

КУРСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК "ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ"

Ежеквартальный рецензируемый журнал

Основан в 1998 году

№ 4

2018

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

| | | | |
|---|---------------------------|--|-------------------|
| В.А. Лазаренко, <i>д.м.н., профессор</i> | – главный редактор | П.В. Калуцкий, <i>д.м.н., профессор</i> | д.м.н., профессор |
| П.В. Ткаченко, <i>д.м.н., доцент</i> | – зам. главного редактора | Т.Л. Киселева, <i>д.ф.н., профессор</i> | д.ф.н., профессор |
| И.И. Бобынцев, <i>д.м.н., профессор</i> | – ответственный секретарь | В.Б. Ласков, <i>д.м.н., профессор</i> | д.м.н., профессор |
| А.И. Бежин, <i>д.м.н., профессор</i> | | Н.Н. Маслова, <i>д.м.н., профессор</i> | д.м.н., профессор |
| М.М. Гурова, <i>д.м.н., доцент</i> | | В.П. Михин, <i>д.м.н., профессор</i> | д.м.н., профессор |
| А.А. Должиков, <i>д.м.н., профессор</i> | | С.В. Поветкин, <i>д.м.н., профессор</i> | д.м.н., профессор |
| И.Л. Дроздова, <i>д.ф.н., доцент</i> | | А.В. Полоников, <i>д.м.н., профессор</i> | д.м.н., профессор |
| А.В. Иванов, <i>д.м.н., профессор</i> | | А.А. Савин, <i>д.м.н., профессор</i> | д.м.н., профессор |
| В.П. Иванов, <i>д.м.н., профессор</i> | | Б.С. Суковатых, <i>д.м.н., профессор</i> | д.м.н., профессор |
| | | И.Г. Хмелевская, <i>д.м.н., профессор</i> | д.м.н., профессор |
| | | О.Л. Чугунова, <i>д.м.н., профессор</i> | д.м.н., профессор |
| | | В.К. Шорманов, <i>д.ф.н., профессор</i> | д.ф.н., профессор |

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

| | | | |
|--|--------------------------------|---|-------------------------|
| И.В. Гайворонский, <i>профессор (Санкт-Петербург)</i> | профессор (Санкт-Петербург) | А.В. Караулов, <i>академик РАН (Москва)</i> | академик РАН (Москва) |
| В.К. Гостищев, <i>академик РАН (Москва)</i> | академик РАН (Москва) | В.Г. Кукес, <i>академик РАН (Москва)</i> | академик РАН (Москва) |
| К.Г. Гуревич, <i>профессор РАН (Москва)</i> | профессор РАН (Москва) | А.Ю. Миронов, <i>профессор (Москва)</i> | профессор (Москва) |
| И.И. Долгушин, <i>академик РАН (Челябинск)</i> | академик РАН (Челябинск) | М.З. Нариманян, <i>профессор (Ереван)</i> | профессор (Ереван) |
| | | Г.В. Порядин, <i>член-корр. РАН (Москва)</i> | член-корр. РАН (Москва) |

Журнал включен в перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ для публикаций материалов докторских и кандидатских диссертаций.

Свидетельство о регистрации:
ПИ № 77-3066 от 10.04.2000 г.

Журнал включен в Реферативный журнал и Базы данных ВИНТИ. Сведения о журнале ежегодно публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodical Directory».



Адрес редакции:

305041, Курск, ул. К. Маркса, 3, редакция журнала
«Курский научно-практический вестник «Человек
и его здоровье»
Тел. (4712) 58-81-48
Факс (4712) 58-81-37
E-mail: kursk-vestnik@mail.ru
www.kursk-vestnik.ru

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» 48473.

© Редколлегия Курского научно-практического
вестника «Человек и его здоровье»
(составитель), 2018 г.

KURSK SCIENTIFIC AND PRACTICAL BULLETIN

“MAN AND HIS HEALTH”

A quarterly reviewed journal

Established in 1998

№ 4

2018

EDITORIAL BOARD:

| | | | |
|---|--|---|---|
| V.A. Lazarenko, <i>PhD, MD, Full Professor</i> | – Editor-in-chief | V.P. Ivanov, P.V. Kalutsky, T.L. Kiseleva, | PhD, MD, Full Professor PhD, MD, Full Professor PhD, Doctor of Pharmacy, Full Professor |
| P.V. Tkachenko, <i>PhD, MD, Associate Professor</i> | – Deputy Chief editor | V.B. Laskov, N.N. Maslova, V.P. Mikhin, S.V. Povetkin, A.V. Polonikov, A.A. Savin, B.S. Sukovatykh, I.G. Khmelevskaya, O.L. Chugunova, V.K. Shormanov, | PhD, MD, Full Professor PhD, Doctor of Pharmacy, Full Professor |
| I.I. Bobyntsev, <i>PhD, MD, Full Professor</i> | – Executive secretary | | |
| A.I. Bezhin, M.M. Gurova, A.A. Dolzhikov, I.L. Drozdova, A.V. Ivanov, | PhD, MD, Full Professor PhD, MD, Associate Professor PhD, MD, Full Professor PhD, Doctor of Pharmacy, Associate Professor PhD, MD, Full Professor | | |

STYLE COMMITTEE:

| | | | |
|---|--|---|---|
| I.V. Gayvoronsky, V.K. Gostishchev, K.G. Gurevich, I.I. Dolgushin, | Professor (St. Petersburg) Academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow) Professor of the Russian Academy of Sciences (Moscow) Academician of the Russian Academy of Sciences (Chelyabinsk) | A.V. Karaulov, V.G. Kukes, A.Yu. Mironov, M.Z. Narimanyan, G.V. Poryadin, | Academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow) Academician of the Russian Academy Of Sciences (Moscow) Professor (Moscow) Professor (Yerevan) Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow) |
|---|--|---|---|

The journal is included in the list of publications, recommended for Doctoral and Phd theses by the Higher Attestation Commission of Russian Federation

Registration certificate
ПН № 77-3066 от 10.04.2000 г.



Editorial office address:

305041, K. Marx, 3, Kursk, Russia
Editorial office of the journal "Kursk Scientific and Practical Bulletin «Man and his health»
Tel. (4712) 58-81-48
Fax (4712) 58-81-37
E-mail: kursk-vestnik@mail.ru
www.kursk-vestnik.ru

Subscription index in «Russian Press» catalogue 48473.

© Editorial board of Kursk Scientific and Practical Bulletin «Man and his health» (drafter), 2018

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

| | |
|--|----|
| Михин В.П., Гаврилюк Е.В., Конопля А.И., Аникин В.В. Цитокиновое звено и система комплемента у больных артериальной гипертензией и взаимосвязь с поражением органов-мишеней | 5 |
| Нагорнев С.Н., Рябцун О.И., Фролков В.К., Будняк М.А., Гуревич К.Г., Пузырева Г.А. Качество жизни пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом при курсовом применении озона в сочетании с транскраниальной магнитотерапией | 13 |
| Аникин В.В., Пушкарева О.В., Громнацкий Н.И. Роль образовательных программ в модификации некоторых факторов риска у больных артериальной гипертензией, работающих на крупном промышленном предприятии | 20 |
| Прибылов С.А., Яковлева М.В., Прибылова Н.Н. Прогностическое значение оценки коронароангиографии, жесткости сосудистой стенки и диастолической дисфункции левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической болезнью почек | 27 |
| Громов А.Л., Губин М.А., Иванов С.В., Будаев А.П., Тишков Д.С. Особенности гемодинамики, гомеостаза и эффективность терапии у больных с местной формой одонтогенной инфекции на фоне хронической патологии органов дыхания ... | 31 |
| Дамьянов Н., Князева Л.И., Князева Л.А., Горяинов И.И., Мещерина Н.С., Степченко М.А., Хардикова Е.М., Понкратов В.И., Рудаков О.С., Бобынцев Я.И., Шунин Е.М., Овсянников Н.И. Влияние тофацитиниба на вазомоторную функцию эндотелия и артериальную ригидность у больных ревматоидным артритом | 37 |
| Сараев И.А. Сдвиги в структуре иерархической системы гомеокинеза больных ИБС на фоне стрессорного воздействия | 45 |
| Дзех О.Ю., Лазарев А.И., Гаврилюк В.П., Костин С.В. Иммунные нарушения и их фармакологическая коррекция при хроническом гингивите у подростков | 50 |
| Заикин Е.Ю., Лазаренко В.А., Калуцкий П.В., Калюзин О.В., Бахтина Н.Г., Муханова Е.И. Клинико-иммунологическая эффективность использования полимурамила в комплексном лечении больных с параректальными свищами | 56 |
| Лазаренко В.А., Иванов С.В., Иванов И.С., Обьедков Е.Г., Беликов Л.Н., Обьедкова Н.Ю., Денисенко А.И. Использование 3D-принтеров в хирургии (обзор литературы) ... | 61 |
| Суковатых Б.С., Затолокина М.А., Мутова Т.В., Назаренко П.М., Григорьев Н.Н., Жуковский В.А. Влияние аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, на прочность и эластичность брюшной стенки при надпочечниковой имплантации легкого полипропиленового эндопротеза (экспериментальное исследование) | 66 |
| Бежин А.И., Солдатова Д.С., Литвиненко И.В., Горпинич А.Б. Экспериментальное обоснование кровоостанавливающего эффекта 3% геля карбоксиметилцеллюлозы | 72 |
| Курлаев П.П., Гриценко В.А., Белозерцева Ю.П. Антибактериальная терапия гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы | 80 |

CLINICAL MEDICINE

| | |
|--|----|
| Mikhin V.P., Gavriulik E.V., Konoplya A.I., Anikhin V.V. Cytokine link of immunity and complement system in patients with arterial hyper-tension and interaction with the involvement of target organs..... | 5 |
| Nagornev S.N., Ryabtsun O.I., Frolkov V.K., Budnyak M.A., Gurevich K.G., Puzyreva G.A. Life quality of patients with chronic generalized parodontitis in course application of ozone in combination with transcranial magnetotherapy | 13 |
| Anikin V.V., Pushkareva O.V., Gromnatskiy N.I. Role of educational programs in modifying some of the risk factors in patients with arterial hypertension, working on a large industrial enterprise | 20 |
| Pribylov S.A., Yakovleva M.V., Pribylova N.N. Predictive value of coronarography assessment, vascular wall rigidity and diastolic dysfunction of left ventricle in patients with coronary heart disease in combination with chronic kidney disease | 27 |
| Gromov A.L., Gubin M.A., Ivanov S.V., Budaev A.P., Tishkov D.S. Features of hemodynamics, homeostasis and therapy effectiveness in patients with a local odontogenic infection against the background of chronic respiratory disease | 31 |
| Dam'yanov N., Knyazeva L.I., Knyazeva L.A., Goryainov I.I., Meshcherina N.S., Stepchenko M.A., Khardikova E.M., Ponkratov V.I., Rudakov O.S., Bobyntsev Ya.I., Shunin E.M., Ovsyannikov N.I. Tofacitinibum impact on the vasomotor endothelial function and arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis | 37 |
| Sarayev I.A. Shifts in the structure of the hierarchical system of homeokinesis in CHD patients against the background of stress exposure ... | 45 |
| Dzekh O.Y., Lazarev A.I., Gavrilyuk V.P., Kostin S.V. Immune disorders and their pharmacological correction in chronic gingivitis in adolescents | 50 |
| Zaikin E.Yu., Lazarenko V.A., Kalutsky P.V., Kalyuzhin O.V., Bakhtina N.G., Mukhanova E.I. Clinical and immunological efficiency of polymuramil in complex treatment of patients with perianal fistulas | 56 |
| Lazarenko V.A., Ivanov S.V., Ivanov I.S., Ob'edkov E.G., Belikov L.N., Ob'edkova N.Ju., Denisenko A.I. Using 3D printers in surgery (literature review)..... | 61 |
| Sukovatykh B.S., Zatolokina M.A., Mutova T.V., Nazarenko P.M., Grigoriev N.N., Zhukovskiy V.A. Effect of autoplasm enriched with platelets on strength and elasticity of the abdominal wall in supraaponeurotic implantation of a lightweight polypropylene endoprosthesis (experimental study)..... | 66 |
| Bezhin A.I., Soldatova D.S., Lytyvnenko I.V., Gorpynich A.B. Experimental justification of the hemostatic effect of carboxymethylcellulose 3% gel | 72 |
| Kurlaev P.P., Gritsenko V.A., Belozertseva Yu.P. Antibacterial therapy of purulent-necrotic complications of diabetic foot syndrome | 80 |

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

*Гайворонский И.В., Гуленко О.В., Гайворонская Т.В.,
Байбаков С.Е., Проходная В.А., Попков В.Л.,
Рисованная О.Н., Гайворонская М.Г.*

Морфологические предикторы стоматологической заболеваемости у детей с врожденной психоневрологической симптоматикой..... 88

*Должиков А.А., Бобынцев И.И., Белых А.Е.,
Должикова И.Н.*

Морфологические изменения нейральных и сосудистых структур гиппокампа при хроническом иммобилизационном и эмоционально-болевым стрессе в эксперименте и их анализ в связи со старением головного мозга и патогенезом болезни Альцгеймера 95

MEDICOBIOLOGICAL SCIENCES

*Gayvoronskiy I.V., Gulenko O.V., Gayvoronskaya T.V.,
Baybakov S.E., Prokhnodnaya V.A., Popkov V.L.,
Risovannaya O.N., Gayvoronskaya M.G.*

Morphological predictors of dental morbidity in children with congenital psychoneurological pathology 88

*Dolzhikov A.A., Bobyntsev I.I., Belykh A.E.,
Dolzhikova I.N.*

Morphological changes in the neural and vascular structures of the hippocampus during chronic immobilization and emotionally painful stress in the experiment and their analysis in connection with the aging of brain and pathogenesis of Alzheimer's disease 95

ЦИТОКИНОВОЕ ЗВЕНО И СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ВЗАИМОСВЯЗЬ С ПОРАЖЕНИЕМ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ

© Михин В.П.¹, Гаврилюк Е.В.¹, Конопля А.И.², Аникин В.В.³

¹ Кафедра внутренних болезней № 2, ² кафедра биологической химии Курского государственного медицинского университета, Курск; ³ кафедра пропедевтики внутренних болезней Тверского государственного медицинского университета, Тверь

E-mail: ganneta@list.ru

Целью исследования явилась оценка уровня цитокинов и компонентов системы комплемента у больных с артериальной гипертензией в зависимости от характера поражения органов-мишеней. Больные артериальной гипертензией 2 степени, риск 3, были разделены на 3 группы в зависимости от поражения органов-мишеней: 21 пациент, у которых имела место гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ), 20 пациентов с ГЛЖ и бессимптомным атеросклерозом и 21 пациент с ГЛЖ и хронической болезнью почек 3 стадии. У больных артериальной гипертензией с субклиническим поражением органов-мишеней выявлены изменения представительности цитокинового звена иммунитета и системы комплемента: более выраженные изменения цитокинового звена у пациентов, сочетающих гипертрофию миокарда левого желудочка с бессимптомным атеросклерозом, тогда как для пациентов, сочетающих гипертрофию миокарда левого желудочка и хроническую болезнь почек, характерны более выраженные изменения показателей системы комплемента.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, артериальное давление, цитокины, система комплемента.

CYTOKINE LINK OF IMMUNITY AND COMPLEMENT SYSTEM IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND INTERACTION WITH THE INVOLVEMENT OF TARGET ORGANS

Mikhin V.P.¹, Gavriiliuk E.V.¹, Konoplya A.I.², Anikhin V.V.³

¹ Department of Internal Medicine N 2, ² Department of Biological Chemistry of Kursk State Medical University, Kursk; ³ Department of Propaedeutics of Internal Diseases of Tver State Medical University, Tver

The aim of the study was to assess the level of cytokines and components of the complement system in patients with arterial hypertension, depending on the nature of the damage to target organs. Patients with arterial hypertension of grade 2, risk 3 were divided into 3 groups depending on the target organ damage: 21 patients who had the left ventricular myocardial hypertrophy (LVH), 20 patients with LVH and asymptomatic atherosclerosis and 21 patients with LVH and chronic stage 3 kidney disease. In patients with arterial hypertension with subclinical lesions of target organs, changes in the representativeness of the cytokine immunity and the complement system were found: more pronounced changes in the cytokine link in patients who combined the left ventricular hypertrophy with asymptomatic atherosclerosis; patients combining the left ventricular hypertrophy and chronic kidney disease are characterized by more pronounced changes in exponent of the system of complement.

Keywords: arterial hypertension, arterial pressure, cytokines, complement system.

Артериальная гипертензия (АГ) в XXI веке является одним из самых распространенных мультифакториальных полиэтиологических заболеваний, поражающих 1/3 взрослого населения планеты [3, 14]. Важность изучения АГ обуславливается тем, что она является одним из первостепенных факторов риска таких осложнений, как инсульт, инфаркт миокарда, почечная недостаточность, поражение глаз, тромбоз сосудов и др., представляющих собой не только медицинскую, но и социально-демографическую проблему [4, 5, 14]. Особенно остро стоит вопрос поиска при АГ средств и способов предотвращения перехода субклинического поражения органов-мишеней в сердечно-сосудистые заболевания и/или хроническую болезнь почек [1, 15].

В настоящее время неоспоримым является факт того, что одним из механизмов, обеспечивающим прогрессирование АГ и более выраженное поражение органов-мишеней, является эндо-

телиальная дисфункция, которая запускает целый каскад иммунологических (в первую очередь система цитокинового звена иммунитета и система комплемента) [2, 6, 8] и метаболических взаимодействий, в итоге приводящих к уменьшению влияния эндотелий-релаксирующих факторов и усилению влияния сосудосуживающих факторов (ангиотензин II и эндотелин) [10, 11, 16]. Эти изменения провоцируют и способствуют повреждению микроциркуляторного русла (ремоделирование сосудов, снижение длины капилляров и их количества), развитию и прогрессированию повреждения органов-мишеней, что, в свою очередь, поддерживает высокие цифры артериального давления (АД) [9, 12, 13].

Целью исследования явилась оценка уровня цитокинов и компонентов системы комплемента у больных с артериальной гипертензией в зависимости от характера поражения органов-мишеней.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе ОБУЗ «Курская городская клиническая больница скорой медицинской помощи» под постоянным наблюдением находилось 62 пациента с верифицированным, согласно клиническим рекомендациям «Артериальная гипертония у взрослых» (2016) [7] и рекомендациям Европейского общества гипертонии и Европейского общества кардиологов (2013), диагнозом: гипертоническая болезнь II стадии, артериальная гипертония 2 степени, риск 3 (высокий), основанным на данных комплекса клинико-инструментальных методов обследования. Критерии включения пациентов в проводимое исследование:

- возраст 30-50 лет;
- гипертоническая болезнь II стадии, 2 степени, с включением 1 и более субклинических поражений следующих органов-мишеней;
- гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ), подтвержденная электрокардиографическими признаками: индекс Соколова-Лайона > 35 мм; корнельский показатель для мужчин ≥ 28 мм, для женщин ≥ 20 мм, корнельское произведение > 2440 мм \times мс, – и/или эхокардиографическими признаками при использовании ультразвукового сканера MyLab15 (Esoate/PieMedical, Италия) в М и В-режимах: индекс массы миокарда левого желудочка у мужчин > 115 г/м², у женщин > 95 г/м²;
- бессимптомный атеросклероз, подтвержденный результатами дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий и обнаружения утолщения стенки сосудов (комплекс интимамедиа $\geq 0,9$ мм) или атеросклеротической бляшки в брахиоцефальных, почечных и/или подвздошно-бедренных артериях; повышением скорости пульсовой волны («каротидно-фemorальной») > 10 м/сек и/или снижением лодыжечно-плечевого индекса систолического давления $< 0,9$;
- хроническая болезнь почек (ХБП) 3 стадии со скоростью клубочковой фильтрации 30-60 мл/мин/1,73 м² (Modification of Diet in Renal Disease – формула) или низкий клиренс креатинина < 60 мл/мин (формула Кокрофта-Гаулта);
- анамнез заболевания 5 лет и более;
- наличие в анамнезе несистемного приема антигипертензивных препаратов.

Критериями исключения служили симптоматическая АГ, наличие острых воспалительных и хронических заболеваний в фазе обострения, сахарного диабета, злокачественных новообразований и болезней крови, хронических заболеваний бронхолегочной системы с нарушением функций дыхательной системы.

Всем пациентам назначалась стартовая антигипертензивная терапия, включающая периндоприл (5-10 мг/сут) + амлодипин (5-10 мг/сут) (дозы препаратов определялись эффективностью терапии) и через 4 недели от начала исследования проводилось двукратное «офисное» измерение артериального давления (АД) с целью контроля достижения целевого АД.

При этом пациенты с АГ были разделены на 3 группы в зависимости от наличия поражения органов-мишеней: 21 пациент с АГ, у которых имела место изолированная ГЛЖ (1 группа), 20 больных АГ, у которых ГЛЖ сочеталась с бессимптомным атеросклерозом (2 группа), и 21 пациент с АГ, сочетающие ГЛЖ с хронической болезнью почек (ХБП) 3 стадии (3 группа). В качестве контроля использовались показатели 22 здоровых доноров (10 женщин и 12 мужчин), средний возраст которых составил $38,9 \pm 3,2$ года (табл. 1).

Протокол исследования был одобрен региональным этическим комитетом ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (Протокол № 2 от 09.02.2018 г.). От всех больных и лиц контрольной группы было получено информированное согласие на участие в данном исследовании.

В плазме крови определялся уровень цитокинов фактора некроза опухолей (ФНО), ИЛ-1 α , ИЛ-6, ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-10, рецепторного антагониста ИЛ-1 (РАИЛ) и компонентов системы комплемента C₃, C₄, C_{3a}, C₅, C_{5a}, фактора Н и C₁-ингибитора с помощью тест-систем (ООО «Цитокин», г. Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа в первые сутки поступления и через 4 недели после начала антигипертензивной терапии.

Статистическую обработку результатов исследования проводили в соответствии с общепринятыми принципами статистического анализа. При сравнении качественных параметров использовали критерий χ^2 (хи-квадрат). Для оценки принадлежности количественных признаков к виду распределения использовали тест Шапиро-Уилка. Для сравнения нормально распределенных величин использовался t-критерий Стьюдента. Оценку статистической значимости различий количественных величин с ненормальным распределением осуществляли с помощью U-критерия Манна-Уитни и критерия Вилкоксона (при сравнении зависимых групп). Значения нормально распределенных количественных параметров представлены средним арифметическим (М) с ошибкой средней арифметической (m), а ненормально распределенных – медианой (Me) с межквартильным интервалом (P25; P75). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных пациентов с гипертонической болезнью II стадии, 2 степени, риск 3 (M±m)

| Параметры | 1-я группа (n=21) | 2-я группа (n=20) | 3-я группа (n=21) |
|--|-------------------|-----------------------|-------------------------|
| Мужчин, абс. / % | 11/52,0 | 10/50,0 | 10/48,0 |
| Возраст, лет | 45,9±1,9 | 41,9±1,7 | 43,8±1,7 |
| Длительность АГ, лет | 6,2±2,3 | 5,8±2,0 | 6,1±1,9 |
| Систолическое АД, мм рт. ст. | 168,9±5,8 | 167,9±5,9 | 167,7±5,0 |
| Диастолическое АД, мм рт.ст. | 95,4±2,1 | 96,2±2,3 | 97,2±2,81 |
| Частота сердечных сокращений, уд/мин | 77,9±6,0 | 76,3±7,1 | 78,2±6,9 |
| Курение, абс. / % | 9/43,0 | 11/55,0 | 10/48,0 |
| Дислипидемия, абс. / % | 5/23,8 | 12/60,0 | 4/19,0 |
| Глюкоза плазмы натощак 5,6-6,9 ммоль/л (101-125 мг/дл), абс. / % | 3/14,3 | 4/20,0 | 2/9,5 |
| Нарушение толерантности к глюкозе (7,8-11,0 ммоль/л), абс. / % | 6/28,6 | 5/25,0 | 6/28,6 |
| Ожирение (индекс массы тела ≥ 30 кг/м ²) | 18/85,7 | 16/80,0 | 15/71,4 |
| Абдоминальное ожирение (окружность талии: ≥ 102 см у мужчин, ≥ 88 см у женщин), абс. / % | 17/81,0 | 16/80,0 | 16/76,2 |
| Семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний (<55 лет у мужчин, <65 лет у женщин), абс./% | 15/71,4 | 18/90,0 | 15/71,4 |
| Электрокардиографические признаки ГЛЖ, абс./% | 15/76,2 | 16/80,0 | 16/76,2 |
| Эхокардиографические признаки ГЛЖ, абс./% | 18/85,7 | 18/90,0 | 18/85,7 |
| Утолщение стенки сонных артерий, абс. / % | – | 18/90,0 ^{*1} | – ^{*2} |
| Скорость пульсовой волны («каротидно-фemorальной») >10 м/сек, абс. / % | – | 16/80,0 ^{*1} | – ^{*2} |
| Лодыжечно-плечевой индекс систолического давления < 0,9, абс. / % | – | 17/85,0 ^{*1} | – ^{*2} |
| ХБП 3 стадии, абс. / % | – | – | 12/57,1 ^{*1,2} |
| Микроальбуминурия, абс. / % | – | – | 18/85,7 ^{*1,2} |

Примечание: * – отмечены достоверные различия (p < 0,05).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При определении исходного уровня у пациентов с АГ и ГЛЖ (группа 1) в плазме крови выявлено повышение уровня ФНО, ИЛ-1 α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-2, С_{3а}, С₅ и С_{5а}-компонента системы комплемента, но снижение уровня С₃-компонента (табл. 2).

У больных АГ с ГЛЖ и бессимптомным атеросклерозом (2 группа) в плазме крови до начала антигипертензивной терапии повышена концентрация не только ФНО, ИЛ-1 α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-2, С_{3а}, С₅ и С_{5а}-компонента системы комплемента, но и РАИЛ, С₄-компонента системы комплемента, при этом концентрация ИЛ-10, ИЛ-8 и ИЛ-6 достоверно выше значений у пациентов 1-й группы (табл. 2).

У больных АГ с ГЛЖ и ХБП в плазме крови до начала лечения повышена концентрация всех изученных цитокинов, за исключением уровня ИЛ-6, концентрация которого достоверно не отличается от уровня здоровых доноров (табл. 2). Обращает внимание тот факт, что у больных АГ в плазме крови достоверно выше концентрация С_{5а}-компонента системы комплемента при неиз-

мененных значениях уровня С₅-компонента системы комплемента (табл. 2).

Использование антигипертензивной фармакотерапии у пациентов с АГ в 1 группы сопровождалось снижением в плазме крови, но не до уровня группы здоровых доноров, концентрации ФНО, ИЛ-10 и ИЛ-2, нормализуется концентрация ИЛ-1 α (рис. 1).

Назначение антигипертензивной фармакотерапии пациентам с АГ из 2 группы позволило снизить, но не до уровня нормы, концентрацию в плазме крови ФНО, ИЛ-1 α , ИЛ-2, при этом возрастает дополнительно уровень ИЛ-10 и РАИЛ (рис. 1).

У больных АГ из 3 группы в плазме крови на фоне проводимой антигипертензивной терапии нормализуется концентрация ИЛ-1 α , ИЛ-6 и корригируется, но не до уровня группы здоровых доноров, уровень РАИЛ, ИЛ-2 и ИЛ-10 (рис. 1).

На фоне проводимой антигипертензивной терапии у пациентов с АГ из 1-й группы снижается концентрация С₃-компонента системы комплемента и возрастает уровень С₅-компонента системы комплемента и нормализуется концентрация С₄-компонента комплемента и фактора Н (рис. 2).

Концентрация цитокинов и компонентов системы комплемента в плазме крови у пациентов с АГ до начала антигипертензивной терапии (Ме [P25; P75])

| Показатели | Здоровые | 1 группа | 2 группа | 3 группа |
|----------------------------------|-------------------------|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| ФНО, пг/мл | 3,5 [3,1; 3,8] | 5,2 ^{*1} [4,7; 5,6] | 7,5 ^{*1,2} [6,8; 7,6] | 5,6 ^{*1,3} [5,1; 6,3] |
| ИЛ-1 α , пг/мл | 4,3 [4,0; 4,6] | 5,6 ^{*1} [5,2; 6,0] | 9,1 ^{*1,2} [8,6; 10,3] | 6,5 ^{*1,3} [6,0; 7,1] |
| ИЛ-6, пг/мл | 5,5 [5,1; 5,9] | 4,9 ^{*1} [4,6; 5,3] | 8,4 ^{*1,2} [7,9; 9,0] | 6,1 ^{*2,3} [5,7; 6,6] |
| ИЛ-8, пг/мл | 4,3 [3,9; 4,7] | 6,3 ^{*1} [5,8; 6,6] | 7,8 ^{*1,2} [7,3; 8,3] | 8,4 ^{*1,2} [7,5; 9,0] |
| ИЛ-10, пг/мл | 0,8 [0,6; 1,0] | 5,2 ^{*1} [4,9; 5,5] | 8,1 ^{*1,2} [7,6; 8,6] | 9,9 ^{*1,2} [9,3; 10,4] |
| РАИЛ, пг/мл | 436,1 [428; 456] | 468,3 [423,6; 489,2] | 589,2 ^{*1,2} [539,6; 623,3] | 865,4 ^{*1-3} [786,3; 923,7] |
| ИЛ-2, пг/мл | 0,9 [0,7; 1,1] | 4,6 ^{*1} [4,2; 4,9] | 5,9 ^{*1,2} [5,5; 6,3] | 7,7 ^{*1-3} [6,9; 8,4] |
| C ₃ , мг/дл | 122,1 [109,2; 126,3] | 103,6 ^{*1} [98,3; 106,8] | 109,1 ^{*1} [97,7; 112,6] | 98,3 ^{*1} [92,3; 103,6] |
| C _{3a} , нг/мл | 60,7 [56,3; 62,9] | 86,4 ^{*1} [82,4; 90,2] | 85,2 ^{*1} [80,3; 93,6] | 72,1 ^{*1} [68,2; 77,9] |
| C ₄ , мг/дл | 37,2 [35,6; 40,3] | 43,5 [38,6; 45,6] | 49,4 ^{*1} [45,1; 53,6] | 48,9 ^{*1} [46,9; 53,4] |
| C ₅ , нг/мл | 37,3 [35,7; 40,2] | 52,6 ^{*1} [49,1; 55,2] | 52,1 ^{*1} [48,7; 55,7] | 42,9 ^{*2,3} [39,4; 46,7] |
| C _{5a} , нг/мл | 71,7 [68,7; 74,3] | 109,4 ^{*1} [101,3; 115,3] | 126,5 ^{*1} [118,2; 136,6] | 189,6 ^{*1-3} [178,5; 203,2] |
| Фактор Н, нг/мл | 202,9 [186,9; 216,1] | 156,8 ^{*1,2} [149,7; 169,3] | 103,6 ^{*1,2} [96,1; 110,4] | 265,2 ^{*1-3} [243,6; 284,1] |
| C ₁ -ингибитор, нг/мл | 27,8 [25,2; 28,4] | 27,3 [25,3; 30,1] | 29,6 [33,6; 36,5] | 28,4 [26,5; 30,4] |

Примечание: звездочкой (*) отмечены достоверные отличия медиан ($p < 0,05$); цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы эти различия.

У больных АГ из 2-й группы на фоне проводимой фармакотерапии нормализуется уровень C₄ и C₅-компонента системы комплемента, корректируется уровень фактора Н и еще больше возрастает концентрация C₁-ингибитора (рис. 2).

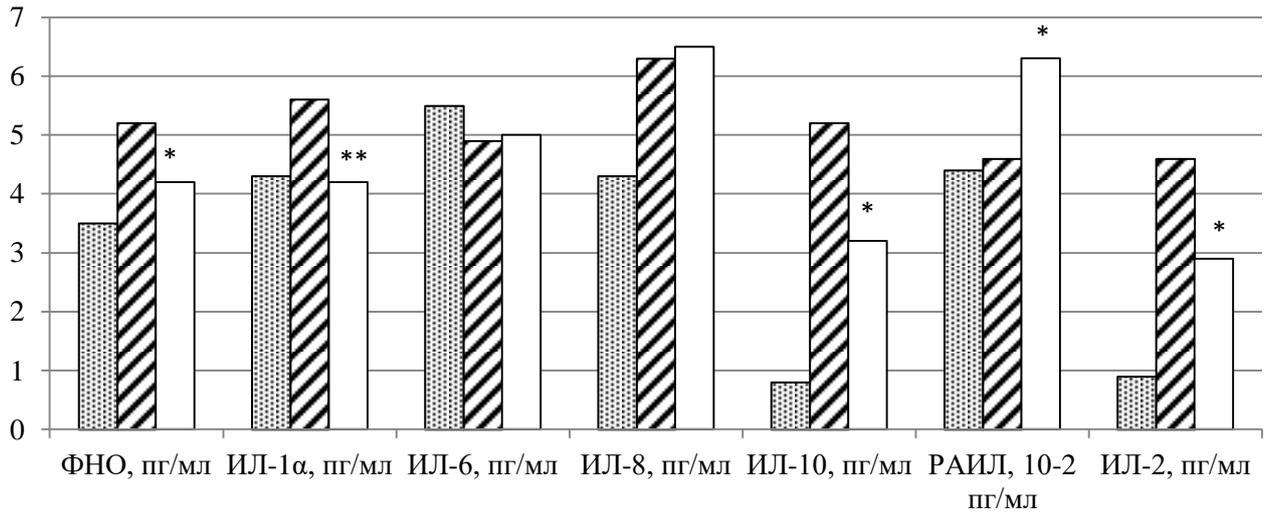
У больных АГ 3-й группы в плазме крови снижается концентрация фактора Н, C₁-ингибитора и корректируется уровень C_{5a}-компонента системы комплемента (рис. 2).

Полученные результаты подтверждают данные литературы о взаимообусловленности поражения органов-мишеней при АГ и нарушениями иммунного гомеостаза, проявляющимися активацией системы комплемента и изменениями про- и противовоспалительных цитокинов [3, 10].

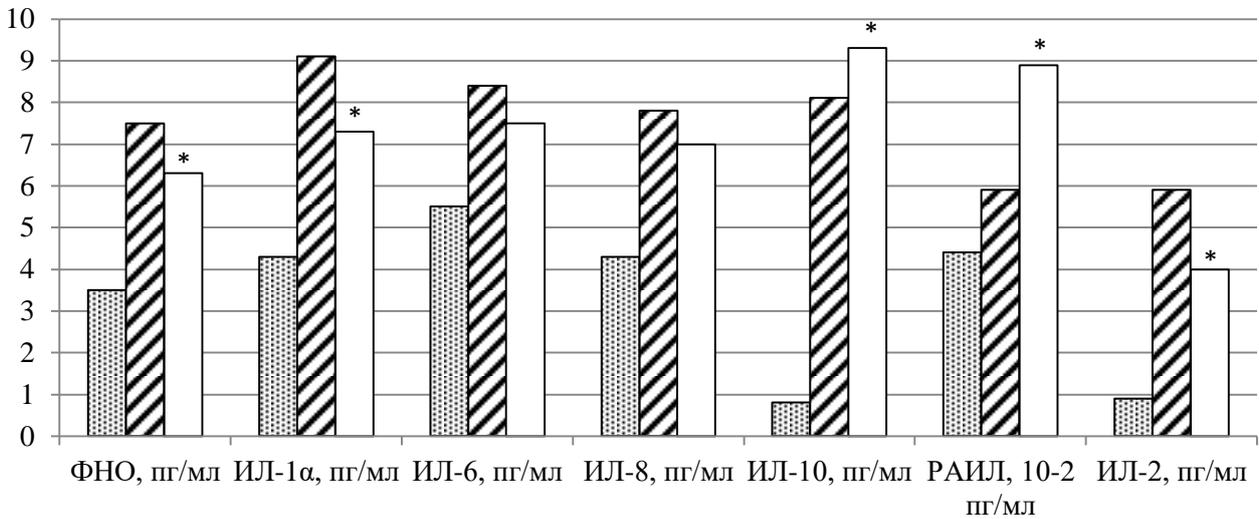
Анализируя показатели цитокинового звена иммунитета и активность системы комплемента у больных АГ, можно говорить о более выраженных изменениях цитокинового звена иммунитета у пациентов с АГ, у которых помимо ГЛЖ имело

место атеросклеротическое поражение сосудов, тогда как у больных АГ с ГЛЖ и ХБП имеют место более выраженные изменения изученных показателей компонентов системы комплемента.

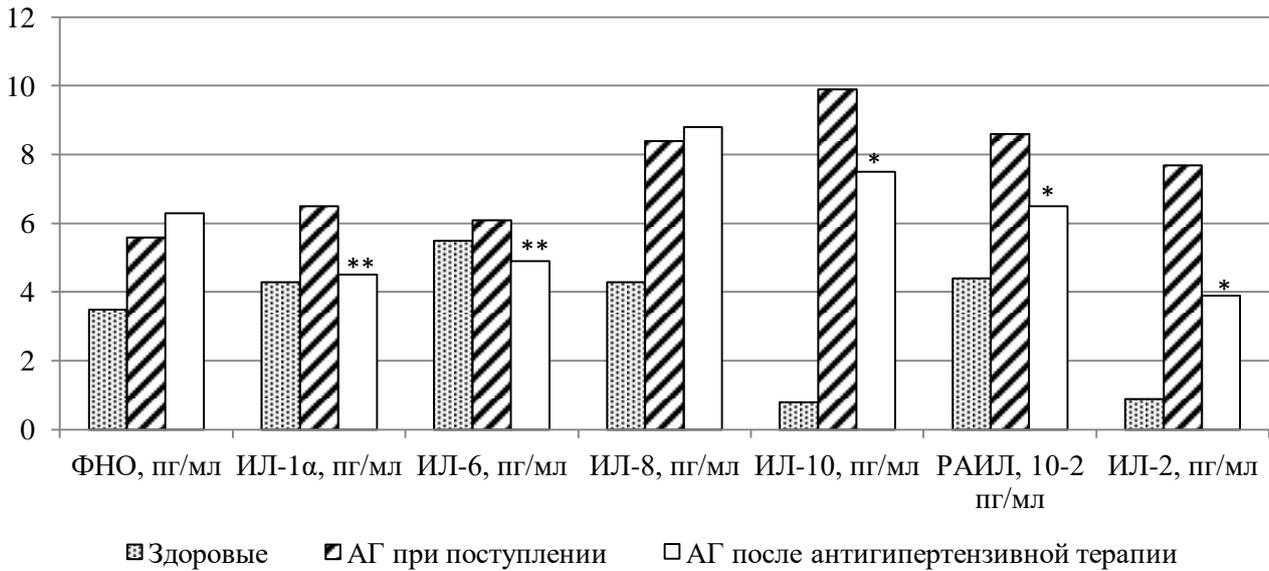
Полученные результаты соответствуют существующей концепции патогенеза атеросклеротического процесса, сопровождающегося процессами последовательных взаимообусловленных изменений сосудистой стенки воспалительного характера, начинающихся с дисфункции и повреждения эндотелия. Все это морфологически характеризуется нарушением цитоскелета, ослаблением межклеточных связей, изменением расстояния между клетками, экспозицией субэндотелиальных структур, которые, привлекая макрофаги, активируют выброс ими провоспалительных цитокинов [6].



А.



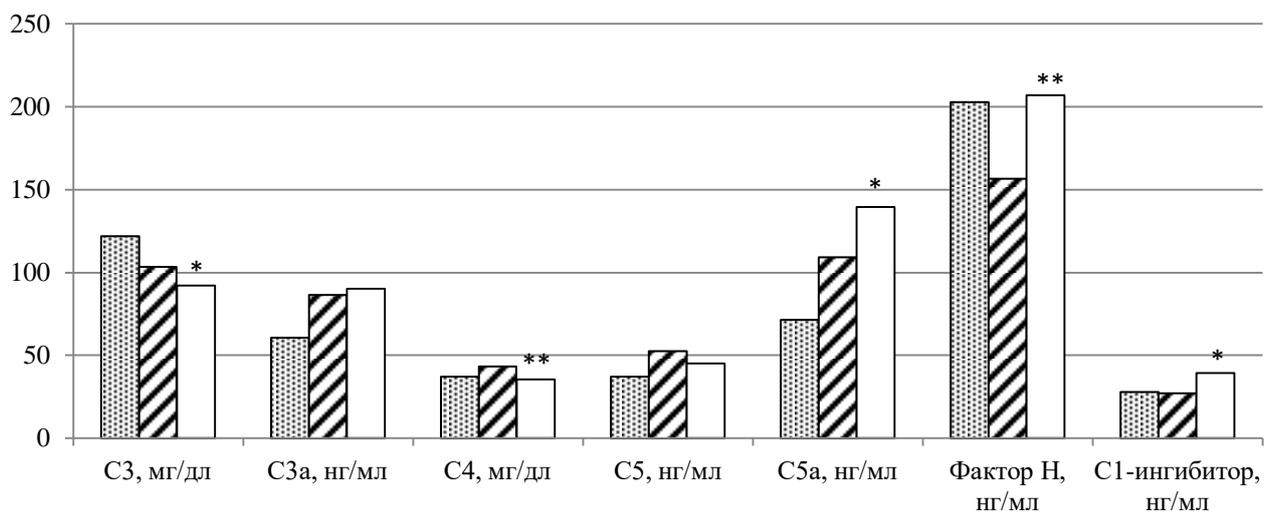
Б.



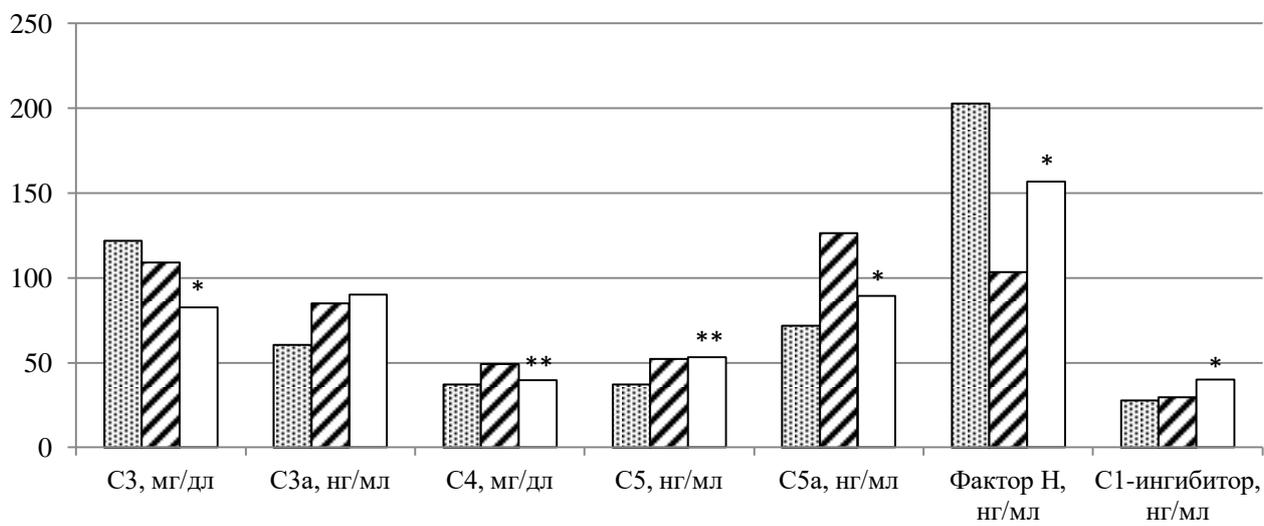
В.

Рис. 1. Уровень цитокинов в плазме крови у пациентов с АГ 1-й, 2-й и 3-й группы на фоне антигипертензивной терапии (А, Б, В соответственно) (Ме [P25; P75]).

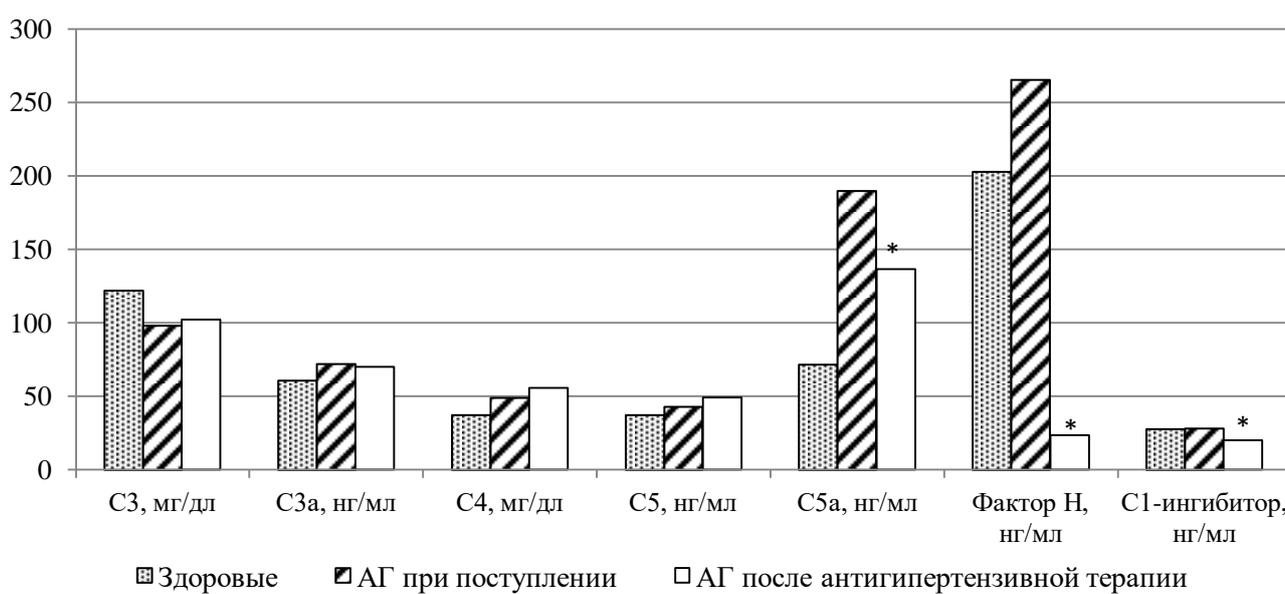
Примечание: * – $p < 0,05$ к группе до лечения; ** – $p < 0,05$ к группе здоровых доноров.



А.



Б.



■ Здоровые ▨ АГ при поступлении □ АГ после антигипертензивной терапии

В.

Рис. 2. Уровень компонентов системы комплемента в плазме крови у пациентов с АГ 1-й, 2-й, 3-й группы на фоне антигипертензивной терапии (А, Б, В соответственно) (Ме [P25; P75]).

Примечание: * – $p < 0,05$ к группе до лечения; ** – $p < 0,05$ к группе здоровых доноров.

Более выраженное вовлечение в патогенез АГ системы комплемента, вероятно, ведет к поражению дополнительно паренхимы почек за счет образующихся мембран атакующих комплексов, что обуславливает субклиническое поражение почек в виде ХБП 3 стадии [3, 7].

Данные о состоянии цитокинового звена иммунитета и активности системы комплемента диктуют необходимость более детального изучения иммунных механизмов поражения органов-мишеней при АГ и открывает перспективное направления профилактики перехода субклинического поражения органов-мишеней в сердечно-сосудистые заболевания и ХБП.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Беляева И.Г., Грицаенко Г.А., Терезулова А.М., Мингазетдинова Л.Н.* Субклиническое воспаление и цитокиновый статус у больных артериальной гипертензией с метаболическими факторами риска // *Современные наукоемкие технологии.* – 2012. – № 6. – С. 10-13. [Belyaeva I.G., Grizaenko G.A., Teregulova A.M., Mingazetdinova L.N. Sub-clinical inflammation and status of cytokines in patients of an arterial hypertension with metabolic factors. *Sovremennyye naukoeyemkiye tekhnologii.* 2012; (6): 10-13 (in Russ.).]
2. *Гаврилюк Е.В., Конопля А.И., Караулов А.В.* Роль иммунных нарушений в патогенезе артериальной гипертензии // *Иммунология.* – 2016. – Т. 37, № 1. – С. 29-35. – DOI: 10.18821/0206-4952-2016-37-1-29-35 [Gavriliuk E.V., Konoplya A.I., Karaulov A.V. Role of immune disturbances in the pathogenesis of the arterial hypertension. *Immunologiya.* 2016; 37(1): 29-35. (in Russ.).]
3. *Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Моисеев В.С.* Артериальная гипертензия: ключи к диагностике и лечению. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 864 с. [Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V., Moiseyev V.S. Hypertension: the keys to diagnosis and treatment. М. : GEOTAR-Media; 2009: 864 (in Russ.).]
4. *Мансимова О.В., Гаврилюк Е.В., Конопля Е.Н.* Иммуномодулирующие и кардиопротективные эффекты милдроната и мексикора в условиях острого коронарного синдрома // *Системный анализ и управление в биомедицинских системах.* – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 191-194. [Mansimova O.V., Gavriliuk E.V., Konoplya E.N. Immune and cardioprotective effects of mildronat and mexicor at patients with the acute coronary syndrome. *Sistemnyy analiz i upravleniye v biomeditsinskikh sistemakh.* 2010; 9(1): 191-194 (in Russ.).]
5. *Мансимова О.В., Дорофеева С.Г., Конопля Е.Н., Гаврилюк Е.В.* Ишемическая болезнь сердца и иммунометаболические нарушения // *Ученые записки Орловского государственного университета.* Серия: Естественные, технические и медицинские науки. – 2014. – Т. 1, № 7. – С. 74-75. [Mansimova O.V., Dorofeeva S.G., Konoplya E.N., Gavriliuk E.V. Coronary heart disease and immunometabolic disorders. *Uchenyye zapiski Orlovskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Estestvennyye, tekhnicheskiye i meditsinskiye nauki.* 2014; 1(7): 74-75 (in Russ.).]
6. *Павлов О.Н.* Роль инфекции в патогенезе атерогенного воспалительного процесса // *Клиницист.* – 2013. – № 1. – С. 9-13. [Pavlov O.N. The role of infection in pathogenesis of atherogenous inflammatory process. *Klinitsist.* 2013; (1): 9-13 (in Russ.).]
7. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013 // *Российский кардиологический журнал.* – 2014. – Т. 19, № 1. – С. 7-94. [Recommendations for the treatment of arterial hypertension. ESH/ESC 2013. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2014; 19(1): 7-94 (in Russ.).]
8. *Сафроненко А.В., Макляков Ю.С., Харсеева Г.Г.* Иммунологические аспекты рефрактерной артериальной гипертензии. // *Фундаментальные исследования.* – 2012. – № 2-1. – С. 124-127. [Safronenko A.V., Maklyakov Y.S., Kharseyeva G.G. Immunological aspects of resistant arterial hypertension. *Fundamental'nyye issledovaniya.* 2012; (2-1): 124-127 (in Russ.).]
9. *Суслова Ю.И., Михин В.П., Быстрова Н.А., Гаврилюк Е.В.* Иммунокорректирующая эффективность мексикора и галавита при лечении гипертонической болезни // *Системный анализ и управление в биомедицинских системах.* – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 1149-1152. [Suslova Y.I., Mikhin V.P., Bystrova N.A., Gavriliouk E.V. Immunocorective efficiency of mexicor and galavit at treatment of essential arterial hypertension. *Sistemnyy analiz i upravleniye v biomeditsinskikh sistemakh.* 2013; 12(4): 1149-1152. (in Russ.).]
10. *Филиппов Е.В.* Возможности престанса в коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка // *Атмосфера. Новости кардиологии.* – 2017. – № 4. – С. 14-19. [Filippov E.V. Possibilities of Prestanza in the correction of endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension and left ventricular hypertrophy. *Atmosfera. Novosti kardiologii.* 2017; (4): 14-19 (in Russ.).]
11. *Шинетова Л.Е., Омар А., Елубаева Л., Акпарова А.Ю., Берсимбаев Р.И.* Цитокины и артериальная гипертензия // *Вестник Казахского Национального медицинского университета.* – 2017. – № 1. – С. 264-268. [Shinetova L.E., Omar A., Elubayeva L., Akparova A.Y., Bersimbay R.I. Cytokines and hypertension. *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta.* 2017; (1): 264-268 (in Russ.).]
12. *Didion S.P., Kinzenbaw D.A., Schrader L.I. Chu Y., Faraci F.M.* Endogenous interleukin-10 inhibits angiotensin II-induced vascular dysfunction // *Hypertension.* – 2009. – Vol. 54, N 3. – P. 619-624. – DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.137158.

13. *Dinh Q.N., Drummond G.R., Sobey C.G., Chrissobolis S.* Roles of inflammation, oxidative stress and vascular dysfunction in hypertension // *BioMed Research International*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 406960. – DOI: 10.1155/2014/406960.
14. *Mills K.T., Bundy J.D., Kelly T.N., Reed J.E., Kearney P.M., Reynolds K., Chen J., He J.* Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries // *Circulation*. – 2016. – Vol. 134, N 6. – P. 441-450. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912.
15. *Uurtuya S., Kotani K., Koibuchi H., Miyamoto M., Kario K., Yamada T., Taniguchi N.* The relationship between serum C-reactive protein and daily physical activity in Japanese hypertensive patients // *Clin. Exp. Hypertens*. – 2010. – Vol. 32, N 8. – P. 517-522. – DOI: 10.3109/10641963.2010.496512.
16. *Xu T., Ju Z., Tong W., Hu W., Liu Y., Zhao L., Zhang Y.* Relationship of C-reactive protein with hypertension and interactions between increased C-reactive protein and other risk factors on hypertension in Mongolian people, China // *Circ J*. – 2008. – Vol. 72, N 8. – P. 1324-1328.

Поступила в редакцию 01.10.2018

Подписана в печать 20.12.2018

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ ПРИ КУРСОВОМ ПРИМЕНЕНИИ ОЗОНА В СОЧЕТАНИИ С ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТОТЕРАПИЕЙ

© *Нагорнев С.Н.¹, Рябцун О.И.², Фролков В.К.³, Будняк М.А.⁴, Гуревич К.Г.⁴, Пузырева Г.А.³*

¹ Лаборатория изучения проблем изменения климата, биометеорологии и Арктической медицины Центра стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью, Москва; ² Стоматология «Ильдент», Москва; ³ отдел биомедицинских исследований Национального медицинского исследовательского центра реабилитации и курортологии, Москва; ⁴ кафедра ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни – залог успешного развития» Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, Москва
E-mail: kgurevich@mail.ru

В статье проведен анализ влияния хронического генерализованного пародонтита и способов его лечения на качество жизни пациентов, оцениваемого с помощью валидизированного в России стоматологического опросника ОНП-14 (Oral Health Impact Profile). Показано, что исходное состояние больных хроническим генерализованным пародонтитом характеризовалось выраженным снижением качества жизни и его критериев по сравнению с показателями здоровых лиц. Установлено, что курсовое применение озона в сочетании с транскраниальной магнитотерапией у больных хроническим генерализованным пародонтитом по сравнению с традиционным лечением является более эффективным терапевтическим методом, обеспечивающим достоверную положительную динамику субъективных признаков и основных стоматологических индексов. Совокупность выявленных положительных зависимостей между показателями стоматологического статуса и доменами качества жизни доказывает информативность использования опросника «ОНП-14» в качестве критерия выбора метода терапии и оценки клинической эффективности проводимого лечения хронического генерализованного пародонтита.

Ключевые слова: качество жизни, стоматологический опросник ОНП-14, хронический генерализованный пародонтит, озонотерапия, транскраниальная магнитотерапия, стоматологические индексы.

LIFE QUALITY OF PATIENTS WITH CHRONIC GENERALIZED PARODONTITIS IN COURSE APPLICATION OF OZONE IN COMBINATION WITH TRANSCRANIAL MAGNETOTHERAPY

Nagornev S.N.¹, Ryabtsun O.I.², Frolov V.K.³, Budnyak M.A.⁴, Gurevich K.G.⁴, Puzyreva G.A.³

¹ Laboratory for the Study of Climate Change, Biometeorology and Arctic Medicine of Center for Strategic Planning and Management of Medical and Biological Health Risks, Moscow; ² Dentistry clinics "Ildent", Moscow; ³ Department of Biomedical Research of National Research Center of Medical Rehabilitation and Balneology, Moscow; ⁴ UNESCO department "Healthy lifestyle – the key to successful development" of A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow

The article analyzes the effect of chronic generalized periodontitis and the methods of its treatment on the life quality of patients which has been assessed by using the Oral Health Impact Profile (OHIP-14) as an oral health questionnaire validated in Russia. It was shown that the initial state of patients with chronic generalized parodontitis was characterized by a marked decrease in the life quality and its criteria in comparison with the indices of healthy individuals. It has been established that the course application of ozone in combination with transcranial magnetotherapy in patients with chronic generalized periodontitis in comparison with traditional treatment is a more effective therapeutic method that provides reliable positive dynamics of subjective signs and basic dental indices. The combination of the revealed positive dependences between the indicators of the dental status and the domains of the life quality proves the informative use of the "OHIP-14" questionnaire as a criterion for choosing the method of therapy and evaluating the clinical effectiveness of the ongoing treatment of chronic generalized periodontitis.

Keywords: quality of life, OHIP-14 dental questionnaire, chronic generalized periodontitis, ozonotherapy, transcranial magnetotherapy, dental indices.

Парадигме современного здравоохранения соответствует представление об улучшении качества жизни (КЖ) человека. Понимая под КЖ интегральную характеристику физического, психологического, эмоционального и социального функционирования человека, основанного на его субъективной степени удовлетворенности условиями и характеристиками своей жизни, нет со-

мнений в том, что ее параметры обладают независимой прогностической значимостью и являются более точными факторами состояния больного во время лечения, чем общесоматический статус [9, 4]. По мнению ряда ученых, весомый вклад в формирование КЖ человека вносит стоматологическое здоровье, поскольку оказывает существенное влияние на эстетику лица, качество питания

человека, формирование речи, а также полноценность психики и поведение в обществе [3, 10]. С другой стороны, применение подхода и критериев, позволяющих достичь оптимального контроля над болезнью и улучшить качество жизни пациентов на основе изучения индивидуального восприятия пациентом своей болезни, выступает одним из перспективных направлений повышения эффективности диагностического и лечебного процесса при воспалительных заболеваниях полости рта [11].

Среди различных стоматологических заболеваний, определяющих социальное функционирование пациента, выраженность психических расстройств и физического дискомфорта, ведущее место занимает патология пародонта, которая в шесть раз чаще приводит к функциональным расстройствам зубочелюстной системы, обусловленных потерей зубов [12]. В структуре всех воспалительных заболеваний пародонта центральное место занимает хронический генерализованный пародонтит (ХГП), распространенность которого среди взрослого населения составляет от 65% до 98% и имеет тенденцию к неуклонному росту [6, 15]. Сложность этиологии и патогенеза заболевания, зависимость его от многих факторов, отсутствие первичной профилактики и нередкая рефрактерность к традиционным методам лечения, обуславливая высокую распространенность пародонтита, снижают эффективность лечебно-оздоровительных мероприятий [1]. Указанные обстоятельства существенно актуализируют поиск и разработку новых перспективных методов лечения ХГП, выдвигая их на рубеж приоритетных научно-практических задач современной медицины [5, 17].

В исследованиях последних лет, выполненных в рамках данной проблемы, отмечается целесообразность внедрения патогенетически ориентированных методов лечения больных ХГП на основе преимущественного использования немедикаментозных лечебных факторов [1, 7]. Именно природные и преформированные физические факторы, обладая выраженным саногенетическим потенциалом, позволяют снизить медикаментозную нагрузку при обострении заболевания, ускорить процессы выздоровления, максимально полно восстановить нарушенные функции и улучшить качество жизни человека. В связи с этим представляет интерес изучение эффективности применения озона в сочетании с транскраниальной магнитотерапией (ТМТ) в лечении заболеваний пародонта. Для озонотерапии характерны простота применения и хорошая переносимость. При этом озон обладает противогипоксическим, иммунокорректирующим действием, способен потенцировать действие антибиотиков и улучшить

реологические свойства крови [13, 16]. В то же время метод ТМТ оказывает выраженное противоотечное, анальгезирующее, противовоспалительное и спазмолитическое действие, улучшает микроциркуляцию в тканях, оптимизирует метаболические процессы [8].

Целью настоящего исследования явилась оценка качества жизни пациентов с хронически генерализованным пародонтитом при комплексном применении озона и транскраниальной магнитотерапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 63 пациента с ХГП легкой и средней степени тяжести в возрасте 35-50 лет (средний возраст составил $42,5 \pm 0,32$ года). Критериями включения пациентов в исследование являлись: возраст от 35 до 50 лет; верифицированный по критериям МКБ-10 диагноз «Хронический генерализованный пародонтит» 1-2 степени тяжести в стадии неполной ремиссии; длительность заболевания – от двух до десяти лет; информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения выступали: общие противопоказания для проведения озонотерапии и ТМТ; хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени; зубочелюстные аномалии и деформации; соматические заболевания в стадии декомпенсации.

В соответствии с процедурой рандомизации все обследуемые были разделены на 2 группы случайным образом, что исключает влияние субъективности исследователей, а также систематической ошибки. Первая группа (контрольная, 31 пациент) получала традиционное лечение, включающее стандартную пародонтологическую терапию (гигиеническая обработка полости рта, удаление назубных отложений, шлифовывание зубов, аппликации на десны антимикробных (0,06% раствор хлоргексидина, метронидазол) и противовоспалительных препаратов (индометацин, АСК), юретаж пародонтального кармана). Пациентам второй группы (основная, 32 пациента) наряду с традиционным лечением проводили озонотерапию в сочетании с транскраниальным воздействием переменным магнитным полем низкой интенсивности.

Для озонотерапии использовали озонаторную терапевтическую установку УОТА-60-01 «Медозон» (Россия). В течение 5 мин физиологический раствор насыщали озono-кислородной смесью, концентрация озона в котором составляла 112-123 мг/л. В растворе концентрация озона колебалась в пределах 8,6-9,5 мг/л. Озонированный

раствор объемом 250 мл использовали для орошения пародонтальных карманов с помощью стоматологического ирригатора «Oral-B» фирмы Braun (Германия) в режиме работы «моноструя». Мощность подаваемой струи выбирали из положений от 1 до 5 на ручке регулятора давления. Озонотерапию проводили один раз в сутки, в течение 10-15 минут. Полный курс лечения включал 10 процедур, проводимых через день.

Транскраниальную магнитотерапию переменным магнитным полем осуществляли с помощью приставки «Оголовье» к аппарату «Амо-Атос», состоящей из двух полуцилиндрических излучателей переменного магнитного поля, расположенных битемпорально. Терапию проводили в положении сидя, начиная с частоты 1 Гц при продолжительности процедуры 7 мин и напряженности поля 10-30 мТл. Затем постепенно увеличивали частоту и продолжительность процедуры до 10 Гц и 12 мин соответственно, с целью адаптации к данному физическому фактору и исключения индивидуальной непереносимости. Указанная величина магнитной индукции (10-30 мТл) позволяет обеспечить достаточную глубину проникновения магнитного поля при воздействии на диэнцефальные структуры мозга. Курс магнитотерапии включал 10 процедур, проводимых через день, при этом дни проведения озонотерапии чередовались с днями магнитотерапии.

Для сравнения с референсными значениями была выбрана отдельная группа из 20 соматически и стоматологически здоровых людей, которые оставались интактными на протяжении всего исследования.

Качество жизни пациентов оценивали с помощью валидизированного в России опросника ОНIP-14 – Oral Health Impact Profile [2]. Опросник ОНIP-14 представляет собой анкету из 14 вопросов, позволяющих оценивать влияние состояния полости рта на качество жизни по следующим критериям: повседневная жизнь, пережевывание пищи, способность общаться. Ответы на вопросы оцениваются по четырехбалльной шкале: 0 – никогда, 1 – редко, 2 – иногда, 3 – часто, 4 – постоянно. Чем больше сумма ответов (от 0 до 56), тем более вероятно, что человек подвержен воздействию стоматологических болезней. По итоговой сумме баллов определяют уровень качества жизни пациентов по интервалам, где 0-12 – хороший уровень качества жизни, 13-24 – удовлетворительный, 25-56 – неудовлетворительный уровень качества жизни [14].

Клиническое обследование проводилось дважды: до начала лечения и сразу после и включало выявление жалоб пациентов и оценку состояния тканей пародонта, которую проводили, используя упрощенный гигиенический индекс – ОНI-S; ин-

декс кровоточивости десневой борозды – SBI; папилло-маргинально-альвеолярный индекс (РМА) в модификации С. Parma (1960); пародонтальный индекс ПИ.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета прикладных программ «Statistica-10», используя t-критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для оценки взаимосвязи между различными показателями использовали коэффициент линейной корреляции Пирсона, уровень статистической значимости которого начинался с $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов исследования позволил установить, что в исходном состоянии пациенты с ХГП легкой степени тяжести жаловались на появление боли (26,3%) и кровоточивость десен (34,2%) при чистке зубов, боль при жевании твердой пищи на стороне воспалительного процесса, неприятный запах изо рта (65,8%). У больных средней степени тяжести боль (76,0%) и кровоточивость десен (84,0%) отмечались не только при чистке зубов, но и при незначительных механических нагрузках; неприятный запах изо рта был зафиксирован у всех больных (100%). Наряду с наличием налета, зубных отложений, в том числе поддесневого зубного камня, у большинства больных средней степени тяжести были отмечены отек (96,0%) и гиперемия (96,0%) десны.

Глубина пародонтальных карманов в среднем составила при ХГП легкой степени $2,1 \pm 0,04$ мм и средней – $4,50 \pm 0,06$ мм. Степень рецессии десны у пациентов разной степени тяжести была $1,7 \pm 0,09$ мм и $2,5 \pm 0,11$ мм соответственно. Индекс кровоточивости (SBI) у всех пациентов был достаточно высоким и колебался от $1,15 \pm 0,01$ балла у пациентов легкой степени тяжести ХГП до $2,75 \pm 0,04$ балла у больных ХГП средней степени тяжести. Степень воспаления десны по индексу РМА составляла в первой группе $46,7 \pm 0,55\%$ и во второй – $69,8 \pm 1,25\%$. Подвижность зубов выявлялась только у пациентов со средней степенью пародонтита: средний показатель подвижности составил $1,4 \pm 0,07$ балла. Гигиенический индекс ОНI-S у пациентов с ХГП колебался в среднем от $2,3 \pm 0,03$ балла при легкой степени до $3,1 \pm 0,06$ балла – при средней степени тяжести ХГП, что свидетельствовало о неудовлетворительной и плохой гигиене полости рта. Различия между клиническими показателями у пациентов двух групп были статистически значимыми ($p < 0,05$).

Таким образом, проведенное сравнение выявило, что исходные клинические показатели у обследованных пациентов достоверно различались ($p < 0,01$) в зависимости от тяжести ХГП. При средней степени тяжести ХГП наблюдалось увеличение всех основных клинических показателей в 1,3-2,4 раза по сравнению с пациентами, у которых ХГП протекает в более легкой форме.

Оценка КЖ пациентов с ХГП, проведенная с помощью опросника ОНПР-14 (табл. 1), показала, что исходные значения основных критериев опросника, а также интегральный показатель ОНПР-14 в 5,5-7,8 раза ($p < 0,01$) превышали показатели у здоровых лиц, достигая неудовлетворительного уровня КЖ. Сравнение интегральных показателей ОНПР-14 у пациентов с различной стадией заболевания позволило установить большее снижение КЖ у больных средней степени тяжести, выразившееся в повышении данного параметра на 31% ($p < 0,05$). Статистически значимые различия в снижении КЖ больных ХГП легкой и средней степени заболевания наблюдались по всем критериям опросника. При этом наибольшее различие было зафиксировано по

критерию «Пережевывание пищи» (+42%; $p < 0,05$) и «Способность общаться» (+35%; $p < 0,05$).

После проведенного курса лечебных мероприятий наблюдалось существенное улучшение самочувствия больных и нормализация клинической картины. Более выраженный клинический эффект был зафиксирован в основной группе больных, где в состав комплексной терапии входили озон и ТМТ. Случаев осложнения и побочного действия в результате применения озонотерапии и магнитотерапии выявлено не было.

Положительная динамика клинико-функционального состояния пациентов с ХГП подтверждается результатами оценки КЖ, представленными в табл. 2. При этом, несмотря на то что в обеих наблюдаемых группах отмечались достоверные положительные изменения, более выраженное улучшение КЖ было выявлено в основной группе. В то же время необходимо отметить, что результаты после лечения даже в группе с курсовым применением озона и ТМТ продолжали оставаться достоверно ниже параметров КЖ здоровых лиц.

Таблица 1

Исходные показатели качества жизни (ОНПР-14) пациентов с ХГП с различной степенью тяжести

| Критерии | Показатели здоровых лиц | Степень тяжести ХГП | |
|---|-------------------------|---------------------|----------------|
| | | Легкая | Средняя |
| Пережевывание пищи (сумма баллов п.п. 1-5) | 1,61 ± 0,10 | 8,83 ± 0,57* | 12,58 ± 0,82*# |
| Способность общаться (сумма баллов п.п. 6-10) | 1,44 ± 0,09 | 8,10 ± 0,53* | 10,94 ± 0,71*# |
| Повседневная жизнь (сумма баллов п.п. 11-14) | 1,25 ± 0,08 | 7,30 ± 0,47* | 8,46 ± 0,54*# |
| Общее качество жизни (сумма баллов п.п. 1-14) | 4,30 ± 0,28 | 24,23 ± 1,55* | 31,98 ± 2,07*# |

Примечание: * – достоверное отличие от соответствующего показателя здоровых лиц при $p < 0,05$; # – достоверное отличие от соответствующего показателя больных с легкой степенью тяжести ХГП при $p < 0,05$.

Таблица 2

Динамика показателей качества жизни (ОНПР-14) больных ХГП при курсовом применении озона в сочетании с ТМТ

| Критерии | Контрольная группа | | Основная группа | |
|---|--------------------|---------------|-----------------|----------------|
| | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| Пережевывание пищи (сумма баллов п.п. 1-5) | 10,55 ± 0,69 | 9,28 ± 0,60* | 10,86 ± 0,71 | 4,45 ± 0,28*# |
| Способность общаться (сумма баллов п.п. 6-10) | 9,47 ± 0,62 | 8,71 ± 0,57 | 9,57 ± 0,62 | 5,26 ± 0,31*# |
| Повседневная жизнь (сумма баллов п.п. 11-14) | 7,92 ± 0,51 | 7,29 ± 0,47 | 7,84 ± 0,51 | 5,56 ± 0,33*# |
| Общее качество жизни (сумма баллов п.п. 1-14) | 27,94 ± 1,82 | 25,28 ± 1,52 | 28,27 ± 1,84 | 15,27 ± 0,92*# |

Примечание: * – достоверное отличие от соответствующего показателя до лечения при $p < 0,05$; # – достоверное отличие от соответствующего показателя контрольной группы при $p < 0,05$.

Таблица 3

Результаты корреляционного анализа между доменами качества жизни (ОНIP-14) и индексными показателями стоматологического статуса пациентов с ХГП

| Критерии | ОНИ-S | SBI | PMA | ПИ |
|--|-------|-------|-------|-------|
| Пережевывание пищи (сумма баллов п.п. 1-5) | 0,52* | 0,59* | 0,64* | 0,45* |
| Способность общаться (сумма баллов п.п. 6-10) | 0,55* | 0,40* | 0,43* | 0,42* |
| Повседневная жизнь (сумма баллов п.п. 11-14) | 0,34 | 0,47* | 0,30 | 0,32 |
| Общее качество жизни (сумма баллов п.п. 1-14) | 0,43* | 0,50* | 0,47* | 0,40* |

Примечание: * – уровень значимости коэффициента корреляции Пирсона при $p < 0,05$.

Под влиянием сочетанного применения физиофакторов мы наблюдали достоверное повышение КЖ по всем критериям. В контроле достоверный характер носили изменения домена, характеризующего проблемы при приеме пищи. В частности, КЖ по критерию «Пережевывание пищи» в основной группе улучшилось в 2,4 раза ($p < 0,05$), в то время как в контрольной группе данный домен изменился лишь на 12% ($p < 0,05$). На наш взгляд, отсутствие болевых ощущений в полости рта при жевании пищи, особенно на стороне воспалительного процесса, а также уменьшение величины пародонтальных карманов и показателя подвижности зубов существенно улучшили качество питания пациентов. Суммарный показатель «Способность общаться» в основной группе по сравнению с исходными данными улучшился на 45% ($p < 0,05$), в контрольной группе этот параметр изменился лишь на 8%, проявляя характер тенденции ($p < 0,1$). При этом пациенты отмечали, что снижение выраженности халитоза, существенно облегчило общение с людьми, предоставив возможность чувствовать себя более свободно. Суммарный балл по вопросам 11-14, характеризующим проблемы в повседневной жизни (работа, отдых), в группе с озон- и магнитотерапией снизился на 29% ($p < 0,05$), демонстрируя рост КЖ по данному критерию, что обеспечило пациентам основной группы возможность более активного участия в общественной жизни. Суммарная критериальная оценка КЖ в основной группе характеризовалась его достоверным улучшением на 46% ($p < 0,05$), что в 2,8 раза превосходит изменения данного параметра в контрольной группе.

Для оценки степени зависимости показателей КЖ ОНIP-14 от клинических показателей ХГП был проведен корреляционный анализ, результаты которого представлены в табл. 3. Матрица переменных была составлена из данных после курса проведенного лечения.

Результаты проведенного корреляционного анализа между КЖ и клиническими параметрами, характеризующими тяжесть ХГП, выявили положительные коэффициенты корреляции, преимущественно средней силы. Наиболее существенная корреляционная связь установлена между стоматологическими индексами и критерием опросника ОНIP-14 «Пережевывание пищи» ($r = 0,45-0,64$; $p < 0,05$). Вопросы, составляющие данную шкалу, позволяют пациенту интерпретировать собственные ощущения боли, дискомфорта и затруднения при приеме пищи.

Детальный анализ корреляционной взаимосвязи значений гигиенического индекса ОНИ-S со шкалами КЖ выявил наибольшую силу связи с такими критериями, как «Повседневная жизнь» ($r = 0,55$; $p < 0,05$) и «Пережевывание пищи» ($r = 0,52$; $p < 0,05$). Наличие зубного налета и камня часто сопровождается неприятным запахом изо рта, затрудняя общение между людьми в коллективе, что сказывается на профессиональной деятельности, ставит в неловкое положение. Кроме этого, плохая гигиена полости рта, как правило, является причиной развития воспаления в десне, что объясняет наличие выраженного болевого симптома и затруднений при приеме пищи у пациентов с ХГП при ухудшении показателей гигиенического индекса.

Анализ корреляционной зависимости шкал опросника ОНIP-14 со степенью кровоточивости десны (индекс SBI) установил максимальную связь со шкалой «Пережевывание пищи» ($r = 0,59$; $p < 0,05$). Также достаточно существенной была связь индекса SBI со шкалой «Повседневная жизнь» ($r = 0,47$; $p < 0,05$). Между значениями индекса PMA и шкалой «Пережевывание пищи» также наблюдается максимальное значение корреляции ($r = 0,64$; $p < 0,05$). Степень воспаления десны и выраженность кровоточивости напрямую связаны с выраженностью болевого симптома во время приема пищи, что приводит к нарушению полноценного питания.

Изучение корреляционных связей между ответами респондентов по шкалам ОНП-14 и значениями ПИ выявило умеренную взаимосвязь данного клинического показателя с КЖ пациентов. Так, максимальная корреляционная связь установлена по шкалам «Пережевывание пищи» и «Способность общаться» ($r=0,45$ и $r=0,42$ соответственно; $p<0,05$). Значение ПИ характеризует степень тяжести ХГП. С его увеличением усиливается выраженность болевого симптома и дискомфорта во время приема пищи, страдают функции речеобразования, артикуляции, фонации, вкусоощущения, что затрудняет полноценное общение в коллективе, сказывается на эффективности работы и отдыха.

Таким образом, выявленная совокупность зависимостей клинических показателей с разными шкалами ОНП-14 отличается неоднородностью и зависит от того, на какой критерий КЖ в большей степени влияет тот или иной клинический показатель. Тот факт, что обнаруженная корреляционная связь по всем клиническим показателям не является сильной, позволяет полагать, что на КЖ оказывают влияния не только клинические значения, но и другие факторы (например, субъективное мнение пациентов). Анализ выявил, что критерии корреляции между клиническими показателями (ОНИ-S, SBI, РМА, ПИ) и шкалой «Пережевывание пищи» максимальные и в среднем составляют 0,55. На наш взгляд, вопросы, составляющие домен «Пережевывание пищи», могут быть использованы в качестве индикатора эффективности проведенного стоматологического лечения.

В целом полученные результаты свидетельствуют о том, исходное состояние больных ХГП характеризовалось выраженным снижением КЖ и его критериев по сравнению с показателями здоровых лиц. Курсовое применение озона в сочетании с ТМТ у больных ХГП по сравнению с традиционным лечением является более эффективным терапевтическим методом, обеспечивающим достоверную положительную динамику субъективных признаков и основных стоматологических индексов. Наблюдаемый регресс клинических проявлений заболевания лежит в основе выраженного улучшения качества жизни пациентов, что позволяет им вести полноценную жизнь, не испытывая неудобства, связанного с приемом пищи и общением с людьми. Совокупность выявленных положительных зависимостей между показателями стоматологического статуса и доменами КЖ доказывает информативность использования опросника ОНП-14 в качестве критерия выбора метода терапии и оценки клинической эффективности проводимого лечения ХГП.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Аверьянов С.В., Галиуллина Э.Ф., Шакиров Д.Ф.* Современные аспекты лечебно-профилактической терапии воспалительного заболевания пародонта // Успехи современной науки и образования. – 2017. – Т. 4, № 3. – С. 71-76. [Averyanov S.V., Galikulina E.F., Shakirov D.F. Modern aspects of therapeutic and prophylactic treatment of inflammatory periodontal diseases. Uspekhi sovremennoy nauki i obrazovaniya. 2017; 4(3): 71-76 (in Russ.)].
2. *Барер Г.М., Гуревич К.Г., Смирнягина В.В., Фабрикант Е.Г.* Валидация русскоязычной версии опросника ОНП у пациентов с диагнозом хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести // Стоматология. – 2007. – Т. 58, № 5. – С. 27-30. [Barer G.M., Gurevich K.G., Smirnyagina V.V., Fabrikant E.G. Validation of Oral Health Impact Profile (ОНП) quality of life questionnaire in Russian patients with evidence of chronic generalized periodontitis. Stomatologiya. 2007; 58(5): 27-30 (in Russ.)].
3. *Беленова И.А., Кобзева Г.Б.* Влияние воспалительных заболеваний пародонта на качество жизни индивидуума, возможности реабилитации // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2014. – № 1. – С. 56-59. – DOI: 10.12737/4794. [Belenova I.A., Kobzeva G.B. Effect of the inflammatory periodontal disease on quality of life of the individual and recovery possibilities. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoye izdaniye. 2014; (1): 56-59 (in Russ.)].
4. *Булкина Н.В., Турусова Е.В., Перунов А.Ю.* Качество жизни как критерий выбора метода лечения включенных дефектов зубных рядов у пациентов с генерализованным пародонтитом // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 7-1. – С. 50-53. [Bulkina N.V., Turusova E.V., Perunov A.J. Quality of life as a criterion for the choice of the method of treatment included dentition defects in patients with generalized periodontitis. Fundamental'nyye issledovaniya. 2012; (7-1): 50-53 (in Russ.)].
5. *Жданов М.С., Мамедханов А.З.* Пародонтит // Студенческий вестник. – 2018. – № 13-2 (33). – С. 34-38. [Zhdanov M.S., Mamedkhanov A.Z. Periodontitis. Studencheskiy vestnik. 2018; (13-2 (33)): 34-38 (in Russ.)].
6. *Максимовский Ю.М., Гуревич К.Г., Фабрикант Е.Г., Федоткина О.В.* Качество жизни и поведенческие факторы риска пациентов с патологией полости рта и челюстно-лицевой области // Стоматология для всех. – 2013. – № 4. – С. 34-36. [Maksimovskiy Yu.M., Gurevich K.G., Fabrikant E.G., Fedotkina O.V. Quality of life and behavioural risk factors of patients with pathology of an oral cavity and maxillofacial area. Stomatologiya dlya vseh. 2013; (4): 34-36 (in Russ.)].

7. *Нагорнев С.Н., Рамазанов Н.Г., Гусакова Е.В., Пузырева Г.А.* Динамика клинико-функционального состояния пациентов с дентальными периимплантатами в условиях комплексного применения импульсного магнитного поля и озонотерапии // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 408-416. [*Nagornev S.N., Ramazanov N.G., Gusakova E.V., Puzryeva G.A.* The dynamics of clinical and functional status of patients with dental pery-implantitis in terms of the integrated application of pulsed magnetic field and ozonoterapie. *Sistemnyy analiz i upravleniye v biomeditsinskikh sistemakh.* 2015; 14(3): 408-416 (in Russ.)].
8. *Нагорнев С.Н., Фролков В.К., Кулиш А.В., Самсонова О.С.* Методология системного применения транскраниальных магнитных воздействий в условиях гемодинамических и дисметаболических нарушений // Russian Journal of Rehabilitation Medicine. – 2016. – № 2. – С.32-44. [*Nagornev S.N., Frolkov V.K., Kulish A.V., Samsonova O.S.* Methodology of system use of transcranial magnetic exposures under conditions of hemodynamic and dismetabolic disturbances. *Russian Journal of Rehabilitation Medicine.* 2016; (2): 32-44 (in Russ.)].
9. *Новик А.А., Ионова Т.И.* Руководство по исследованию качества жизни в медицине. – 2-е изд. – М. : ЗАО «ОЛМА Медиа Групп», 2007. – 320 с. [*Novik A.A., Ionova T.I.* Guide to the study of the quality of life in medicine. 2nd ed. М. : ЗАО «OLMA Media Group»; 2007: 320 (in Russ.)].
10. Пародонтология. Национальное руководство / Под ред. проф. Л.А. Дмитриевой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 712 с. [*Periodontics. National manual. Prof. L.A. Dmitriyeva, editor. М. : GEOTAR-Media; 2013: 712 (in Russ.)*].
11. *Пешков М.В., Гуревич К.Г., Вагнер В.Д.* Качество жизни пациентов, обращающихся за стоматологической хирургической помощью // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 888-895. [*Peshkov M.V., Gurevich K.G., Vagner V.D.* Quality of life of the patients, undergoing dental surgical treatment. *Sistemnyy analiz i upravleniye v biomeditsinskikh sistemakh.* 2013; 12(4): 888-895 (in Russ.)].
12. *Пешков М.В., Гуревич К.Г.* Социальная характеристика и качество жизни пациентов, обращающихся за стоматологической хирургической помощью // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2016. – Т. 24, № 1. – С. 123-128. [*Peshkov M.V., Gurevich K.G.* Social characteristics and quality of life of patients seeking surgical care dental. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik im. akademika I.P. Pavlova.* 2016; 24(1): 123-128 (in Russ.)].
13. *Сотиева З.К., Хетагуров С.К.* Изучение эффективности озонотерапии при воспалительных заболеваниях пародонта // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18, № 1. – С.77-80. [*Sotieva Z.K., Khetagurov S.K.* The efficiency of ozone treatment of inflammatory periodontal diseases. *Zhurnal nauchnykh statey Zdorov'ye i obrazovaniye v XXI veke.* 2016; 18(1): 77-80 (in Russ.)].
14. *Студеникин Р.В., Серикова О.В.* Оценка качества жизни пациентов в стоматологии с помощью компьютерной программы // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19, № 12. – С. 234-239. [*Studenikin R.V., Serikova O.V.* Assessment of the quality of life of patients in dentistry using computer programs. *Zhurnal nauchnykh statey Zdorov'ye i obrazovaniye v XXI veke.* 2017; 19(12): 234-239 (in Russ.)].
15. *Федоткина О.В., Шишкина И.М., Дмитриева Е.А., Фабрикант Е.Г., Гуревич К.Г.* Влияние кариеса на качество жизни пациентов // Эндодонтия today. – 2014. – № 1. – С. 25-29. [*Fedotkina O.V., Shishkina I.M., Dmitrieva E.A., Fabrikant E.G., Gurevich K.G.* The impact of the dental caries on the quality of patients' life. *Endodontiya today.* 2014; (1): 25-29 (in Russ.)].
16. *Филиппова Л.А., Герасименко О.В.* Применение озонотерапии в комплексном лечении генерализованного пародонтита // Главный врач Юга России. – 2017. – Т. 55. – С. 13-15. [*Filippova L.A., Gerasimenko O.V.* The application of ozonotherapy in the complex treatment of generalized periodontitis. *Glavnyy vrach Yuga Rossii.* 2017; 55: 13-15 (in Russ.)].
17. *Щербак Т.А.* Обзор современных методов лечения генерализованного агрессивного пародонтита // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2017. – Т. 6, № 1. – С. 415-419. [*Shcherbakova T.A.* Modern methods of treatment of generalized aggressive periodontitis. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy.* 2017; 6(1): 415-419 (in Russ.)].

Поступила в редакцию 09.10.2018
Подписана в печать 20.12.2018

РОЛЬ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ПРОГРАММ В МОДИФИКАЦИИ НЕКОТОРЫХ ФАКТОРОВ РИСКА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ, РАБОТАЮЩИХ НА КРУПНОМ ПРОМЫШЛЕННОМ ПРЕДПРИЯТИИ

© *Аникин В.В.¹, Пушкарева О.В.^{1,2}, Громнацкий Н.И.³*

¹ Кафедра пропедевтики внутренних болезней Тверского государственного медицинского университета, Тверь; ² Центральная медико-санитарная часть № 141, Удомля; ³ кафедра внутренних болезней № 2 Курского государственного медицинского университета, Курск

E-mail: propedeo_tsma@mail.ru

Для изучения роли образовательных программ в модификации отдельных факторов риска у больных артериальной гипертензией (АГ), работающих на крупном промышленном предприятии, отобрано 185 пациентов с АГ. Больные были рандомизированы на две группы: 125 человек – основная группа, 60 – группа контроля. Всем больным исходно и через год наблюдения проведено анкетирование, полное клинико-диагностическое обследование, индивидуально подобрана схема гипотензивной терапии. Пациенты группы вмешательства дополнительно прошли обучение в «Школе здоровья», что привело к повышению информированности об АГ, изменению характера питания, частоты употребления алкоголя, а также наблюдалась позитивная динамика таких поведенческих факторов риска, как низкая физическая активность и курение.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, факторы риска, курение, алкоголь, физическая активность, профилактическая работа, обучение больных.

ROLE OF EDUCATIONAL PROGRAMS IN MODIFYING SOME OF THE RISK FACTORS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION, WORKING ON A LARGE INDUSTRIAL ENTERPRISE

Anikin V.V.¹, Pushkareva O.V.^{1,2}, Gromnatskiy N.I.³

¹ Department of Propedeutics of Internal Diseases of Tver State Medical University, Tver; ² Central Medical Unit N 141, Udomlya; ³ Department of Internal Medicine N 2 of Kursk State Medical University, Kursk

To examine the role of educational programs in modifying certain risk factors in patients with arterial hypertension (AH), working at a large industrial enterprise, 185 patients with AH were selected. The patients were randomized into two groups: 125 persons were included into the main group; the remaining 60 - the control group. All the patients initially and a year after the supervision had a questionnaire and full clinical and diagnostic examination with the individually chosen scheme of hypertensive therapy. The intervention group patients additionally received a training course in «Health School " that led to raising awareness of AH, changing eating habits and alcohol consumption, as well as the positive dynamics in correcting the behavioral risk factors such as low physical activity and smoking.

Keywords: arterial hypertension, risk factors, smoking, alcohol, physical activity, preventive work, patients' training.

В настоящее время в Российской Федерации артериальная гипертензия (АГ) остается одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем. Это обусловлено широким распространением этого заболевания. Так, по данным исследования ЭССЕ-РФ (2011-2013 гг.) частота АГ в РФ составляет 44% [3]. Кроме того, АГ является основным фактором риска (ФР) таких сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), как мозговой инсульт (МИ) и инфаркт миокарда (ИМ), которые, в свою очередь, оказывают большое влияние на структуру смертности и инвалидности среди лиц трудоспособного возраста. При этом большинство лиц с АГ имеют неблагоприятные ФР, негативно влияющие на прогноз развития и течение заболевания. В то же время хорошо известно, что контроль за такими ФР, как курение, избыточное употребление алкоголя, гиподинамия, неправильное питание и др., мог бы предотвратить часть

всех преждевременных смертей и случаев полной потери трудоспособности.

В чем же кроется причина неадекватного контроля АГ и основных ФР ССЗ? Безусловно, одной из причин этого является низкая приверженность пациентов к выполнению врачебных назначений [1, 5, 6, 7, 8]. Научные исследования последних лет, направленные на изучение факторов повышения приверженности больных к выполнению врачебных назначений, показали, что одним из основных методов, повышающих полноту и точность выполнения пациентами врачебных назначений, является обучение пациентов [2, 4]. Именно оно позволяет расширить сферу влияния врача от лечения болезни к профилактике. При таком подходе медицинский контроль над заболеванием дополняется контролем факторов риска, обусловленных образом жизни больного, его привычками, особенностями поведения, влияющими на здоровье и течение заболевания.

Цель данного исследования: изучить влияние образовательных программ на поведенческие ФР у больных АГ, работающих на крупном промышленном предприятии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находилось 185 больных АГ, работающих на Калининской АЭС (г. Удомля) во вредных условиях труда. Пациенты были рандомизированы на две группы: 125 человек вошло в основную группу, оставшиеся 60 составили группу контроля. Всем больным исходно и через год наблюдения было проведено анкетирование и полное клинико-диагностическое обследование, которое кроме клинического осмотра кардиолога включало электрокардиографию, ультразвуковое исследование сердца, суточное мониторирование артериального давления, определение уровня общего холестерина. Всем больным был проведен индивидуальный подбор гипотензивной терапии. Пациенты группы вмешательства дополнительно прошли обучение в «Школе здоровья», которое проводилось согласно рекомендациям письма Минздрава России от 02.08.02 «Организация школ здоровья для пациентов с артериальной гипертонией в первичном звене здравоохранения» и предусматривала ежедневные 1,5-2 часовые занятия в течение 5 дней в группах по 7-10 человек. На проведение данного исследования было получено разрешение локального этического комитета.

Сформированные методом случайной выборки основная и контрольная группы были сопоставимы по своим основным социально-гигиеническим и профессиональным характеристикам. В основную группу было включено 62 пациента мужского пола (49,6%) и 63 – женского (50,4%). Контрольную группу составили 28 больных мужского пола (46,7%) и 32 – женского (53,3%). Средний возраст обследованных больных АГ в основной группе составил $48,6 \pm 0,75$ года, в группе контроля – $49,1 \pm 1,1$ года. Обращает на себя внимание доминирование группы больных со средним специальным (51,2% в основной и 55% в контрольной группах) и высшим образованием (32% в основной и 28,3% в контрольной группах). Характерным является длительный стаж работы у обследуемого контингента на данном промышленном предприятии: 81,6% лиц основной группы и 73,3% больных группы контроля проработали на КАЭС более 10 лет. При этом практически у половины из опрошенных респондентов присутствовал сменный характер работы (44,8% больных в основной и 48,3% пациентов в контрольной группах). Кроме того, из

этих пациентов 51,8% лиц основной и 41,4% больных контрольной групп работали в смену более 10 лет.

Компьютерный анализ полученных данных проводился с помощью пакета прикладных статистических программ Statistica 6.1 с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики. Для количественных показателей была проведена проверка на нормальность распределения, применялся W-критерий Шапиро-Уилка. Были рассчитаны описательные статистики: среднее значение (M), медиана, нижняя (25%) и верхняя (75%) квартили, среднее квадратическое отклонение (σ) и ошибка среднего значения (m). Для качественных (номинативных) и порядковых (неметрических) показателей определялись частоты в процентах. Связь между номинативными параметрами оценивалась с помощью критерия χ^2 . Влияние обучения оценивалось с помощью критерия Мак-Немара. Рассчитывались критериальные значения и уровни значимости (p). Результаты считались значимыми при $p < 0,05$. Ввиду того что функции распределений многих метрических показателей не соответствовали нормальному закону, эффект обучения оценивался с помощью непараметрического T-критерия Вилкоксона и критерия знаков (Z) для связанных групп (метод парных сравнений). Для сравнения основной и контрольной групп между собой по метрическим показателям применялся непараметрический U-критерий Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Методом анкетирования была изучена информированность респондентов об основах здорового питания (рис. 1). В начале реабилитационных мероприятий самой малозначимой составляющей рационального питания для больных обеих групп была признана гигиена хранения и приготовления пищи. Лишь 24% лиц основной и 20% пациентов контрольной групп согласились, что она входит в понятие «здоровое питание». Только около 40% опрошенных больных в обеих группах считали, что ограничение соли и сахара является неотъемлемой частью здорового питания. Более половины респондентов отметили, что ограничение жира и кондитерских изделий, употребление достаточного количества овощей и фруктов, режим питания также являются основными составляющими понятия «здоровое питание». При этом не получено статистически достоверного различия между показателями информированности больных основной и контрольной групп.

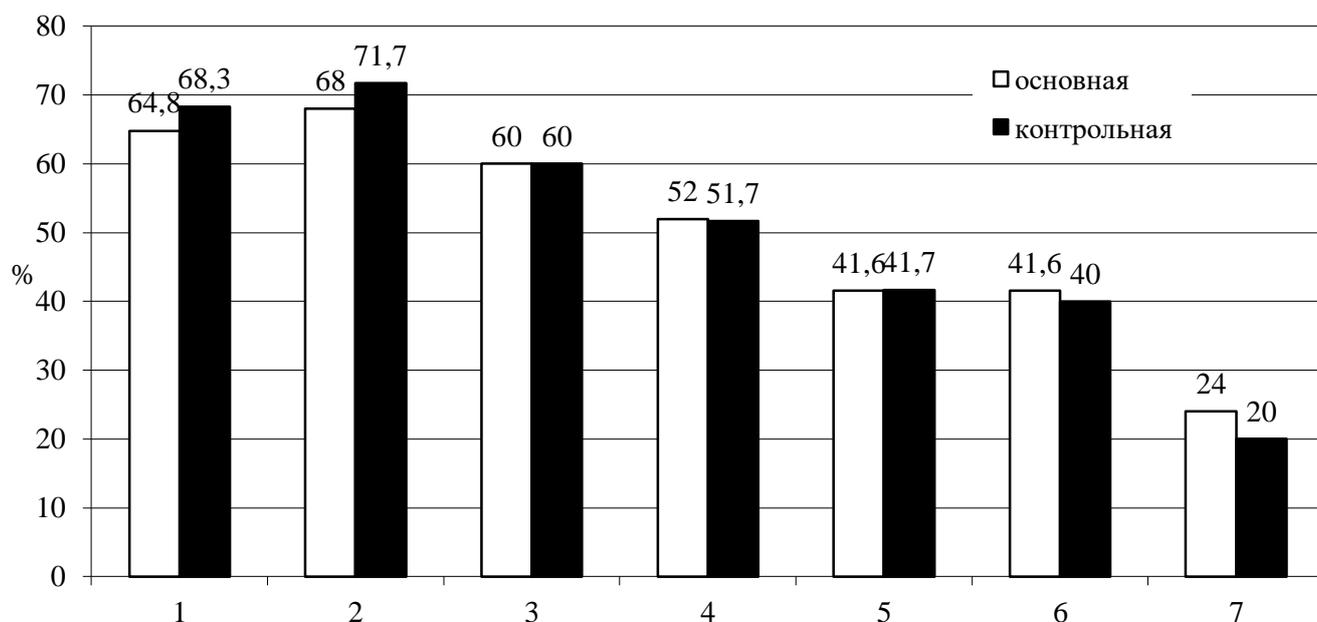


Рис. 1. Основные составляющие здорового питания у респондентов основной и контрольной групп до обучения: 1 – режим питания; 2 – употребление достаточного количества овощей и фруктов; 3 – ограничение жира; 4 – ограничение кондитерских изделий; 5 – ограничение соли; 6 – ограничение сахара; 7 – гигиена хранения и приготовления пищи.

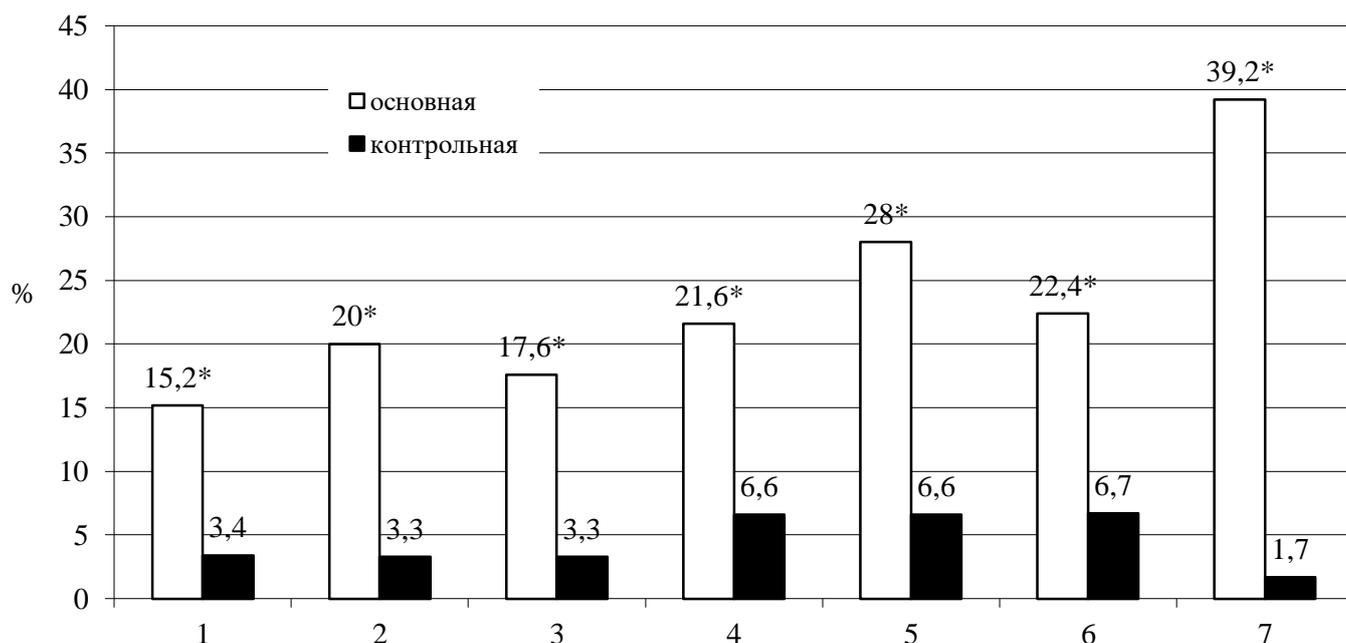


Рис. 2. Динамика информированности по основным составляющим здорового питания у респондентов основной и контрольной групп через год после обучения: 1 – режим питания; 2 – употребление достаточного количества овощей и фруктов; 3 – ограничение жира; 4 – ограничение кондитерских изделий; 5 – ограничение соли; 6 – ограничение сахара; 7 – гигиена хранения и приготовления пищи.

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями в группе.

Через год после проведения реабилитационных мероприятий в основной группе произошел статистически достоверный рост показателей информированности больных об основных компонентах здорового питания (рис. 2). Так, более 80% лиц стали считать, что режим питания и употребление достаточного количества овощей и фруктов являются основными его составляющими. Более

70% пациентов отметили, что в понятие «здоровое питание» входит ограничение потребления жира, кондитерских изделий, соли, а 64,0% респондентов – сахара. Наибольший рост (на 40%) информированности произошел по показателю «гигиена хранения и приготовления пищи». В среднем информированность по основным составляющим здорового питания в группе вмеша-

тельности выросла на 25%. Заметного изменения информированности больных контрольной группы об основах здорового питания не отмечалось.

При этом обращало на себя внимание, что на начало исследования соль в приготовленную пищу почти всегда добавляли более 10% лиц (12,8% больных основной и 13,3% пациентов контрольной групп) (рис. 3). Несколько большее число опрошенных респондентов отмечали, что часто досаливали уже приготовленную пищу (16 и 16,7% больных основной и контрольной групп соответственно). Большая часть пациентов довольно редко добавляли соль в готовую пищу:

71,2 и 70% лиц основной и контрольной групп соответственно.

В целом при повторном анкетировании через год после обучения в «Школе здоровья» (рис. 4) 64,8% больных группы вмешательства отметили, что изменили характер своего питания, более 40% больных основной группы увеличили употребление овощей и фруктов и снизили количество употребляемого жира (46,4 и 41,6% пациентов соответственно; $p < 0,05$), сахара (32,0%) и соли (15,2%), 12,0% больных изменили вид употребляемого жира. В свою очередь, в контрольной группе не произошло столь значимых изменений.

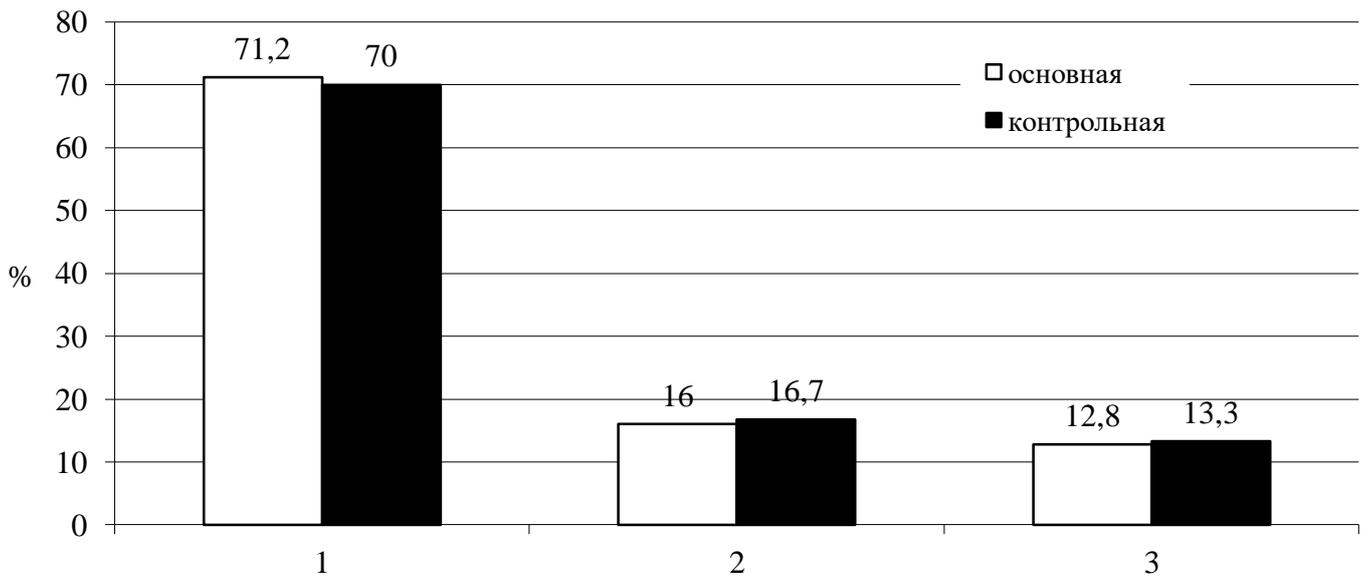


Рис. 3. Добавление соли в приготовленную пищу: 1 – довольно редко; 2 – часто; 3 – почти всегда перед употреблением.

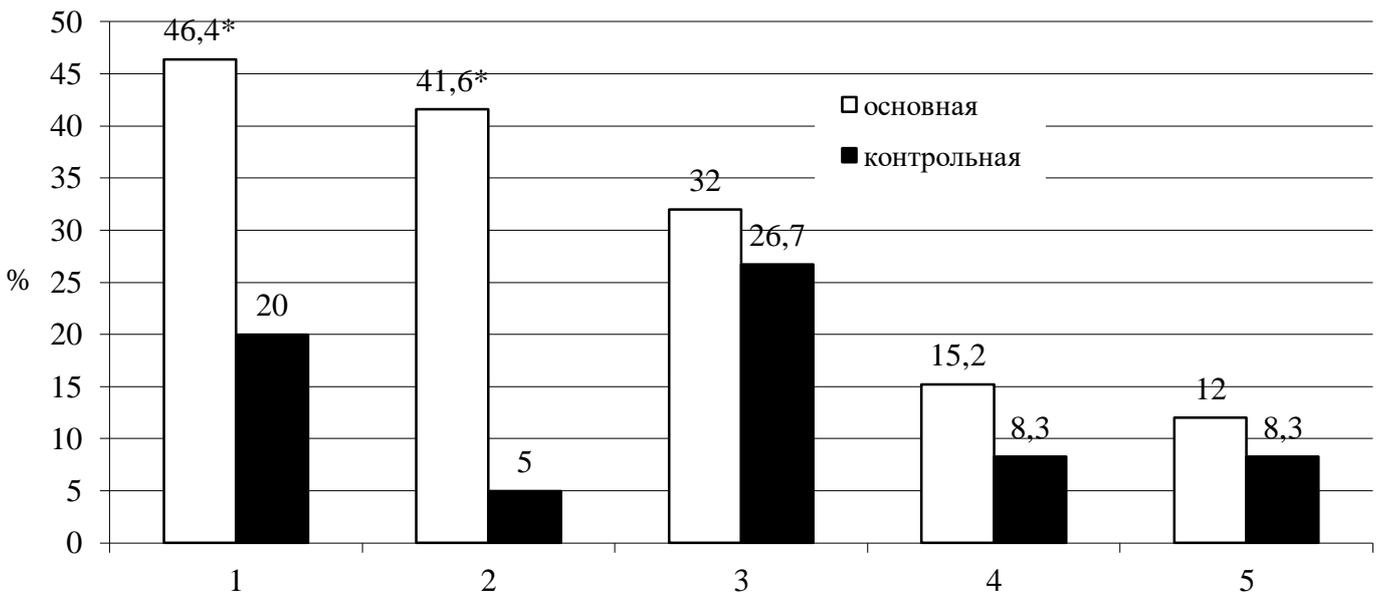


Рис. 4. Изменение характера питания через год после обучения: 1 – увеличение количества употребляемых овощей и фруктов; 2 – снижение количества употребляемого жира; 3 – снижение количества употребляемого сахара; 4 – снижение количества употребляемой соли; 5 – изменение вида употребляемого жира.

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении со значениями в группе контроля.

Анализ частоты употребления крепких алкогольных напитков среди обследуемого контингента показал, что треть пациентов АГ их не употребляли совсем (35,2 и 30,0% лиц основной и контрольной групп соответственно). Более 10% респондентов отметили, что употребляли крепкие алкогольные напитки довольно редко – несколько раз в год (14,4 и 16,7% больных основной и контрольной групп). Достаточно часто употребляли данный вид алкоголя (от 1 до нескольких раз в неделю 14,4 и 16,6% лиц основной и контрольной групп). Умеренное количество крепких алкогольных напитков (от 1 до нескольких раз в месяц) употребляло более трети опрошенных больных: 36,0 и 36,7% пациентов основной и контрольной групп соответственно.

Анализ употребления вина больными основной и контрольной групп показал, что более трети пациентов данный вид алкоголя не употребляли. Причем такие больные преобладали в группе контроля: 46,7% против 35,2% пациентов основной группы. Еще треть опрошенных отметили, что употребляли вино довольно редко: несколько раз в год (37,6 и 35,0% лиц основной и контрольной групп соответственно). От 1 до нескольких раз в месяц данный вид алкогольного напитка употребляло 20,0% больных основной и 15,0% пациентов контрольной групп. Число лиц, которые употребляли вино от 1 до нескольких раз в неделю, оказалось более чем в 2 раза больше в группе вмешательства: 7,2% против 3,3% больных контрольной группы. В целом не получено статистически достоверного различия между показателями частоты употребления вина больными основной и контрольной групп.

Наименее популярным напитком среди обследуемого контингента оказалось пиво. Более половины опрошенных больных данный вид алкогольного напитка совсем не употребляли (59,2% пациентов основной группы и 60,0% лиц группы контроля). Более 10% респондентов употребляли пиво достаточно редко: 12,8 и 11,7% больных основной и контрольной групп соответственно. Практически такое же количество пациентов употребляли данный вид алкоголя от 1 до нескольких раз в месяц (12,8 и 10,0% больных основной и контрольной групп соответственно). Несколько большее число опрошенных употребляли пиво с достаточно высокой частотой: от 1 до нескольких раз в неделю (15,2 и 18,3% больных основной и контрольной групп соответственно).

Таким образом, следует отметить, что в среднем 12% респондентов основной и контрольной групп достаточно часто употребляли различные виды алкогольных напитков (от 1 до нескольких раз в неделю). Через год после проведения реабилитационных мероприятий 24,0% ($p < 0,05$) боль-

ных группы вмешательства отметили ограничение употребления алкогольных напитков. В группе контроля данный показатель достоверно отличался и составил всего 8,3%.

Для оценки уровня физической активности в данном исследовании использовались две характеристики: двигательная активность на работе и в часы досуга. Как показали результаты анкетирования, третья часть опрошенных респондентов обеих групп более 75% «рабочего времени» проводит сидя (31,2% больных основной группы и 38,3% пациентов группы контроля). Вместе с тем 27,2 и 31,7% лиц основной и контрольной групп соответственно уделяли должное внимание ходьбе и проходили за день более 5 км.

Через год после обучения в «Школе здоровья» в группе вмешательства произошел статистически незначимый рост (на 12,8%) числа больных, проходивших пешком за 1 день более 5 км. В то время как в группе контроля этот рост оказался в два раза меньшим (6,6%). Кроме того, в начале данного исследования лишь 3,2% больных основной группы и 1,7% пациентов группы контроля занимались физической культурой и спортом регулярно: 3-4 раза в неделю. Еще 4,8 и 1,7% респондентов основной и контрольной групп соответственно занимались спортом, но не регулярно. Более половины обследованных совсем не занимались ни утренней гимнастикой, ни спортом (53,6 и 61,7% пациентов основной и контрольной групп соответственно). Через год после проведения реабилитационных мероприятий 20,0% респондентов группы вмешательства и 18,3% лиц контрольной группы отметили увеличение своей физической активности.

Изучение распространенности курения среди обследуемых показало, что на начало исследования более 70% больных обеих групп не курили (72,8 и 75,0% респондентов основной и контрольной групп соответственно). Причем большая часть из них никогда не имели данной вредной привычки (53,6 и 50,0% пациентов основной и контрольной групп соответственно). Кроме того, около 20% лиц отказались от курения еще до настоящего исследования (19,2% больных основной и 25,0% пациентов контрольной групп). Данный ФР присутствовал у 27,2% основной и 25,0% больных контрольной группы. Статистически достоверного различия по числу курильщиков между основной и контрольной группами получено не было.

Следует отметить, что в обеих группах преобладали больные с длительным стажем курения – более 10 лет. Причем число лиц со стажем курения от 10 до 20 лет полностью совпало с количеством больных в группе со стажем этой вредной привычки более 20 лет. Для основной группы их

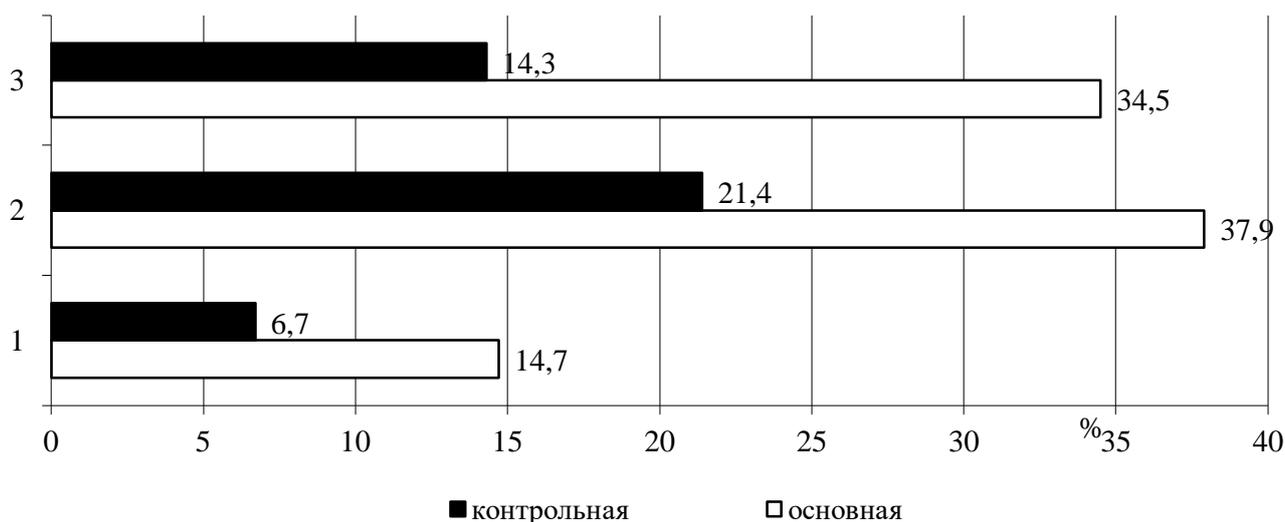


Рис. 5. Изменение различных показателей в категории курящих через год после обучения: 1 – отказались от курения; 2 – пытались отказаться от курения; 3 – уменьшили количество выкуриваемых сигарет.

число составило 36,2%, в группе контроля – 33,3%. Преобладание пациентов с большим стажем курения, вероятно, связано с тем, что средний возраст обследованных в проведенном исследовании превышал 45 лет. Около 15% больных имели стаж курения от 5 до 10 лет (13,8 и 16,7% лиц основной и контрольной групп соответственно). От 1 до 5 лет курили 10,3% больных основной группы и 10,0% пациентов группы контроля. Небольшой стаж курения – менее года был выявлен у 3,5% обследованных группы вмешательства и 6,7% лиц контрольной группы. При этом только 20,6% курящих основной группы и 20,0% лиц группы контроля до проведения реабилитационных мероприятий хотя бы раз в жизни пытались прекратить курение.

Через год после проведения реабилитационных мероприятий отмечалось увеличение числа некурящих больных (рис. 5). В группе вмешательства, прошедшей обучение в «Школе здоровья», произошло более значимое изменение данного показателя. За год в ней отказались от этой вредной привычки 14,7% пациентов против 6,7% больных контрольной группы. Обращало на себя внимание, что в группе вмешательства 37,9% больных пытались прекратить курение за прошедший год, а 34,5% обследованных данной группы уменьшили количество выкуриваемых сигарет. В контрольной группе число пациентов, пытавшихся прекратить курение или уменьшить число выкуриваемых сигарет, было значительно меньшим и составило соответственно 21,4 и 14,3%.

Таким образом, обучение в «Школе здоровья» оказывает положительное влияние на пищевые и поведенческие привычки. Причем оно не только повышает информированность больных об ос-

новных ФР, но и приводит к реализации полученных знаний на практике.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Аникин В.В., Пушкарева О.В. Приверженность лечению больных артериальной гипертензией, работающих на крупном промышленном предприятии // Врач. – 2017. – № 4. – С. 68-69. [Anikin V.V., Pushkareva O.V. Treatment adherence in hypertensive patients working at a large industrial enterprise. *Vrach*. 2017; (4): 68-69 (in Russ.)].
2. Аникин В.В., Пушкарева О.В. Коррекция психологического статуса у пациентов, страдающих артериальной гипертензией, на фоне реабилитационных мероприятий программ, включающих обучение в Школе здоровья // CardioСоматика. – 2018. – Т. 9, № 3. – С. 5-9. – DOI: 10.26442/2221-7185_2018.3.5-9. [Anikin V.V., Pushkareva O.V. Correction of psychological status in patients with an arterial hypertension on a background of rehabilitation programs that include training in School of Health. *CardioSomatika*. 2018; 9(3): 5-9. (in Russ.)].
3. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гагагонова Т.М., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Конради А.О., Либис Р.А., Минаков А.В., Недогода С.В., Ощепкова Е.В., Романчук С.А., Ротарь О.П., Трубачева И.А., Чазова И.Е., Шлякто Е.В., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е., Капустина А.В., Константинов В.В., Оганов Р.Г., Мамедов М.Н., Баранова Е.И., Назарова О.А., Шутемова О.А., Фурменко Г.И., Бабенко Н.И., Азарин О.Г., Бондарцов Л.В., Хвостикова А.Е., Ледяева А.А., Чумачек Е.В., Исаева Е.Н., Басырова И.Р., Кондратенко В.Ю., Лопина Е.А., Сафонова Д.В., Скрипчен-

- ко А.Е., Индукаева Е.В., Черкасс Н.В., Максимов С.А., Данильченко Я.В., Мулерова Т.А., Шалаев С.В., Медведева И.В., Шава В.П., Сторожок М.А., Толпаров Г.В., Астахова З.Т., Тогузова З.А., Кавешников В.С., Карнов Р.С., Серебрякова В.Н. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 4-14. [Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Shalnova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V., Gatagonova T.M., Duplyakov D.V., Efanov A.Yu., Zhernakova Yu.V., Konradi A.O., Libis R.A., Minakov A.V., Nedogoda S.V., Oshchepkova E.V., Romanchuk S.V., Rotar O.P., Trubacheva I.A., Chazova I.E., Shlyakhto E.V., Karpov R.S., Kaveshnikov V.S., Serebryakova V.N., Muromtseva G.A., Evstifeeva S.E., Kapustina A.V., Konstantinov V.V., Oganov R.G., Mamedov M.N., Nazarova O.A., Shutemova E.A., Babenko N.I., Furmenko G.I., Bondartsov L.V., Ledyayeva A.A., Chumachek E.V., Isaeva E.N., Basyrova I.R., Lopina E.A., Safonova D.V., Skripchenko A.E., Indukaeva E.V., Cherkass N.V., Maksimov S.A., Danilchenko Ya.V., Mulerova T.A., Shalaev S.V., Medvedeva I.V., Shava V.P., Storozhok M.A., Tolparov G.V., Astakhova Z.T., Toguzova Z.A. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2014; 13(4): 4-14 (in Russ.).]
4. Калинина А.М. Школа здоровья для больных как фактор повышения эффективности контроля АД // Трудный пациент. – 2006. – Т. 4, № 8. – С. 21-23. [Kalinina A.M. Shkola zdorov'ya dlya bol'nykh kak faktor povysheniya effektivnosti kontrolya AG. *Trudnyy patsiyent*. 2006; 4(8): 21-23 (in Russ.).]
 5. Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б., Белявская Д.В., Выдрина О.И., Пастернак Е.Ю., Белоусов Д.Ю., Сидоренкова Н.Б., Терентьева Н.В., Пляшешников М.А., Волкова Ю.В., Титова З.А., Петров В.И., Рогова Н.В. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР IV: приверженность врачей // Российский кардиологический журнал. – 2015. – Т. 20, № 1. – С. 59-66. – doi: 10.15829/1560-4071-2015-1-59-66. [Leonova M.V., Shteinberg L.L., Belousov Yu.B., Belyavskaya D.V., Vydrina O.I., Pasternak E.Yu., Belousov D.Yu., Sidorenkova N.B., Terenteva N.V., Plyasheshnikov M.A., Volkova Yu.V., Titova Z.A., Petrov V.I., Rogova N.V. Results of pharmacoepidemiologic study of arterial hypertension PIFAGOR IV: physicians compliance. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2015; 20(1): 59-66 (in Russ.).]
 6. Смирнова М.Д., Фофанова Т.В., Агеев Ф.Т., Цыгареишвили Е.В., Свирида О.Н., Кузмина А.Е. Может ли наличие домашнего тонометра повысить эффективность лечения артериальной гипертензии в реальной амбулаторной практике? // Русский медицинский журнал. – 2015. – № 27. – С. 1598-1603. [Smirnova M.D., Fofanova T.V., Ageyev F.T., TSYgareishvili E.V., Svirida O.N., Kuzmina A.E. Can the presence of a home blood pressure monitor to increase the effectiveness of the treatment of hypertension in real outpatient practice? *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2015; (27): 1598-1603. (in Russ.).]
 7. Чукаева И.И. Что такое приверженность к лечению и что можно сделать для ее улучшения (на примере артериальной гипертензии) // Лечебное дело. – 2012. – № 2. – С. 21-26. [Chukaeva I.I. What is compliance and what can we do to improve it? *Lechebnoye delo*. 2012; (2): 21-26. (in Russ.).]
 8. Mancia G., Zambon A., Soranna D., Merlino L., Corrao G. Factors involved in the discontinuation of anti-hypertensive drug therapy: an analysis from real life data // *J Hypertens*. – 2014. – Vol. 32, N 8. – P. 1708-1715. – DOI: 10.1097/HJH.0000000000000222.

Поступила в редакцию 18.10.2018

Подписана в печать 20.12.2018

**ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОЦЕНКИ КОРОНАРОАНГИОГРАФИИ,
ЖЕСТКОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ И ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО
ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА
В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК**

© Прибылов С.А., Яковлева М.В., Прибылова Н.Н.

Кафедра внутренних болезней ФПО Курского государственного медицинского университета, Курск

E-mail: ya.yakovlevamargarita@yandex.ru

Исследована значимость жесткости сосудистой стенки, диастолической дисфункции левого желудочка в развитии ИБС у больных с ХБП. Установлена возможность развития ИБС у больных с патологией почек, несмотря на отсутствие гемодинамического значительного стеноза коронарных артерий по результатам коронароангиографии, показана важность определения диастолической дисфункции в качестве раннего маркера развития сердечной недостаточности у больных с коморбидной патологией. Изучение диастолической дисфункции, жесткости сосудистой стенки могут помочь в уточнении степени сердечно-сосудистого риска у данной категории больных, а их контроль в динамике может использоваться как дополнительный объективный критерий оценки эффективности терапии.

Ключевые слова: жесткость сосудистой стенки, коронароангиография, диастолическая дисфункция, коморбидная патология (ИБС в сочетании с ХБП).

**PREDICTIVE VALUE OF CORONAROGRAPHY ASSESSMENT, VASCULAR WALL RIGIDITY
AND DIASTOLIC DYSFUNCTION OF LEFT VENTRICLE IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE
IN COMBINATION WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE**

Pribylov S.A., Yakovleva M.V., Pribylova N.N.

Department of Internal Diseases of Postgraduate Education Faculty of Kursk State Medical University, Kursk

The importance of vascular wall rigidity, diastolic dysfunction of left ventricle in development of coronary heart disease in patients with chronic kidney disease is investigated. The possibility of coronary heart disease development in patients with pathology of kidneys, despite the absence of hemodynamic significant stenosis of coronary arteries according to the results of coronarography is established, the importance of detecting diastolic dysfunction as an early marker of developing heart failure in patients with combined pathology is shown. Studying diastolic dysfunction and vascular wall rigidity can help to define more precisely the degree of cardiovascular risk in these patients, and their monitoring in dynamics can be used as an additional objective criterion for evaluating therapy efficiency.

Keywords: vascular wall rigidity, coronarography, diastolic dysfunction, coronary heart disease combination with chronic kidney disease.

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) – независимый неблагоприятный фактор риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) и сердечно-сосудистых осложнений. В терминальной стадии ХПН риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений повышен в 5 раз. Диагностические исследования в отношении ИБС проводят по общим правилам, однако следует помнить, что снижение почечной функции повышает априорную вероятность ИБС у лиц с жалобами на боль в грудной клетке [9].

У пожилых пациентов хроническая болезнь почек (ХБП) частота ИБС выше на 22%, а новых коронарных событий – в 3,4 раза по сравнению с пациентами без нарушения функции почек [6].

Дисфункция почек сопровождается более тяжелым коронарным атеросклерозом, в то же время коллатеральный кровоток не снижается [5, 7].

Диастолическая дисфункция может отражать течение как ХБП, так и ИБС.

Оценка параметров жесткости сосудистой стенки, а именно индекса CAVI (cardio-ankle vascular index) и лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) широко используется во многих странах для оценки степени риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у здоровых лиц и для определения степени тяжести патологии у пациентов с документированными ССЗ, в том числе и лиц с установленным ранее атеросклерозом.

Цель исследования: оценить состояние жесткости сосудистой стенки и диастолической функции левого желудочка у больных ИБС в сочетании с ХБП, связь данных параметров с выраженностью коронарного атеросклероза.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ
ИССЛЕДОВАНИЯ**

Проведено открытое рандомизированное исследование 53 пациентов с ИБС, госпитализиро-

ванных в кардиологическое отделение Курской областной клинической больницы (КОКБ) в 2017 г. При этом 31 из них имели ХБП 1-3 степени (первая группа) и 22 человек – без патологии почек (вторая группа). Всем пациентам выполнены лабораторные анализы крови, мочи, электрокардиография (ЭКГ), ультразвуковое исследование почек, эхокардиография (ЭхоКГ), коронароангиография (КАГ), расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Modification of Diet in Renal Disease (MDRD). Основным критерием госпитализации явилось прогрессирование стенокардии (нестабильная стенокардия II В класс по Braunwald). Статистическая обработка результатов проводилась в программе SPSS Statistics 20 с расчетом критерия Стьюдента. Статистически значимой считалась достоверность различий $p < 0,05$.

Гемодинамически значимым стенозом по результатам КАГ считалось наличие атеросклеротической бляшки, закрывающей более 50% коронарного сосуда.

Оценка диастолической функции левого желудочка методом двухмерной эхокардиографии выполнялась с учетом рекомендаций Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging 2016 года. [8]

Для исследования жесткости сосудистой стенки использовался аппарат VaSera VS-1500, Fukuda Denshi, Токио, Япония, проводилась оценка лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ, ABI) и индекса САVI. L-CAVI вычислялся с помощью плетизмограммы манжеты на левой голени и левом плече, а также с помощью II тона фонокардиографического (ФКГ) сигнала; по сути, это САVI между сердечным клапаном и левой артерией лодыжки. R-CAVI вычислялся с помощью плетизмограммы манжеты на правой голени и правом плече, а также с помощью II тона ФКГ-сигнала; таким образом, это САVI между сердеч-

ным клапаном и правой артерией лодыжки. Лодыжечно-плечевой индекс давления – это отношение систолического артериального давления (АД) на голени к систолическому АД (САД) на плече. Этот индекс дает возможность заподозрить наличие стеноза или окклюзии в бассейне нижних конечностей и оценить их степень. Рассчитывается лодыжечно-плечевой индекс аппаратом автоматически справа и слева (R-ABI и L-ABI). R-ABI/L-ABI – отношение САД на правой/левой (соответственно) голени к среднему САД на плечах (если разница в уровне САД на плечах не превышает 10 мм рт. ст.) или к более высокому САД на плече (если разница выше 10 мм рт. ст.).

Дизайн исследования одобрен на заседании регионального этического комитета.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В первой группе преобладали мужчины (71%); средний возраст пациентов составил $68 \pm 5,7$ года. ИБС у всех пациентов, включенных в исследование, установлена за 3-10 лет до настоящего поступления в стационар. Заболевания почек диагностированы за 5-7 лет до госпитализации, ХБП 1-3 степени выявлена ранее, амбулаторно, и подтверждена расчетом СКФ при поступлении. Артериальная гипертония (АГ) выявлена у 90,3% пациентов данной группы. Во второй группе средний возраст $69 \pm 6,9$ года, мужчин 59,1%, наличие АГ зафиксировано в 90,1% случаев. Гиперхолестеринемия/дислипидемия диагностирована у 78,6% случаев в первой группе и 80% – во второй (табл. 1).

Диагностическим критерием сердечной недостаточности различного генеза в клинике внутренних болезней, в том числе при сочетании ИБС и ХБП на ранней стадии служит развитие диастолической дисфункции с последующим снижением фракции выброса левого желудочка, которое сочетается с развитием легочной гипертензии [5].

Таблица 1

Клинико-инструментальная характеристика обследованных больных ($M \pm STD$)

| | Первая группа (n=31) | Вторая группа (n=22) |
|---------------------|----------------------|----------------------|
| Возраст, лет | $68 \pm 5,7$ | $69 \pm 6,9$ |
| Ожирение (ИМТ) | $24,5 \pm 2,4$ | $21,6 \pm 1,8$ |
| Креатинин, мкмоль/л | $128 \pm 21^*$ | 91 ± 23 |
| ОХС, ммоль/л | $6,8 \pm 1,4^*$ | $5,8 \pm 1,3$ |
| ТГ, ммоль/л | $1,8 \pm 0,7$ | $2,0 \pm 1,6$ |
| САД, мм рт. ст. | $183 \pm 34^*$ | 161 ± 38 |
| ДАД, мм рт. ст. | $103 \pm 14^*$ | 97 ± 18 |

Примечание: M – среднее арифметическое значение, STD – стандартное отклонение, * – $p < 0,05$ при сравнении между собой первой и второй группы.

Таблица 2

Параметры жесткости сосудистой стенки обследованных больных (M±STD)

| | R-CAVI | L-CAVI | R-ABI | L-ABI |
|----------------------|------------|------------|-----------|-----------|
| Первая группа (n=31) | 8,96±0,43* | 8,87±0,43* | 1,12±0,18 | 1,16±0,13 |
| Вторая группа (n=22) | 6,6±0,23 | 6,68±0,39 | 1,15±0,13 | 1,18±0,19 |

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении между собой первой и второй группы.

Определение диастолической функции левого желудочка является выполнимым в рутинной практике исследованием. Совокупность симптомов заболевания является важным, но субъективным аспектом, в то время как определение диастолической функции может служить одним из объективных критериев оценки тяжести состояния, в том числе ишемии миокарда у пациентов с коморбидной патологией (ИБС и ХБП). По данным ЭхоКГ диастолическая функция левого желудочка в норме регистрировалась у 22,6% пациентов ИБС в сочетании с ХБП и у 45,5% пациентов с ИБС. Установлена статистически достоверная разница ($p < 0,05$) между типами диастолической дисфункции у пациентов в первой (41,9% имели ригидный тип и 35,5% – псевдонормальный) и во второй группах (22,7% и 31,8% соответственно). Полученные данные соответствуют материалам других исследований [1, 4, 7], которые свидетельствуют, что для пациентов с ХБП типично концентрическое ремоделирование миокарда левого желудочка.

Определение диастолической функции левого желудочка у пациентов с сочетанием ИБС и ХБП позволяет оценить тяжесть заболевания, выявить сердечную недостаточность (СН) на ранних этапах заболевания при наличии скудной клинической картины. Диастолическое наполнение ЛЖ может изменяться по мере прогрессирования заболевания или под влиянием терапии, таким образом, контроль данного показателя в динамике может послужить дополнительным объективным критерием оценки эффективности терапии [1, 2, 4].

Исследование жесткости сосудистой стенки показало, что уровень CAVI и значения ЛПИ в первой группе достоверно выше (табл. 2).

ЛПИ является надежным маркером периферического заболевания артерий и помогает установить степень сердечно-сосудистого риска. Стратификация риска обуславливает выбор тактики дальнейшего ведения пациента, а мониторинг показателей жесткости помогает добиться адекватного лечения, в том числе и антигипертензивными препаратами.

В первой группе по результатам КАГ: 19,3% – трехсосудистое поражение коронарного русла, 22,6% – гемодинамически значимые стенозы в 2 коронарных артериях, 22,6% – в 1-й артерии,

35,5% – коронарное русло без гемодинамически значимых стенозов. Во второй группе больных: 18,2% – трехсосудистое поражение коронарного русла, 22,7% – гемодинамически значимые стенозы локализируются в 2 коронарных артериях, 50% – в 1-й артерии, 9,1% – коронарное русло без гемодинамически значимых стенозов.

У пациентов с ИБС в сочетании с ХБП чаще выявляется трехсосудистое поражение коронарного русла, вместе с тем в ряде случаев установлено отсутствие гемодинамически значимого стеноза коронарного русла по результатам КАГ, несмотря на наличие гиперлипидемии/дислипидемии и высокие показатели жесткости сосудистой стенки. Более частое поражение 3 коронарных артерий у пациентов с ХБП соответствует данным мировой литературы. Многие авторы утверждают, что ХБП – критический фактор риска для коронарной болезни сердца, особенно трехсосудистого поражения.

Отсутствие гемодинамически значимых стенозов у 35,5% пациентов с ранее верифицированной ИБС в сочетании с ХБП, вероятно, свидетельствует о возможном вкладе в развитие стенокардии у таких пациентов не только самого атеросклероза, но и жесткости сосудистой стенки, диастолической дисфункции, вазоспазма и иных механизмов.

Каждый из этих факторов способен независимо друг от друга усугублять ишемию, а их сочетание, по всей видимости, ухудшает течение существующей ИБС у пациентов с коморбидной патологией.

Показатели диастолической дисфункции у больных ИБС в сочетании с ХБП могут являться основным ранним диагностическим критерием для выбора метода лечения. Так при атеросклеротической окклюзии 1-2 коронарных артерий более 50-70 % предпочтительным может быть метод ЧКВ со стентированием коронарных артерий или АКШ при трехсосудистом поражении. Причем хирургическая реваскуляризация у таких больных с коморбидной патологией приводит и к улучшению показателей функции почек, о чем свидетельствуют наши отдаленные наблюдения. При отсутствии гемодинамически значимых стенозов коронарного русла эффективное влияние на жесткость сосудистой стенки показала терапия и АПФ (периндоприл, лизиноприл) или сартанами

(лозартан) в сочетании с нитратами длительного действия (пектрол, моночинкве), β -адреноблокаторами (метопролол, бисопролол), мочегонными препаратами (инапамид, диурвер) и спиронолактоном. Положительное влияние на жесткость сосудистой стенки иАПФ, сартанов, а также ингибитором альдостерона эплеренона демонстрировалось ранее [3]. В нашем исследовании группе пациентов с коморбидной патологией более значимое изменение показателей жесткости имело место при применении терапии с использованием сартанов.

Таким образом, коронарная патология у пациентов с ХБП реализуется через разные патогенетические механизмы, в том числе диастолическую дисфункцию левого желудочка и жесткость сосудистой стенки, а не только через атеросклеротическое поражение. Оценка жесткости сосудистой стенки, диастолической функции может и должна быть использована в оценке рисков и тяжести ИБС у коморбидных пациентов в отсутствии гемодинамически значимого атеросклероза по результатам КАГ.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Белялов Ф.И. Ишемическая болезнь сердца и нарушение функции почек // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 3. – С. 409-415. – DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-409-415. [Belyalov F.I. Ischemic Heart Disease and Renal Dysfunction. Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2017; 13(3): 409-415 (in Russ.)].
2. Короткий Д.В., Макеева Т.И., Заварицкая О.П. Анализ причин диастолической дисфункции левого желудочка у пациентов с хронической почечной недостаточностью // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2011. – Т. 3, № 3. – С. 18-22. [Korotkiy D.V., Makeeva T.I., Zavaritskaya O.P. Analysis of the causes of left ventricular diastolic dysfunction in patients with chronic renal failure. Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova. 2011; 3(3): 18-22 (in Russ.)].
3. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Виллевальде С.В., Соловьева А.Е., Амирбегишвили И.М. Артериальная жесткость и хроническая болезнь почек: причины и последствия // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т. 10 (1). – С. 83-91.
4. Потехин Н.Н., Пестовская О.Р., Орлов Ф.Л. Возможности эхокардиографии в оценке состояния сердца у больных хронической болезнью почек // Военно-медицинский журнал. – 2012. – Т. 333, № 5. – С. 55-57. [Potekhin N.N., Pestovskaya O.P., Orlov F.L. The possibilities of echocardiography in assessing the state of the heart in patients with chronic kidney disease. Voenno-meditsinskiy zhurnal. 2012; 333(5): 55-57 (in Russ.)].
5. Прибылов С.А., Самосудова Л.В., Прибылова Н.Н., Шабанов Е.А. Диастолическая дисфункция правого сердца и легочная гипертензия при перекрестном фенотипе – сочетании бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких по данным регистра бронхиальной астмы Курской области // Вестник смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 51-57. [Pribylov S.A., Samosudova L.V., Pribylova N.N., Shabanov E.A. Diastolic dysfunction of the right heart and pulmonary hypertension at the overlap – phenotype (the combination of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease) according to the register of bronchial asthma of Kursk region. Vestnik smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii. 2017; 16(3): 51-57 (in Russ.)].
6. Aronow W.S., Ahn C., Kronzon I. Prognosis of congestive heart failure after prior myocardial infarction in older persons with atrial fibrillation versus sinus rhythm // Am J Cardiol. – 2001. – Vol. 87, N 2. – P. 224-225.
7. Liu H., Yan L., Ma G.S., Zhang L.P., Gao M., Wang Y.L., Wang S.P., Liu B.C. Association of chronic kidney disease and coronary artery disease in 1,010 consecutive patients undergoing coronary angiography // J Nephrol. – 2012. – Vol. 25, N 2. – P. 219-224. – DOI: 10.5301/JN.2011.8478.
8. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., Byrd B.F. 3rd, Dokainish H., Edvardsen T., Flachskampf F.A., Gillebert T.C., Klein A.L., Lancellotti P., Marino P., Oh J.K., Popescu B.A., Waggoner A.D. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // J Am Soc Echocardiogr. – 2016. – Vol. 29, N 4. – P. 277-314. – DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
9. Rosas-Peralta M., Borrayo-Sánchez G., Ramírez-Árias E., Santiago-López J., Almeida-Gutiérrez E., Arriaga-Dávila J. de J. Heart failure and kidney Crucial & Common pathophysiological pathways // J Cardiol and Cardiovasc Sciences. – 2017. – Vol. 1, N 1. – P. 11-20.

Поступила в редакцию 17.09.2018
Подписана в печать 20.12.2018

ОСОБЕННОСТИ ГЕМОДИНАМИКИ, ГОМЕОСТАЗА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С МЕСТНОЙ ФОРМОЙ ОДОНТОГЕННОЙ ИНФЕКЦИИ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

© Громов А.Л.¹, Губин М.А.², Иванов С.В.³, Будаев А.П.¹, Тишков Д.С.⁴

¹ Кафедра хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, ³ кафедра хирургических болезней № 1, ⁴ кафедра терапевтической стоматологии Курского государственного медицинского университета, Курск; ² кафедра стоматологии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, Воронеж

E-mail: gromov.alexandr2011@yandex.ru

Выполнена сравнительная характеристика эффективности стационарного лечения, показателей гемодинамики, параметров гомеостаза у пациентов с местной формой одонтогенной инфекции (МФОИ) при наличии хронических заболеваний органов дыхания (основная группа), и пациентов с МФОИ без фоновой патологии (контрольная группа). Болезни органов дыхания у больных основной группы были представлены хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ, 85,3%), бронхиальной астмой и туберкулезом легких (14,7%). У пациентов основной группы в сравнении с контрольной отмечено достоверное снижение ударного объема сердца ($61,8 \pm 1,64$ мл), повышение систолического артериального давления более 130 мм рт. ст., увеличение частоты сердечных сокращений ($85,1 \pm 1,79$ в 1 мин). В целом, изменения показателей кардиогемодинамики и гомеостаза у пациентов с МФОИ и фоновыми заболеваниями органов дыхания носили компенсированный характер и не оказывали существенного влияния на развитие осложнений, течение и исход локального гнойного воспалительного процесса ($p > 0,05$).

Ключевые слова: одонтогенная инфекция, гемодинамика, гомеостаз, заболевания органов дыхания.

FEATURES OF HEMODYNAMICS, HOMEOSTASIS AND THERAPY EFFECTIVENESS IN PATIENTS WITH A LOCAL ODONTOGENIC INFECTION AGAINST THE BACKGROUND OF CHRONIC RESPIRATORY DISEASE

Gromov A.L.¹, Gubin M.A.², Ivanov S.V.³, Budaev A.P.¹, Tishkov D.S.⁴

¹ Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, ³ Department of Surgical Diseases N 1,

⁴ Department of Therapeutic Dentistry of Kursk State Medical University, Kursk;

² Department of stomatology of Voronezh State Medical University, Voronezh

A comparative characteristic of inpatient treatment effectiveness, hemodynamic parameters, homeostasis parameters in patients with a local odontogenic infection (LOI) in the presence of chronic respiratory diseases (main group), and patients with LOI with no background pathology (control group). Respiratory diseases in patients of the main group were represented by chronic obstructive pulmonary disease (COPD, 85.3%), bronchial asthma and pulmonary tuberculosis (14.7%). In patients of the main group, compared to the control group, there was a significant decrease in cardiac stroke volume (61.8 ± 1.64 ml), an increase in systolic blood pressure more than 130 mm Hg, and an increase in heart rate (85.1 ± 1.79 per min.). In general, changes in the indices of cardiac hemodynamics and homeostasis in patients with LOI and background diseases of the respiratory system had the compensated nature and did not affect significantly the development of complications, the course and outcome of local purulent inflammatory process ($p > 0.05$).

Keywords: odontogenic infection, hemodynamics, homeostasis, respiratory diseases.

Острая одонтогенная инфекция является важной медицинской проблемой, включающей многочисленные аспекты диагностики, лечения и профилактики инфекционных заболеваний, вызываемых условно-патогенной микрофлорой, колонизирующей полость рта, ткани зуба и зубодесневое соединение [7]. В челюстно-лицевой хирургии воспалительные заболевания являются одним из самых распространенных видов патологии [11].

По данным немногочисленных источников литературы, посвященных данному вопросу, острый сепсис диагностирован у 2,07% пациентов с одонтогенными воспалительными процессами [3].

Следовательно, в 97-98% случаев встречается местная форма одонтогенной инфекции.

Согласно общепринятым классификациям воспалительных заболеваний одонтогенной этиологии, различают острые одонтогенные воспалительные процессы с преимущественным поражением костных структур челюсти (периодонтит, остеомиелит), с преимущественным поражением околожелудочных мягких тканей (периостит, перикоронарит, абсцесс, флегмона), а также воспалительные заболевания с преимущественным поражением регионарного лимфатического аппарата [13, 14]. Таким образом, кроме специфических для челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии одонтогенных воспалительных за-

болеванний, связанных с поражением периодонта и нарушениями прорезывания зуба, наблюдаются общехирургические патологические процессы, обозначаемые терминами: абсцесс, флегмона.

Этиология, патогенез и клиническая картина одонтогенных воспалительных заболеваний достаточно подробно отражены в многочисленных учебниках, учебных руководствах, статьях, диссертационных исследованиях, обзорах литературы [5, 11, 13, 14, 16, 18]. В то же время показатели гомеостаза у больных с острой одонтогенной инфекцией исследованы недостаточно. Обнаружены единичные сведения, отражающие аспекты гемодинамики и метаболизма белка, гемоглобина и глюкозы у пациентов с распространенными флегмонами челюстно-лицевой области, в основном при наличии сепсиса [12]. Местная форма одонтогенной гнойной инфекции в сравнении с группой здоровых людей характеризуется тахикардией, одышкой, ускорением СОЭ, повышением уровней ферментов АСТ и АЛТ, гипергликемией [4].

Заболевания органов дыхания и сердечно-сосудистой системы наблюдаются у 16,1% больных с местной формой одонтогенных воспалительных заболеваний. В общей популяции одним из важнейших заболеваний органов дыхания является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), наблюдаемая, по некоторым данным, у 4-25% взрослого населения [10]. ХОБЛ характеризуется комплексными нарушениями функционирования органов систем, расстройством гомеостаза, развитием окислительного стресса и дисфункцией эндотелия [6]. Особенности изменений кардиогемодинамики у пациентов с ХОБЛ отражены в соответствующих литературных источниках [1, 13]. В частности, отмечены нормальные значения артериального давления при отсутствии артериальной гипертензии (систолическое артериальное давление – $119,3 \pm 1,41$ мм рт. ст., диастолическое – $68,3 \pm 0,77$ мм рт. ст.) в условиях незначительной тахикардии ($94,3 \pm 0,98$ в 1 мин). Наличие сопутствующей артериальной гипертензии определяет соответствующий прирост систолического и диастолического артериального давления, а также частоты сердечных сокращений. Ударный объем сердца (УО) при ХОБЛ без артериальной гипертензии (АГ) или ишемической болезни сердца (ИБС) соответствует значению $59,8 \pm 0,86$ мл, а при наличии сопутствующей ИБС – $59,1 \pm 3,27$ мл [1]. Приведенные величины не являются популяционными.

В доступной литературе не обнаружено исследований, посвященных подробной характеристике показателей гомеостаза и гемодинамики у пациентов с одонтогенными воспалительными

заболеваниями, развивающимися на фоне патологии органов дыхания.

Цель исследования: оценка эффективности стационарного лечения; показателей гемодинамики, ряда параметров гомеостаза у пациентов с местной формой одонтогенной гнойной инфекции на фоне хронической патологии органов дыхания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Показатели гемодинамики, клеточного состава крови, содержание гемоглобина, билирубина, мочевины, креатинина, глюкозы периферической крови исследованы у 34 пациентов с местной формой одонтогенной инфекции (МФОИ) и фоновыми заболеваниями органов дыхания (основная группа: мужчин – 27, женщин – 7; средний возраст – $41,82 \pm 2,14$ года). Контрольная группа – 34 пациента без фоновой патологии (мужчин – 25, женщин – 9; средний возраст $29[25;37]$ лет), находившихся на стационарном лечении в Курской областной больнице с 2012 г. по 2018 г. Критерии исключения: сахарный диабет, сепсис.

В основной и контрольной группах лечение выполнялось в условиях отделения челюстно-лицевой хирургии по общепринятым принципам: вскрытие и дренирование гнойной полости, антибиотикотерапия, симптоматическая терапия (анальгетики, антипиретики), в основной группе использованы лекарственные препараты, применяемые для лечения хронических обструктивных заболеваний органов дыхания (бронхолитики, β_2 -агонисты, метилксантины, глюкокортикостероиды). Характеристика исследуемых форм одонтогенной инфекции: в основной группе диагноз «абсцесс челюстно-лицевой области» установлен 14 пациентам, диагноз «флегмона лица и/или шеи» – 20 пациентам; в контрольной группе наблюдалось 16 пациентов с диагнозом «абсцесс челюстно-лицевой области» и 18 пациентов с диагнозом «флегмона лица и/или шеи».

Структура фоновой патологии органов дыхания основной группы представлена следующими заболеваниями: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ I-III степени тяжести) – 29 пациентов (85,3%), бронхиальная астма (БА) – 3 пациента (8,8%), иная патология органов дыхания (туберкулез) – 2 пациента (5,9%). У 6 пациентов основной группы диагностирована патология сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС). Для коррекции патологии сердечно-сосудистой системы применялись нитраты, диуретики, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающе-

го фермента (АПФ). Декомпенсированной дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности в исследуемой группе не наблюдалось. Диагноз ХОБЛ установлен в соответствии с рекомендациями GOLD – Global Initiative for chronic Obstructive Lung Disease [2].

Для оценки параметров гемодинамики использованы следующие показатели: артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС), ударный объем сердца (УО), минутный объем кровообращения (МОК), систолический индекс (СИ), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС). Артериальное давление (систолическое и диастолическое) определено аускультативно по Короткову, ударный объем (УО) сердца и частота сердечных сокращений определены методом ультразвуковой диагностики (эхокардиография). Минутный объем кровообращения (МОК) рассчитан по формуле:

$$МОК (мл/мин) = УО * ЧСС,$$

где ЧСС – частота сердечных сокращений (уд/мин);

$$СИ (систолический индекс, л/мин/м²) = МОК/S,$$

где S – площадь поверхности тела пациента (м²) по формуле Мостеллера [9, 17].

ОПСС (общее периферическое сосудистое сопротивление) рассчитано по формуле:

$$ОПСС = (АДср/УО) * 1333,$$

где АДср – среднее динамическое давление (мм рт. ст.); причем АДср по Вецлеру и Богеру:

$$АДср = 0,42Ps + 0,58Pd,$$

где Ps – систолическое давление, Pd – диастолическое давление (мм рт. ст.) [8].

Оценивали содержание эритроцитов, тромбоцитов, гемоглобина, лейкоцитов, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), биохимические показатели крови. Для определения клеточного состава крови использовали гематологический анализатор Sysmex КХ-21N (метод проточной цитометрии и лазерной детекции).

Также исследована эффективность стационарного лечения основной и контрольной групп пациентов: средний койко-день, количество осложнений и летальных исходов. К осложнениям относятся: развитие флегмоны при наличии

первично-диагностированной локальной формы воспаления (абсцесса), сепсис, распространение воспалительного процесса на большее количество клетчаточных пространств, требующее коррекции (повторное оперативное лечение), полиорганная или органная недостаточность, ассоциируемая с сепсисом.

Для статистической обработки результатов исследования использован пакет прикладных программ STATISTICA 6.1. Статистическая нулевая гипотеза о соответствии данных нормальному закону проверялась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для проверки различий средних изучаемых признаков, имеющих нормальное распределение, использовали критерий Стьюдента (t-критерий); для относительных величин – критерий Стьюдента для относительных величин. Пороговый уровень статистической значимости – 0,05. Для признаков, не имеющих нормального распределения значений, определялась медиана (Me), 25 и 75 квартили. Для проверки различий использован критерий Колмогорова-Смирнова (при p<0,05).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам лечения (средний койко-день, количество осложнений) статистически значимых различий между сравниваемыми группами не обнаружено. Летальных исходов не выявлено (табл. 1).

В основной группе у 1 пациента в раннем послеоперационном периоде диагностировано развитие флегмоны в условиях первично установленного абсцесса челюстно-язычного желобка, что потребовало дополнительного оперативного лечения (вскрытия флегмоны) и интенсификации антибиотикотерапии; в контрольной группе аналогичное осложнение выявлено у 2 пациентов. Осложнений в виде сепсиса, полиорганной или органной недостаточности, распространения флегмонозного процесса не обнаружено.

Показатели гемодинамики и их сравнительная характеристика представлены в табл. 2.

Таблица 1

Эффективность лечения воспалительных процессов челюстно-лицевой области в изученных группах больных

| Параметры эффективности диагностики и лечения | Группы пациентов | |
|---|------------------|----------------|
| | Основная | Контрольная |
| Средний койко-день | 9,24±0,59 | 10,0[8,0;11,0] |
| Осложнения (%) | 2,9 | 5,9 |
| Летальность (%) | 0,0 | 0,0 |

Сравнительная характеристика показателей гемодинамики у обследованных пациентов

| Признак | Группы | |
|------------------------------------|-------------------|-------------------------|
| | Основная | Контрольная |
| Ударный объем (мл) | 61,8±1,64* | 66,85±1,23 |
| ОПСС (дин*с*см ⁻⁵) | 2186,15±97,1 | 1969,8 [1781,5; 2201,9] |
| Минутный объем кровообращения (мл) | 5270,88±218,42 | 5247,36±136,80 |
| АД систолическое (мм рт. ст.) | 132,5±2,15* | 125,0 [120,0; 130,0] |
| АД диастолическое (мм рт. ст.) | 80,0 [80,0; 90,0] | 80,0 [80,0; 80,0] |
| ЧСС (в 1 мин.) | 85,1±1,79* | 78,0 [72,0; 82,0] |
| Поверхность тела (м ²) | 1,86±0,04 | 1,81±0,03 |
| СИ (л/мин*м ²) | 2,83±0,09 | 2,87 [2,56; 3,35] |

Примечание: * – различия статистически значимы (p<0,05).

Сравнительная характеристика показателей гомеостаза у обследованных пациентов

| Признак | Группы | |
|--|----------------------|----------------------|
| | Основная | Контрольная |
| Частота дыхательных движений (в 1 мин) | 18 [17,0; 18,0] | 18,0 [17,0; 18,0] |
| Эритроциты (*10 ¹² /л) | 4,5 [4,16; 4,8] | 4,58±0,14 |
| Гемоглобин (г/л) | 144,0 [129,0; 151,0] | 145,0 [138,5; 156,5] |
| Лейкоциты (*10 ⁹ /л) | 13,3 [10,6; 16,2] | 12,4±0,98 |
| Тромбоциты (в 1 мкл.) | 270,0 [222,0; 312,0] | 299,0 [261,0; 344,5] |
| СОЭ (мм/ч) | 20,5 [10,0; 32,0] | 18,9±2,86 |
| Общий белок (г/л) | 74,1 [71,3; 79,2] | 77,4±0,79 |
| Билирубин общий (мкмоль/л) | 15,65 [12,69; 19,60] | 13,6 [12,7; 15,6] |
| Мочевина (ммоль/л) | 5,88 [4,8; 6,77] | 6,3±0,4 |
| Креатинин (мкмоль/л) | 85,8 [80,3; 98,9] | 91,9±11,5 |
| Глюкоза (ммоль/л) | 5,0 [4,6; 5,5] | 4,9±0,19 |

В сравнении с контрольной группой, кардиогемодинамические показатели пациентов основной группы характеризуются снижением ударного объема сердца (в среднем около 61,8 мл), повышением систолического артериального давления (более 130 мм рт. ст.), увеличением ЧСС более 80 в 1 мин. Систолическое артериальное давление в основной группе варьирует от 110 до 160 мм рт. ст., диастолическое – от 70 до 100 мм рт. ст. Показатели УО изменяются в пределах 51-70,2 мл, а ОПСС у большинства пациентов варьирует в пределах значений 2000-2500 дин*с*см⁻⁵. Не обнаружено существенных межгрупповых различий величин диастолического артериального давления, минутного объема кровообращения и систолического индекса.

Показатели клеточного состава крови, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), уровней гемоглобина, билирубина, мочевины, креатинина, глюкозы периферической крови пациентов исследуемых групп представлены в табл. 3.

Статистически значимых различий по значениям клинических показателей крови между пациентами с МФОИ без фоновой патологии и группой больных с фоновыми заболеваниями ор-

ганов дыхания обнаружено не было. В обеих группах отмечается умеренный лейкоцитоз и ускорение СОЭ, что характерно для локального (и генерализованного) воспалительного процесса.

Следует отметить, что исследуемые группы отличаются по среднему возрасту, что является следствием применения обозначенного в разделе «Материалы и методы» критерия выборки – наличия или отсутствия фоновых заболеваний. Данное обстоятельство необходимо рассматривать как фактор, оказывающий совокупное влияние на показатели кардиогемодинамики в целом. С увеличением возраста фоновая патология встречается значительно чаще. Попытка элиминации возрастных межгрупповых различий в настоящее время не представляется возможной ввиду малочисленности исследуемого контингента, отвечающего вышеобозначенным критериям принадлежности к основной группе, в общей популяции пациентов с одонтогенными гнойными процессами. Также не удастся выделить отдельно статистически значимую подгруппу МФОИ+ХОБЛ без сопутствующей АГ или ИБС, а также подгруппы МФОИ+ХОБЛ+АГ, МФОИ+ХОБЛ+ИБС.

Хроническая патология органов дыхания, в том числе в сочетании с АГ или ИБС (и в совокупности с возрастными особенностями больных основной группы), оказывает статистически значимое влияние на ударный объем сердца, частоту сердечных сокращений, уровень артериального давления у больных с МФОИ, что в целом соответствует данным литературы о влиянии ХОБЛ, ХОБЛ+ИБС и ХОБЛ+АГ на гемодинамику (активация симпатоадреналовой системы, иные механизмы) [1, 15]. В то же время значения большинства основных показателей кардиогемодинамики и гомеостаза не выходят за пределы контрольных величин. Гипергликемии в исследуемых группах не обнаружено, концентрация глюкозы изменяется в пределах 3,5-5,26 ммоль/л. Также не выявлено существенной одышки, частота дыхательных движений у большинства пациентов основной группы (32 пациента из 34) не превышает 20 дыхательных движений в 1 мин.

Таким образом, в целом изменения показателей кардиогемодинамики, клеточного состава крови, концентрации общего белка, мочевины, креатинина, билирубина крови, уровня гликемии у пациентов с МФОИ при наличии фоновых заболеваний органов дыхания и сердечно-сосудистой системы (ХОБЛ/БА/туберкулез легких+АГ/ИБС) носят компенсированный характер, не оказывая существенного влияния на развитие осложнений, течение и исход локального гнойного воспалительного процесса ($p>0,05$). Статистически значимые различия основной и контрольной групп (по значениям УО, ЧСС, систолического артериального давления, $p<0,05$) обусловлены совокупным влиянием фоновой хронической патологии и возрастным фактором.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гайнитдинова В.В., Бакиров А.Б., Калимуллина Д.Х., Гимаева З.Ф. Сочетание ХОБЛ с сердечно-сосудистыми заболеваниями: особенности клинического течения, функции внешнего дыхания и структурно-функционального состояния сердца // Медицина труда и экология человека. – 2016. – Т. 5, № 1. – С. 51-61. [Gainitdinova V.V., Bakirov A.B., Kalimullina D.Kh., Gimayeva Z.F. COPD accompanied by cardiovascular diseases: specificities of clinical course, functions of external respiration and the heart structural and functional condition. *Meditina truda i ekologiya cheloveka*. 2016; 5(1): 51-61 (in Russ.)].
2. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких: пересмотр 2008 г. / под ред. А.С. Белевского – М.: Издательский холдинг «Атмосфера», 2009. – 100 с. [Global strategy for the diagnosis, treatment and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2008 revision. A.S. Belevskiy, editor. Moscow: Izdatel'skiy kholding «Atmosfera»; 2009: 100 (in Russ.)].
3. Губин М.А., Харитонов Ю.М., Елькова Н.Л., Киков Р.Н. Итоги изучения сепсиса у стоматологических больных // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2003. – Т. 6, № 2. – С. 55-61. [Gubin M.A., Haritonov Y.M., Elkova N.L., Kikov R.N. Results of sepsis examination in dental patients. *Prikladnyye informatsionnyye aspekty meditsiny*. 2003; 6(2): 55-61 (in Russ.)].
4. Губин М.А., Харитонов Ю.М., Киков Р.Н., Оганесян А.А., Корчагина Е.Н. Повторные операции в гнойной хирургии лица и шеи: монография. – Воронеж: Роза ветров, 2013. – 164 с. [Gubin M.A., Kharitonov Yu.M., Kikov R.N., Oganesyanyan A.A., Korchagina E.N. Repeated surgeries in purulent surgery of the face and neck: a monograph. Voronezh: Roza vetrov; 2013: 164 (in Russ.)].
5. Губин М.А., Харитонов Ю.М. Осложнения одонтогенных воспалительных заболеваний / под ред. Т.Г. Робустовой. – М.: Медицина, 2006. – 664 с. [Gubin M.A., Kharitonov Yu.M. Complications of odontogenic inflammatory diseases. T.G. Robustova, editor. Moscow: Meditsina; 2006: 664 (in Russ.)].
6. Задионченко В.С., Ли В.В., Адашева Т.В., Жердева Е.И., Малиничева Ю.В., Нестеренко О.И. Артериальная гипертония у больных хронической обструктивной болезнью легких (20-летний опыт изучения) // Медицинский совет. – 2012. – № 10. – С. 12-19. [Zadionchenko V.S., Lee V.V., Adasheva T.V., Zherdeva E.I., Malinicheva Y.V., Nesterenko O.I. Arterial hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. results of a 20-year study. *Meditinskiy sovet*. 2012; (10): 12-19 (in Russ.)].
7. Клинические рекомендации при абсцессах кожи лица. Флегмоны лица. Флегмоны и абсцессы полости рта [Электронный ресурс] // Справочно-информационный Интернет-портал MEDI.RU. – Режим доступа: https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/abstsess-kozhi-litsa-flegmona-litsaflegmona-i-abstsess-polosti-rta_13841/#part_14, свободный (13.04.2018). [Clinical recommendations for abscesses of the skin. Phlegmon face. Phlegmons and abscesses of the oral cavity [Electronic resource]. Informational information Internet portal MEDI.RU. Access mode: https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/abstsess-kozhi-litsa-flegmona-litsaflegmona-i-abstsess-polosti-rta_13841/#part_14, free (04/13/2018). (in Russ.)].
8. Куихова Р.Р., Автаданшлов А.Г. Морфометрические изменения левого желудочка и особенности периферической гемодинамики у пациентов с резистентной артериальной гипертензией // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 4. – С. 396-402. – DOI: 10.20996/1819-

- 6446-2016-12-4-396-402. [Kushkhova R.R., Avtandilov A.G. Morphometric changes of the left ventricle and characteristics of peripheral hemodynamics in patients with drug resistant hypertension. *Racional'naâ farmakoterapiâ v kardiologii*. 2016; 12(4): 396-402 (in Russ.).]
9. Мальшиев В.Д., Андриюхин И.М., Бочаров В.А., Веденина И.В., Омаров Х.Т., Плесков А.П., Свиридов С.В., Сиротинская А.Ю. Интенсивная терапия. Реанимация. Первая помощь / под ред. В.Д. Мальшиева. – М. : Медицина, 2000. – 464 с. [Malyshev V.D., Andryukhin I.M., Bocharov V.A., Vedeniina I.V., Omarov Kh.T., Pleskov A.P., Sviridov S.V., Sirovinskaya A.Yu. Intensive therapy. Reanimation. First aid. V.D. Malyshev, editor. – Moscow : Meditsina: 2000: 464 (in Russ.).]
 10. Пронина Е.Ю. Вершина айсберга: эпидемиология ХОБЛ (обзор литературы) // Вестник современной клинической медицины. – 2011. – Т. 4, № 3. – С. 18-23. [Pronina E.Yu. Top of the iceberg – epidemiology of COPD (Literature overview). *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2011; 4(3): 18-23 (in Russ.).]
 11. Тимофеев А.А. Челюстно-лицевая хирургия: учебное пособие. – Киев : Медицина, 2010. – 574 с. [Timofeyev A.A. Maxillofacial Surgery: Tutorial. Kiev : Meditsina; 2010: 574 (in Russ.).]
 12. Харитонов Ю.М., Глухов А.А., Громов А.Л. Опыт лечения больных с тяжелыми осложнениями одонтогенной инфекции // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2011. – Т. 4, № 4. – С. 871-875. [Kharitonov Yu.M., Glukhov A.A., Gromov A.L. Experience in treating patients with severe odontogenic infection complications. *Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii*. 2011; 4(4): 871-875 (in Russ.).]
 13. Хирургическая стоматология / под ред. Т.Г. Робустовой – М. : Медицина, 2003. – 504 с. [Surgical Dentistry. T.G. Robustova, editor. – Moscow : Meditsina; 2003: 504 (in Russ.).]
 14. Шаргородский А.Г. Воспалительные заболевания тканей челюстно-лицевой области и шеи: учебное пособие. – М. : ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001. – 517 с. [Shargorodskiy A.G. Inflammatory diseases of the tissues of the maxillofacial area and neck: a tutorial. Moscow : GOU VUNMTS MZ RF; 2001: 517 (in Russ.).]
 15. Шпагин И.С., Шабалин А.В., Шпагина Л.А., Герасименко О.Н., Шляхтина Н.В. Особенности клинико-функциональных параметров сердца, сосудов и микроциркуляции у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень сибирской медицины. – 2010. – Т. 9, № 6. – С. 80-86. [Shpagin I.S., Shabalin A.V., Shpagina L.A., Gerasimenko O.N., Shlyakhtina N.V. Features of clinical-functional parameters of the heart, vessels and microcirculation in patients with arterial hypertension in the combination to chronic obstructive pulmonary diseases. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2010; 9(6): 80-86 (in Russ.).]
 16. Bahl R., Sandhu S., Singh K., Sahai N., Gupta M. Odontogenic infections: Microbiology and management // *Contemp Clin Dent*. – 2014. – Vol. 5, N 3. – P. 307-311. – DOI: 10.4103/0976-237X.137921.
 17. Mosteller R.D. Simplified calculation of body surface area // *N Engl J Med*. – 1987. – Vol. 317, N 17. – P. 1098. – DOI: 10.1056/NEJM198710223171717.
 18. Rega A.J., Aziz S.R., Ziccardi V.B. Microbiology and antibiotic sensitivities of head and neck space infections of odontogenic origin // *G Oral Maxillofac Surg*. – 2006. – Vol. 64, N 9. – P. 1377-1380. – DOI: 10.1016/j.joms.2006.05.023.

Поступила в редакцию 26.06.2018
Подписана в печать 20.12.2018

ВЛИЯНИЕ ТОФАЦИТИНИБА НА ВАЗОМОТОРНУЮ ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ И АРТЕРИАЛЬНУЮ РИГИДНОСТЬ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

© Дамьянов Н.², Князева Л.И.¹, Князева Л.А.¹, Горяйнов И.И.¹, Мещерина Н.С.¹, Степченко М.А.¹, Хардикова Е.М.¹, Понкратов В.И.¹, Рудаков О.С.¹, Бобынцев Я.И.¹, Шунин Е.М.¹, Овсянников Н.И.¹

¹Кафедра внутренних болезней № 1 Курского государственного медицинского университета, Курск;

²Институт Ревматологии, Белград, Сербия

E-mail: rx-elena@yandex.ru

Цель исследования – оценить влияние тофацитиниба (ТОФА) на вазомоторную функцию эндотелия и артериальную ригидность у больных ревматоидным артритом (РА). Обследовано 26 больных с активностью РА и неэффективностью предшествующей терапии метотрексатом или при наличии противопоказаний к его применению. Всем больным исходно и через 6 месяцев терапии ТОФА (в дозе 10 мг в сутки) проведена оценка показателей контурного анализа пульсовой волны и пробы с реактивной гиперемией. Установлено, что терапия ТОФА обладает вазопротективным влиянием на крупные сосуды эластического типа (снижение индексов аугментации и жесткости в 4 раза ($p=0,001$) и 1,3 раза ($p<0,01$) соответственно); и на крупные (увеличение величины сдвига фаз между каналами в 1,8 раза ($p=0,008$)) и мелкие артерии мышечного типа (нормализация показателей окклюзии по амплитуде и индекса отражения, которые достигли значений контрольной группы).

Ключевые слова: артериальная ригидность, вазомоторная функция эндотелия, контурный анализ пульсовой волны, проба с реактивной гиперемией, ревматоидный артрит, тофацитиниб.

TOFACITINIBUM IMPACT ON THE VASOMOTOR ENDOTHELIAL FUNCTION AND ARTERIAL STIFFNESS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Dam'yanov N.², Knyazeva L.I.¹, Knyazeva L.A.¹, Goryainov I.I.¹, Meshcherina N.S.¹, Stepchenko M.A.¹, Khardikova E.M.¹, Ponkratov V.I.¹, Rudakov O.S.¹, Bobyntsev Ya.I.¹, Shunin E.M.¹, Ovsyannikov N.I.¹

¹Department of Internal Diseases N 1 of Kursk State Medical University, Kursk;

²Institute of Rheumatology, Belgrade, Serbia

The study objective is to evaluate Tofacitinibum (TOFA) impact on the vasomotor endothelial function and arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis (RA). 26 patients were examined; they had active RA and either inefficient prior methotrexate therapy or contraindications to its administration. Initially and after 6 months of TOFA (10 mg/day) treatment, the pulse wave contour analysis and reactive hyperemia test were performed. It was revealed that TOFA had a vasoprotective impact on large elastic vessels (4-fold ($p=0.001$) and 1.3-fold ($p<0.01$) decrease of augmentation and stiffness indices, respectively), large vessels (1.8-fold increase in inter-channel phase shift value ($p=0.008$)) and small muscular arteries (normalization of amplitude occlusion parameters and reflection index which reached the control group values).

Keywords: arterial stiffness, vasomotor endothelial function, pulse wave contour analysis, reactive hyperemia test, rheumatoid arthritis, Tofacitinibum.

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни больных [10], что обусловлено развитием коморбидной патологии и, прежде всего, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [21]. Установлено, что РА характеризуется высоким сердечно-сосудистым риском (КВР), поскольку до 50-60% преждевременной летальности при данной патологии приходится на сердечно-сосудистые осложнения (ССО), связанные с ранним развитием и быстрым прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов [12], несмотря на «благоприятный» липидный профиль [11].

Поэтому все большую актуальность приобретает выявление у данной категории больных интегральных показателей кардиоваскулярного риска (КВР), к которым относят такие субклинические сосудистые маркеры ССЗ, как дисфункция эндотелия, увеличение жесткости артериального русла, аугментация центрального аортального давления, снижение лодыжечно-плечевого индекса, кальцификация коронарных артерий, утолщение комплекса интима-медиа (КИМ) в сонных артериях [29].

Результаты проведенных исследований указывают на многофакторный генез эндотелиальной дисфункции и артериальной ригидности при РА, включающий целый спектр механизмов, среди которых наряду с традиционными факторами риска (ТФР) обсуждаются «болезнь-ассоциированные», связанные с персистирующим аутоим-

мунным воспалением, индуцирующим гиперпродукцию многочисленных провоспалительных медиаторов и «иммунных» клеток (цитокинов: ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6; молекул адгезии лейкоцитов, металлопротеиназ, факторов роста, аутоантител: ревматоидного фактора, антител к цитруллинированным белкам и др.) [13]. В связи с чем научно-практическую значимость имеет проблема изучения влияния болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов (БМАРП) на функциональное состояние эндотелия, артериальную ригидность и механизмы, их определяющие, поскольку ее решение позволит разработать дифференцированные подходы к профилактике и лечению ССО и созданию системы динамического контроля и наблюдения за прогрессированием атеросклероза при РА [14].

В настоящее время продемонстрирован целый ряд позитивных эффектов как стандартных БМАРП (метотрексат, лефлуномид), так и генно-инженерных биологических препаратов – ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО- α) (инфликсимаба, этанерцепта, адалимумаба и др.) на риск манифестации ССО при РА, редукцию жесткости артериальной стенки и толщины КИМ сонных артерий, в основе развития которых, по мнению авторов, лежит снижение активности системного воспаления [3, 4, 18, 30]. Нельзя при этом не отметить дискуссионность данных положений: так, появились сведения о проатерогенном влиянии ингибиторов ФНО- α на липидный спектр крови [17, 24], отмечено увеличение риска кардиоваскулярной летальности и отсутствие вазопротективных эффектов при применении БМАРП [2, 8, 17, 26]. Кроме того, накопленные результаты исследований показывают не всегда достаточную активность или плохую переносимость метотрексата, лефлуномида, генно-инженерных биологических препаратов у больных РА (в среднем в 40% случаев), также наличие противопоказаний для их назначения [1, 27, 28]. В этих условиях для реализации стратегии «TREAT TO TARGET» в качестве альтернативы предлагается использование новой группы препаратов, так называемых таргетных БМАРП, обладающих направленным действием на цитоплазматические протеинкиназы («малые молекулы»). Одним из представителей этой группы является тофацитиниб (ТОФА), который по механизму действия является ингибитором JAK-киназы (янус-киназы). В его состав входят 4 фермента (Jak1, Jak2, Jak3, Тук2), представляющие промежуточные звенья между клеточными мембранными рецепторами и внутриклеточными трансмиттерами различных сигналов. Киназы этого семейства имеют два домена: один – для связывания с рецептором, второй – каталитический, по-

лучающий способность фосфорилировать тирозин-аминокислотные остатки, входящие в состав других белков, при активации киназы. Взаимодействие с определенными лигандами приводит к аутофосфорилированию JAK-киназ, с активацией фосфорилирования каскада белков (семейство STAT, фосфатидилинозитол-3-киназа АКТ, MAP-киназа), которые передают сигналы, направленные на активацию пролиферации и дифференцировки клеток-предшественников к ядру [5, 10]. ТОФА является единственным представителем «малых молекул», зарегистрированным для использования в Российской Федерации. Выполненные к настоящему времени рандомизированные плацебо-контролируемые исследования показали высокую клиническую эффективность, хорошую переносимость и безопасность препарата, как в качестве монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом [5, 6]. При этом следует подчеркнуть, что значительно менее изученной является кардиоваскулярная безопасность ТОФА, не сформировано окончательное суждение о воздействии препарата на функциональное состояние эндотелия и морфофункциональные показатели сосудистой стенки при РА, что особенно актуально с учетом обсуждаемых в литературе свойств ТОФА потенцировать дислипидемию, являющуюся одним из основных факторов риска прогрессирования атеросклероза [15].

Цель настоящего исследования – оценить влияние тофацитиниба на вазомоторную функцию эндотелия и артериальную ригидность у больных ревматоидным артритом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия)) и одобрено Этическим комитетом КГМУ. До включения в исследование все пациенты подписали информированное согласие установленной формы.

В исследовании приняло участие 26 больных с активным течением РА и неэффективностью предшествующей терапии метотрексатом или наличии противопоказаний к его применению (табл. 1).

Критерии включения: возраст от 18 до 50 лет; длительность заболевания не более 2 лет; активность РА в течение последних 3 мес.; индекс DAS 28 на момент включения в исследование выше 3,2 балла; сохраненная способность к самообслуживанию; использование любых БМАРП в течение последних 3 мес. до начала исследования.

Критерии исключения: низкая активность РА (индекс DAS 28 – менее 3,2 балла); наличие коморбидной кардиоваскулярной патологии (артериальная гипертензия, любые формы ишемической болезни сердца, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, заболевания почек (уровень креатинина – выше 133 мкмоль/л) и печени (уровень АСТ, АЛТ, билирубина, в 3 раза и более превышающие нормальные значения), ожирение (индекс массы тела – более 30 кг/м²).

Системные проявления заболевания были определены у 24 (92,3%) больных, среди которых наиболее часто встречались ревматоидные узелки (n=9) и амиотрофический синдром (n=16), также наблюдались анемия (n=5) и капиллярит (n=4). Среди пациентов, включенных в исследование, у 8 (30,7%) больных имел место отягощенный по ССЗ семейный анамнез, при оценке по модифицированной шкале SCORE определен умеренный (n=18) или низкий (n=8) КВР.

До включения в исследование пациенты получали терапию БМАРП: метотрексат – 69,2% (n=18), сульфасалазин – 7,7% (n=2), лефлуноמיד – 23,1% (n=6), а также нестероидные противовоспалительные препараты – 46,1% (n=12) и ГК – 31% (n=8).

Группу контроля составили 26 здоровых лиц в возрасте 38,8 [31,6;46,7] года (из них 19 (73%) женщин и 7 (27%) мужчин).

Оценка активности РА включала вычисление индекса DAS28-СОЭ [10], исследование крови с определением уровня С-реактивного белка (СРБ), СОЭ, IgM ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), проводилась исходно и далее каждые 8 недель. Рентгенологическую стадию РА определяли по Штейнброкеру.

Концентрацию общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) в крови исследовали колориметрически, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) – гомогенным ферментным колориметрическим методом, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) – количественным фотометрическим методом (Roche, Швейцария). Определение СОЭ осуществляли стандартным международным методом по Вестергрену (норма ≤30 мм/ч). Сывороточную концентрацию СРБ, уровень IgM РФ и АЦЦП оценивали иммуноферментным методом («ORGenTec Diagnostika», Германия).

Таблица 1

Общая характеристика больных РА при включении в исследование (n=26)

| Показатели | Значение |
|--|----------------------|
| Возраст, годы | 41,4±8,3 |
| Пол, мужчины/женщины, n (%) | 8 (30,7) / 18 (69,3) |
| Длительность РА, мес. | 96 [48; 228] |
| ЧПС | 8,4±6,3 |
| ЧБС | 12,4±7,0 |
| Индекс DAS28 | 5,27±1,78 |
| Степень активности РА по индексу DAS28, n (%): | |
| умеренная | 3 (11,5) |
| высокая | 23 (88,5) |
| Рентгенологическая стадия РА, n (%): | |
| I | 0 (0) |
| II | 12 (46,1) |
| III | 14 (53,9) |
| IV | 0 (0) |
| Функциональный класс РА, n (%) | |
| I | 2 (7,7) |
| II | 13 (50,0) |
| III | 11 (42,3) |
| IV | 0 (0) |
| РФ/АЦЦП-позитивны, n (%) | 16 (61,5) |
| СОЭ по Вестергрену, мм/ч | 24 [16,6; 38,2] |
| СРБ, мг/л | 16,2 [8,1; 32,7] |
| Показатели липидного спектра: | |
| ОХС, ммоль/л | 5,1 [4,5; 5,8] |
| ТГ, ммоль/л | 1,1 [0,9; 1,6] |
| ХС ЛПВП, ммоль/л | 1,36 [1,2; 1,6] |
| ХС ЛПНП, ммоль/л | 3,2 [2,6; 4,0] |

Исследование эндотелиальной функции и артериальной ригидности включало оценку контурного анализа пульсовой волны и проведение пробы с реактивной гиперемией на аппарате «АнгиоСкан-01» (ООО «АнгиоСкан-Электроникс», Россия) в соответствии с требованиями по подготовке испытуемого и процедуре проведения тестов [9].

Протокол исследования: контурный анализ пульсовой волны и окклюзионная проба проводились в затемненной комнате после 15-минутного отдыха, в утренние часы, натощак, в удобном сидячем положении с неподвижными кистями с фотоплетизмографическими датчиками на концевых фалангах указательных пальцев. При оценке функции эндотелия окклюзионная манжета до надувания свободно пропускала палец в зазор между манжетой и кожей плеча, располагалась на предплечье, на 2-3 см ниже локтевого сгиба. За 24 часа до исследования исключался прием кофеина, алкоголя и других стимуляторов, физические нагрузки и курение.

По результатам контурного анализа пульсовой волны проведена оценка таких параметров, как индекс жесткости (SI, stiffness index), индекс отражения (RI, reflection index), индекс аугментации (AI, augmentation index), центральное систолическое давление – прогноз (Spa, Systolic Pressure Aortic – prognosis).

В ходе выполнения окклюзионной пробы анализировался индекс окклюзии по амплитуде и сдвиг фаз между каналами.

Анализ результативности вмешательства базировался на промежуточных «суррогатных» критериях. Для оценки клинической эффективности терапии использовали критерии EULAR, основанные на динамике индекса DAS28. Оценку липидного профиля крови, вазомоторной функции эндотелия и упруго-эластических свойств сосудистой стенки у больных РА проводили дважды: до лечения и после 6 месяцев терапии ТОФА в дозе 10 мг в сутки постоянно.

Статистическую обработку цифровых данных выполняли с применением стандартного пакета прикладных программ Microsoft Excel и Statistica 6.0. Характер распределения вариант определялся по критерию Колмогорова–Смирнова, равенство генеральных дисперсий контролировали с помощью F-критерия Фишера. Результаты представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, а SD – стандартное отклонение среднего по группе, а также в виде медианы с интерквартильным размахом (Me [25-й; 75-й перцентили]). Для установления значимости различий между группами применяли непараметрический дисперсионный анализ (ANOVA) по критериям Крускала–Уоллиса (для независимых групп). Для определе-

ния достоверности изменений переменных в динамике (связанные выборки) использовался критерий Вилкоксона. Во всех процедурах статистического анализа за критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали $p=0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе полученных данных выявлено достоверное снижение активности РА начиная с 4-й недели лечения ТОФА, с сохранением положительной динамики в течение всего периода наблюдения. К концу исследования (после 6 месяцев терапии) клиническое улучшение (хороший/умеренный эффект по критериям EULAR) было определено у 69,2% больных ($n=18$), ремиссия достигнута у 30,8% пациентов с РА ($n=8$). Поскольку С-реактивный белок (СРБ) является одним из основных маркеров воспаления, установленное достоверное снижение его уровня к 6 месяцу наблюдения подтверждает снижение активности заболевания на фоне применения ТОФА (табл. 2). Кроме того, у 8 (30,7%) пациентов наблюдалось значимое снижение содержания РФ ($p<0,05$), при этом более чем у 9 (34,6%) больных РА достигнуто снижение его уровня на 70%, у 3 (11,5%) пациентов была зарегистрирована сероконверсия по РФ.

В нашем исследовании при применении ТОФА тяжелых неблагоприятных реакций не отмечено. У 5 (19,2%) пациентов в ходе лечения были зафиксированы: рецидивирующая герпесвирусная инфекция – у 1 (3,8%) больного; лихорадка (максимально $38,5^{\circ}\text{C}$ в течение первых 48 ч от начала приема) – у 2 (7,7%) пациентов; НР со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, изжога) – в 2 случаях (7,7%), которые не потребовали отмены препарата и были купированы симптоматическими препаратами (парацетамол, ингибиторы протонной помпы, ацикловир и др.).

По современным представлениям, хроническое субклиническое (low grade) воспаление, развитие которого связывают с неконтролируемой активацией как врожденного, так и приобретенного иммунитета, играет фундаментальную роль на всех стадиях прогрессирования атеросклеротического процесса: дисфункция эндотелия; модификация липопротеидов низкой плотности (ЛПНП); образование «пенистых» клеток; апоптоз эндотелиальных клеток; разрыв атеросклеротической бляшки; атеротромбоз [7]. Поэтому, принимая во внимание, что воспаление и дислипидемия являются важнейшими механизмами атерогенеза, определяющими темпы развития и прогрессирования атеросклероза, нами проведена оценка вли-

яния терапии ТОФА на динамику показателей липидного профиля у больных РА.

Важно отметить, что после 6 месяцев лечения ТОФА оценка влияния на липидный спектр крови показала увеличение общего холестерина, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП (табл. 2).

Данные, полученные в нашей работе, соответствуют результатам ранее выполненных исследований, указывающих на дозозависимое увеличение концентрации общего холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности (без существенного нарастания индекса атерогенности) на фоне терапии ТОФА, которое тем не менее не приводило к нарастанию частоты сердечно-сосудистых катастроф [15]. Что объясняют свойствами ТОФА повышать уровень «антиатерогенных» факторов (лецитин-холестерин ацетилтрансферазы и параоксоназы), снижать содержание «проатерогенных» медиаторов (амилоидного белка – SSA, липопротеида высокой плотности, ассоциированного с SAA) и указывает на участие JAK-зависимых механизмов в модификации структуры и функции липидов, прежде всего частицы ЛВП [23].

В двух когортных исследованиях [19, 20] было показано, что при комбинированном применении ТОФА с метотрексатом при РА достигается уменьшение артериальной жесткости (снижение

сосудистого индекса САVI и индекса аугментации, толщины КИМ). Однако до настоящего времени отсутствуют достоверные подтверждения влияния монотерапии ТОФА на ранние проявления и выраженность атеросклеротического поражения сосудов при РА, что послужило основанием для выполнения настоящего исследования. Оценка параметров функционального состояния эндотелия у обследованных нами больных РА после 6 месяцев лечения ТОФА показала статистически значимое повышение индекса окклюзии по амплитуде, до величины контроля; показатель сдвига фаз между каналами в среднем увеличился в 1,8 раза ($p=0,008$) в сравнении с исходным значением (табл. 3).

Изучение характеристик контурного анализа пульсовой волны после лечения ТОФА у больных РА показало снижение в сравнении с исходными показателями индекса аугментации (AIp) и индекса ригидности (SI) в 4 раза ($p=0,001$) и 1,3 раза ($p<0,01$) соответственно, при сохранении статистически значимых различий с контрольными значениями. Также после 6 месяцев терапии ТОФА установлена нормализация показателей индекса отражения (RI), характеризующего тонус мелких мышечных артерий и наличие спазма, который является важным компонентом патогенеза ССЗ.

Таблица 2

Результаты исследования уровня СРБ и липидного профиля у больных РА на фоне терапии ТОФА (n=26)

| Показатель | Больные РА | |
|-----------------------------------|------------------|-------------------|
| | исходно | через 6 месяцев |
| СРБ, мг/л, Ме | 16,2 [8,1; 32,7] | 10,8 [2,2; 23,3]* |
| ХС ЛПНП $\geq 3,5$ ммоль/л, n (%) | 6 (27,4) | 8 (26,3)* |
| ОХС, ммоль/л | 5,1 [4,5; 5,8] | 5,08 [4,1; 5,6]* |
| ХС ЛПНП, ммоль/л | 3,2 [2,6; 4,0] | 3,6 [2,1; 4,1]* |
| ХС ЛПВП, ммоль/л | 1,36 [1,2; 1,6] | 1,59 [1,2; 2,4]* |

Примечание: * – $p<0,05$ – по сравнению с исходными значениями (по критерию Вилкоксона).

Таблица 3

Изменения показателей вазомоторной функции эндотелия и артериальной ригидности у больных РА на фоне терапии ТОФА

| Показатель | Контроль (n=26) | Больные РА | |
|------------------------------|--------------------|-------------------|-----------------------|
| | | исходно | через 6 месяцев |
| Индекс окклюзии по амплитуде | 2,1 [1,8; 2,3] | 1,2 [1,0; 1,7] | 1,9 [1,5; 2,8]** |
| Сдвиг фаз между каналами, мс | 11,2 [8,1; 15,4] | 4,8 [3,7; 8,7] | 8,6 [7,1; 12,1]** |
| Alp, % | -12,1 [6,8; -18,6] | 9,4 [13,7; -5,6] | -8,1 [8,67; -10,8]*** |
| SI, м/с | 6,7 [5,9; 7,8] | 10,6 [8,1; 12,3] | 8,3 [6,8; 9,4]*** |
| RI, % | 25,6 [20,8; 36,9] | 39,6 [28,6; 59,4] | 28,4 [20,3; 40,1]*** |
| Spa, мм рт. ст | 125 [115; 131] | 128 [121; 135] | 125 [118; 132] |

Примечание: * – $p<0,05$, ** – $p<0,01$, *** – $p<0,001$ – по сравнению с исходными значениями (по критерию Вилкоксона).

Известно, что по механизму действия ТОФА является ингибитором JAK-киназ, функция которых заключается в передаче сигналов от ряда биологически активных молекул (интерферонов, эритропоэтинов и цитокинов, в частности ИЛ-6) и обеспечении ответа на эти сигналы клеток-мишеней. ТОФА обратимо ингибирует Jak1 и Jak3, что прерывает JAK-STAT сигнальный путь и, следовательно, предотвращает реализацию биологических эффектов ряда провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-15 и ИЛ-21), участвующих в регуляции иммунного ответа, ослабляет передачу сигнала других провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и интерферон γ (ИФН γ) [10]. Указанные противовоспалительные механизмы, по-видимому, лежат в основе выявленного в нашем исследовании улучшения функции эндотелия и уменьшения жесткости сосудистой стенки на фоне терапии ТОФА.

Важно отметить, что вазопротективное действие ТОФА было реализовано на фоне прогрессирования дислипидемии (увеличение ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП), что можно объяснить влиянием ТОФА на модификацию структуры и функции липидов и, прежде всего, на частицу ЛПВ путем снижения активности амилоидного SSA [15].

Таким образом, результаты выполненного нами исследования показывают, что применение ТОФА наряду с эффективным контролем воспалительной активности у больных РА с неэффективностью предшествующей терапии метотрексатом или при наличии противопоказаний к его применению обладает вазопротективным действием на уровне крупных сосудов эластического типа (снижение индексов аугментации и жесткости), крупных (увеличение величины сдвига фаз между каналами) и мелких артерий мышечного типа (увеличение индекса окклюзии по амплитуде, снижение индекса отражения), что согласуется с результатами исследований, показавших снижение риска развития ССО у больных РА, получавших терапию ТОФА в течение 24 недель [16]. Поскольку РА является заболеванием с высоким КВР, при выборе противоревматических препаратов необходимо учитывать их сердечно-сосудистую безопасность. Поэтому наличие у ТОФА наряду с высокой противовоспалительной активностью вазопротективных свойств позволяет рекомендовать препарат для более широкого использования, включая больных РА с коморбидной патологией, для контроля и профилактики прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений, улучшения прогноза и качества жизни данной категории пациентов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Балабанова Р.М. Эффективность и безопасность препарата лефлуномид (Арава) при ревматических заболеваниях // Русский медицинский журнал. – 2010. – Т. 18, № 11. – С. 744-746. [Balabanova R.M. Efficacy and safety of the drug Leflunomide (Arava) for rheumatic diseases. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2010; 18(11): 744-746 (in Russ.)].
2. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита / под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2013. – 552 с.: ил. [Genetically engineered biological drugs in the treatment of rheumatoid arthritis. E.L. Nasonov, editor. Moscow: IMA-PRESS; 2013: 552 (in Russ.)].
3. Герасимова Е.В., Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Сердечно-сосудистые заболевания у больных ревматоидным артритом на фоне длительной терапии метотрексатом // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86, № 5. – С. 26-31. [Gerasimova E.V., Popkova T.V., Novikova D.S., Nasonov E.L. Cardiovascular diseases in patients with rheumatoid arthritis during long-term methotrexate therapy. Terapevticheskiy arkhiv. 2014; 86(5): 26-31 (in Russ.)].
4. Князева Л.А., Мещерина Н.С. Влияние инфликсимаба на параметры ремоделирования артериального русла, уровень RANKL и остеопротегерина у больных ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. – 2013. – Т. 51, № 6. – С. 666-670. – DOI: 10.14412/1995-4484-2013-666-70. [Knyazeva L.A., Meshcherina N.S. Effect of Infliximab on parameters of remodeling of arterial bloodstream, RANKL and osteoprotegerin levels in patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2013; 51(6): 666-670 (in Russ.)].
5. Мазуров В.И., Трофимов Е.А., Самигуллина Р.Р., Гайдуклова И.З. Место тофацитиниба в стратегии лечения ревматоидного артрита // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56, № 2. – С. 152-156. – DOI: 10.14412/1995-4484-2018-152-156. [Mazurov V.I., Trofimov E.A., Samigullina R.R., Gaidukova I.Z. The place of tofacitinib in the treatment strategy of rheumatoid arthritis. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2018; 56(2): 152-156 (in Russ.)].
6. Насонов Е.Л. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб // Научно-практическая ревматология. – 2014. – Т. 52, № 2. – С. 209-221. – DOI: 10.14412/1995-4484-2014-209-221. [Nasonov E.L. New approaches to pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: tofacitinib. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2014; 52(2): 209-221 (in Russ.)].
7. Насонов Е.Л., Попкова Т.В. Противовоспалительная терапия атеросклероза – вклад и уроки ревматологии // Научно-практическая ревматология. –

2017. – Т. 55, № 5. – С. 465-473. – DOI: 10.14412/1995-4484-2017-465-473. [Nasonov E.L., Popkova T.V. Anti-inflammatory therapy for atherosclerosis: Contribution to and lessons of rheumatology. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2017; 55(5): 465-473 (in Russ.)].
8. Попкова Т.В., Герасимова Е.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Метотрексат и риск сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите // Научно-практическая ревматология. – 2012. – Т. 50, № 6. – С. 70-79. – DOI: 10.14412/1995-4484-2016-122-128. [Popkova T.V., Gerasimova E.V., Novikova D.S., Nasonov E.L. Methotrexate and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2012; 50(6): 70-79 (in Russ.)].
 9. Парфёнов А.С. Экспресс диагностика сердечно-сосудистых заболеваний // Мир измерений. – 2008. – № 6. – С. 74-82. – Режим доступа: <https://www.angioscan.ru/attachments/Ekspr-diag-ss-zabolevaniy.pdf>, свободный (17.08.2018). [Parfyonov A.S. Express diagnosis of cardiovascular diseases. *Mir izmereniy*. 2008; (6): 74-82 (in Russ.)].
 10. Российские клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е.Л. Насонова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 464 с. [Russian clinical guidelines. *Rheumatology*. E.L. Nasonov, editor. Moscow : GEOTAR-Media; 2017: 464 (in Russ.)].
 11. Удачкина Е.В., Новикова Д.С., Попкова Т.В., Кириллова И.Г., Горбунова Ю.Н., Маркелова Е.И., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Новиков А.А., Александрова Е.Н., Демидова Н.В., Канонирова М.А., Лукина Г.В., Волков А.В., Насонов Е.Л. Динамика липидных параметров крови у больных ранним ревматоидным артритом на фоне противоревматической терапии, проводимой по принципу «Лечение до достижения цели» (по данным 18-месячного наблюдения) // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т. 54, № 2. – С. 164-170. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-164-170. [Udachkina E.V., Novikova D.S., Popkova T.V., Kirillova I.G., Gorbunova Yu.N., Markelova E.I., Karateev D.E., Luchikhina E.L., Novikov A.A., Aleksandrova E.N., Demidova N.V., Kanonirova M.A., Lukina G.V., Volkov A.V., Nasonov E.L. Time course of changes in blood lipid parameters in patients with early rheumatoid arthritis during treat-to-target antirheumatic therapy: according to 18-month follow-up findings. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016; 54(2): 164-170 (in Russ.)].
 12. Alemao E., Cawston H., Bourhis F., Al M., Rutten-van Molken M.P., Liao K.P., Solomon D.H. Cardiovascular risk factor management in patients with RA compared to matched non-RA patients // *Rheumatology*. – 2016. – Vol. 55, N 5. – P. 809-816. – DOI: 10.1093/rheumatology/kev427.
 13. Arida A., Zampeli E., Konstantonis G., Fragiadaki K., Kitas G.D., Protogerou A.D., Sfikakis P.P. Rheumatoid arthritis is sufficient to cause atheromatosis but not arterial stiffness or hypertrophy in the absence of classical cardiovascular risk factors // *Clin. Rheumatol*. – 2015. – Vol. 34, N 5. – P. 853-859. – DOI: 10.1007/s10067-015-2914-1.
 14. Arida A., Protogerou A.D., Konstantonis G., Fragiadaki K., Kitas G.D., Sfikakis P.P. Atherosclerosis is not accelerated in rheumatoid arthritis of low activity or remission, regardless of antirheumatic treatment modalities // *Rheumatology (Oxford)*. – 2017. – Vol. 56, N 6. – P. 934-939. – DOI: 10.1093/rheumatology/kew506
 15. Charles-Schoeman C., Gonzalez-Gay M.A., Kaplan I., Boy M., Geier J., Luo Z., Zuckerman A., Riese R. Effects of tofacitinib and other DMARDs on lipid profiles in rheumatoid arthritis: implications for the rheumatologist // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – 2016. – Vol. 46, N 1. – P. 71-80. – DOI: 10.1016/j.semarthrit.2016.03.004.
 16. Charles-Schoeman C., Valdez H., Soma K, Hwang L.-J., DeMasi R., Boy M., McInnes I.B. Major adverse cardiovascular events: risk factors in patients with RA treated with tofacitinib // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2017. – Vol. 76. – P. 1034-1035. – DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.2434
 17. Gonzalez-Gay M.A., Gonzalez-Juanatey C., Vazquez-Rodriguez T.R., Miranda-Filloo J.A., Llorca J. Insulin resistance in rheumatoid arthritis: the impact of the anti-TNF-alpha therapy // *Ann. NY. Acad. Sci.* – 2010. – Vol. 1193, N 1. – P. 153-159. – DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05287.x.
 18. Knyazeva L.A., Meshcherina N.S., Knyazeva L.I., Goryainov I.I., Stepchenko M.A., Ponkratov V.I. Effect of subcutaneous form of methotrexate on structural-functional state of the vascular wall in patients with rheumatoid arthritis // *Ciência e Técnica Vitivinícola*. – 2016. – Vol. 31, N. 6. – P. 162-175.
 19. Kume K., Amano K., Yamada S. Tofacitinib improves arterial stiffness with methotrexate resistant active rheumatoid arthritis. A Cohort Study. // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2014. – Vol. 73, Suppl 2. – P. 961. – DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.1019.
 20. Kume K., Amano K., Yamada S., Kanazawa T., Ohta H., Hatta K., Kuwaba N. Tofacitinib improves atherosclerosis despite up-regulating serum cholesterol in patients with active rheumatoid arthritis: a cohort study // *Rheumatol. Int.* – 2017. – Vol. 37, N 12. – P. 2079-2085. – DOI: 10.1007/s00296-017-3844-9.
 21. Liao K.P. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis // *Trends Cardiovasc Med*. – 2017. – Vol. 27, N 2. – P. 136-140. – DOI: 10.1016/j.tcm.2016.07.006.
 22. Maki-Petaja K.M., Wilkinson I.B. Anti-inflammatory drugs and statins for arterial stiffness reduction // *Curr. Pharm. Des.* – 2009. – Vol. 15, N 3. – P. 290-303. – DOI: 10.2174/138161209787354221.
 23. McInnes I.B., Kim H.Y., Lee S.H., Mandel D., Song Y.W., Connell C.A., Luo Z., Brosnan M.J., Zuckerman A., Zwillich S.H., Bradley J.D. Open-label tofacitinib and double-blind atorvastatin in rheumatoid arthritis patients: arandomised study // *Ann Rheum Dis*. – 2014. – Vol. 73, N 1. – P. 124-131. – DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202442.
 24. Popa C., van den Hoogen F.H., Radstake T.R., Ne-tea M.G., Eijsbouts A.E., den Heijer M., van der Meer J.W., van Riel P.L., Stalenhoef A.F., Barrera P. Modulation of lipoprotein plasma concentrations during long-term anti-TNF therapy in patients with active

- rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – Vol. 66, N 11. – P 1503-1507. – DOI: 10.1136/ard.2006.066191.
25. *Rigby W.F.C., Lampl K., Low J.M., Furst D.E.* Review of Routine Laboratory Monitoring for Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Biologic or Nonbiologic DMARDs // *Int J Rheumatol.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 9614241. – DOI: 10.1155/2017/9614241.
26. *Sandoo A., Hodson J., Douglas K.M., Smith J.P., Kitas G.D.* The association between functional and morphological assessments of endothelial function in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study // *Arthritis Res. Ther.* – 2013. – Vol. 15, N 5. – P. R107. – DOI: 10.1186/ar4287.
27. *Simsek I.* Predictors of response to TNF inhibitors in rheumatoid arthritis - do we have new tools for personalized medicine? // *Bull. N.Y.U. Hosp. Jt. Dis.* – 2012. – Vol. 70, N 3. – P. 187-190.
28. *Tak P.P.* A personalized medicine approach to biologic treatment of rheumatoid arthritis: a preliminary treatment algorithm // *Rheumatology (Oxford)*. – 2012. – Vol. 51, N 4. – P. 600-609. – DOI: 10.1093/rheumatology/ker300.
29. *Van Bortel L.M., Laurent S., Boutouyrie P., Chowienczyk P., Cruickshank J.K., De Backer T., Filipovsky J., Huybrechts S., Mattace-Raso F.U., Protogerou A.D., Schillaci G., Segers P., Vermeersch S., Weber T.; Artery Society; European Society of Hypertension Working Group on Vascular Structure and Function; European Network for Noninvasive Investigation of Large Arteries.* Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity // *J. Hypertens.* – 2012. – Vol. 30, N 3. – P. 445-448. – DOI: 10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0.
30. *Westlake S.L., Colebatch A.N., Baird J., Curzen N., Kiely P., Quinn M., Choy E., Ostor A.J., Edwards C.J.* Tumour necrosis factor antagonists and the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review // *Rheumatology*. – 2011. – Vol. 50, N 3. – P. 518-531. – DOI: 10.1093/rheumatology/keq316.

Поступила в редакцию 12.10.2018

Подписана в печать 20.12.2018

СДВИГИ В СТРУКТУРЕ ИЕРАРХИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ГОМЕОКИНЕЗА БОЛЬНЫХ ИБС НА ФОНЕ СТРЕССОРНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

© Сараяев И.А.

Кафедра внутренних болезней № 2 Курского государственного медицинского университета, Курск

E-mail: igorsarayev@yandex.ru

В статье приводятся данные о возможности получения дополнительной диагностической информации о реакциях системного регулирования организма в условиях стрессорного воздействия, реализованного в рамках проведения ВЭМ-теста у больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения. Реализация альтернативного подхода к оценке адаптационных процессов, возникающих на фоне дозированной физической нагрузки, основана на оценке сдвигов топологии энтропийной аттракторной модели организации синусового кардиоритма, отражающей феномен системного гомеокинеза. На фоне возникновения переходного процесса в системной регуляции при проведении ВЭМ показано развитие в структуре аттрактора энтропии кардиоритма, являющегося комплексным объектом, эффектов в виде активации и консолидации его уровней, достоверно более выраженных при формировании ишемии миокарда. Предлагаемые цифровые показатели, отражающие выявленные топологические сдвиги, могут использоваться для объективной количественной диагностики феномена дестабилизации системной устойчивости организма при обострении ургентной соматической патологии.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стресс-тест, уровень адаптации организма, системный гомеокинез, аттрактор энтропии синусового кардиоритма, активация и консолидация системного регулирования.

SHIFTS IN THE STRUCTURE OF THE HIERARCHICAL SYSTEM OF HOMEOKINESIS IN CHD PATIENTS AGAINST THE BACKGROUND OF STRESS EXPOSURE

Sarayev I.A.

Department of Internal Medicine N 2 of Kursk State Medical University, Kursk

The article presents the data on the possibility of obtaining additional diagnostic information about the reactions of the systemic regulation of the body under stressful conditions implemented as a part of the stress-test in patients with coronary artery disease: stable exertional angina. The implementation of an alternative approach to the assessment of adaptation processes arising against the background of measured physical activity is based on the assessment of the shifts in the topology of the entropic attractor model of the sinus heart rate reflecting the phenomenon of systemic homeokinesis. Against the background of the transition process in systemic regulation during stress-test, at the attractor structure has been revealed the development of the heart rate entropy, being a complex object, with the effects of activation and consolidation of its levels, which are significantly more pronounced during the formation of myocardial ischemia. The proposed digital indicators reflecting the identified topological changes can be used for an objective quantitative diagnosis of the phenomenon of destabilization of the systemic body resistance during the exacerbation of acute somatic pathology.

Keywords: coronary heart disease, stress test, adaptation level, systemic homeokinesis, sinus heart rate entropy attractor, activation and consolidation of systemic regulation.

Возможность объективной оценки уровня адаптационных возможностей организма в условиях разнообразной кардиологической патологии по-прежнему является актуальной задачей научных исследований [1, 2, 4]. Ее решение может быть связано с разработкой новых подходов к объективизации устойчивости системного гомеостатического регулирования при его сдвигах в результате воздействия внешних и/или внутренних факторов, возникающих при острых сердечно-сосудистых расстройствах [5, 7, 8, 9]. Решение поставленной задачи предполагает выбор удобной для исследования модели, объединяющей феномен дестабилизации организма на фоне влияния на его общую устойчивость острой патологии (например, эпизода острой ишемии миокарда как одного из наиболее изучаемых актуальных патологических процессов в кардиологической

практике) и возможности контроля этого стрессорного воздействия. Данным условиям оптимально отвечает стресс-тестирование, в частности проведение ВЭМ у лиц с подтвержденным диагнозом ИБС в сравнении с практически здоровыми испытуемыми [3].

Цель исследования заключалась в определении количественных параметров, объективно отражающих возникновение переходных процессов, а также интенсивность и глубину возникающих перестроек регулирования по данным анализа интегральной однопараметрической информационной энтропийной аттракторной модели гомеокинеза на фоне острой неадекватности коронарного кровотока, вызванной контролируемой физической нагрузкой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в двух основных группах. Лица, страдавшие ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса (40 человек) в возрасте $56,4 \pm 6,2$ года составили первую выборку. Соотношение мужчин и женщин было 3 к 1 (74% и 26% соответственно). Группа 2 состояла из 35 лиц, не страдавших ИБС или иной кардиоваскулярной патологией. В обеих группах проводился ВЭМ-тест по общепринятым рекомендациям. Контрольная выборка включала 30 практически здоровых лиц, рандомизированных по тем же, что и в основных группах, признакам, у которых исследования состояния гомеостатического регулирования проводили в состоянии относительного покоя. Все сформированные группы были сопоставимы между собой по полу и возрасту. Критериями исключения были сопутствующий сахарный диабет, перенесенный инфаркт миокарда, стойкие нарушения ритма сердца, сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации, возраст старше 70 лет. Индивидуальное состояние толерантности к физической нагрузке диагностировали путем проведения велоэргометрии непрерывным ступенчатым методом на велоэргометре KE – 12 фирмы “Medicor”. Стартовая ступень нагрузки соответствовала 25 Вт (150 кгм/мин) с последующим пошаговым ее увеличением на ту же величину. Расчет должной субмаксимальной нагрузки (СМН) осуществляли, принимая во внимание индивидуальные факторы: пол, возраст и вес больных, а также их ранее установленный диагноз. Проба прекращалась при достижении СМН или развитии симптомов ишемии миокарда (дислокация сегмента ST более 1 мм), как критерия положительного результата. Искомая пороговая мощность, достигнутая обследуемыми лицами, соответствовала последней, полностью выполненной ступени физической нагрузки. Длительность ВЭМ не превышала 1 часа (в среднем – $43,21 \pm 7,14$ мин.).

Переходные процессы, возникавшие в системном регулировании в ходе проведения ВЭМ, характеризовали в рамках анализа нелинейной динамики организации синусового кардиоритма, которую, наряду со стандартной записью ЭКГ в процессе проведения стресс-теста, параллельно мониторировали, включая 15-минутные пред- и постнагрузочные этапы исследования. Характер реакций гомеостатического регулирования на фоне индуцированной ВЭМ ишемии миокарда исследовался на основе анализа нелинейной случайно-подобной динамики вариабельности синусового кардиоритма. В качестве интегральной однопараметрической модели системного регулирования в каждом из ин-

дивидуальных случаев служил странный аттрактор динамики информационного параметра кардиоритма – его относительной энтропии (по К. Шеннону). Основой восстановления аттракторов в виртуальном многомерном пространстве была известная процедура Джуа-Паркера, основанная на использовании свойства самонепересекаемости фазовой траектории исследуемого нелинейного динамического процесса, в данном случае – сдвигов величин относительной энтропии кардиоритма [6]. Особенности топологической структуры аттракторов, изменявшейся в процессе проведения ВЭМ, отраженные в цифровом виде, являлись искомым материалом для статистических исследований, характеризующих сдвиги гомеостатического регулирования.

Полученный в работе количественный материал обрабатывали с помощью прикладных статистических пакетов программ “Statistica”, “Excel”. Цифровые данные использовали для оценки характера их распределения в группах обследованных лиц. Статистические результаты представлены в виде средних арифметических значений и их среднеквадратических отклонений ($M \pm m$). При условии нормального распределения данных для сравнения групповых выборок применяли критерий Стьюдента и t-тест. Достоверными считали отличия при условии $p < 0,05$. Кроме того, для проверки гипотезы об однородности выборок использовался также непараметрический критерий Колмогорова – Смирнова.

Исследование с целью получения дополнительной диагностической информации проводилось на основании положительного решения локального этического комитета клинической базы и при наличии информированного согласия пациентов на использование индивидуальных данных мониторирования кардиоритма для анализа и последующей обработки в рамках проводимой работы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для получения искомого аттрактора гомеостатического регулирования во время выполнения ВЭМ-теста были восстановлены индивидуальные аттракторы относительной энтропии кардиоритма. Затем согласно разработанному ранее алгоритму провели топологический анализ этих локальных притягивающих множеств, который включал процедуру их декомпозиции, позволившей выявить особенности их внутреннего строения. Установлено, что при использовании технологии масштабирования исходных данных, начиная с мерности процесса равной 10 с минимальным шагом $n=1$, последовательно нарастающим до максимально возможного

значения, при котором фазовые траектории исследуемого динамического процесса становились гладкими при их проекции из многомерного пространства существования аттракторов энтропии кардиоритма в 3-мерное (финальный шаг – 210), выявлялись достоверно отличавшиеся внутренние структурные оболочки (уровни) объектов. На каждом из таких срезов, отражающих особенности фазовой траектории исследуемого нелинейного процесса, имел место эффект неравномерного распределения их точек-отчетов, который позволял установить наличие в структуре базового притягивающего множества так называемых субаттракторов – вложенных в общее пространство состояний вторичных локальных притягивающих множеств. В каждом из случаев в результате анализа топологии аттрактора энтропии кардиоритма выявилось индивидуальное количество внутренних уровней и характеризующих их вторичных совокупностей субаттракторов. Статистическая обработка с усреднением этих данных в контрольной и основных 1-й и 2-й группах обследованных позволила заключить, что все они имели значимые отличия в структурных характеристиках нелинейной динамики организации синусового кардиоритма как явления, отражающего сдвиги системного гомеостатического процесса. Результаты представлены в таблицах 1 и 2. В качестве вновь предлагаемых количественных показателей сдвигов топологии аттрактора энтропии кардиоритма в сравниваемых выборках рассматривали:

КД – абсолютное количество функционирующих диапазонов;

КДм40 – количество функционирующих диапазонов относительно их максимума, равного 40, определяемого параметрами исследования при максимальной мерности – 210;

КАД – абсолютное число активированных диапазонов, имеющих дополнительные субаттракторы;

КАД % – число активированных диапазонов относительно их общего количества

Данные, представленные в таблице 1, свидетельствуют о том, что в контрольной группе в

условиях относительного покоя наблюдается парадоксально наиболее выраженный эффект структурирования базового аттрактора. Количество дифференцируемых уровней оказалось в среднем равно 35, что составляло 88,5% от максимально возможного. Это означает, что в условиях очевидной неопределенности при отсутствии воздействия на гомеостаз однонаправленных мощных возмущающих факторов система регулирования находится в режиме ожидания с потенциально любым вариантом включения адаптирующих механизмов разного иерархического уровня. Вместе с тем во время исследования эффект активного возникновения на выявленных уровнях внутренней структуры аттрактора новых локальных притягивающих множеств 2-го порядка, соответствующих появлению конкретных ассоциаций регулирующих механизмов, необходимых в данный момент времени для парирования гомеостатических возмущений, в целом выражен минимально.

Активные перестройки внутренней топологии аттракторов энтропии имели место при возникновении переходных процессов в системном регулировании вследствие воздействия дестабилизирующих факторов – непрерывно нарастающей физической нагрузки и возникавшей на ее фоне у ряда испытуемых острой ишемии миокарда. В 1-й и 2-й группах выполнявших ВЭМ-тест количество таких диапазонов во всех случаях было достоверно меньшим, чем в контроле (35,3±3,5), и колебалось в диапазоне 26,7±4,1-21,8±2,9 (P<0,05 в обоих сравнениях). Отсюда следует, что в рамках адаптации произошло изменение организации гомеостатического процесса, которое характеризовалось перераспределением информационно-энергетического подкрепления актов текущего регулирования в пользу тех механизмов, которые стали необходимы в данный момент функционирования. Эти сдвиги были оценены как эффект консолидации интегрального регулирования, возникающий в функционирующей системе при возникновении переходных процессов любой природы.

Таблица 1

Действующие диапазоны регулирования обследованных лиц, выполнявших ВЭМ-пробу, и лиц контрольной группы

| Группа \ Показатель | Контроль n= 30 | 1-я группа n= 40 | 2-я группа n= 35 |
|---------------------|-------------------|---------------------|---------------------|
| КД | 35,3 ± 3,5 | 26,7 ± 4,1 | 21,8 ± 2,9 |
| КДм40 | 88,5% ± 6,8 | 66,7% ± 7,1 | 56,4% ± 6,9 |
| КАД | 15,3 ± 5,4 | 22,6 ± 5,6 | 19,6 ± 4,6 |
| КАД% | 43,6 ± 16,2 | 85,8 ± 17,6 | 62,2 ± 17,3 |
| % от СМН | - | 68,1 ± 10,8 | 93,8 ± 3,6 |

Примечание: % СМН – средний процент выполнения СМН в группах.

Межгрупповые отличия по количеству функционирующих и активированных диапазонов

| Показатель Группа | КД | КДm40 | КАД | КАД% |
|----------------------|---------------|--------------|--------------|---------------|
| 1-я гр. – контроль | 0.99>0.00034* | 0.5>0.0031* | 0.5>0.0049 * | 0.75>0.00010* |
| 1-я гр. – 2-я гр. | 0.42>0.084* | 0.37>0.19* | 0.23>0.41 | 0.56>0.007* |
| 2-я гр. – контроль | 0.94>0.00021* | 0.41>0.086 * | 0.41>0.092* | 0.78>0.00009* |

Примечание: * – отмечены достоверные различия по критерию Колмогорова – Смирнова.

При анализе топологии аттракторов в тех же случаях выявилось, что их комплексность стала еще более очевидной, поскольку на каждом из их выявленных внутренних уровней произошло разбиение дат динамического процесса, формирующих фазовую траекторию на подмножества, тяготеющие к вновь возникшим локальным областям притяжения. Таким образом, внутри основного фазового пространства существования базовых аттракторов динамики энтропии синусового кардиоритма в рамках переходного процесса выявились вторичные локальные притягивающие множества, число которых нарастало при усилении дестабилизации системы. Эти изменения определили как эффект активации процесса регулирования. Из таблицы 1 следует, что во 2-й группе процент выполнения физической нагрузки от СМН был достоверно большим, чем в 1-й выборке ($93,8 \pm 3,6$ и $68,1 \pm 10,8$, $P < 0,05$), что выглядит парадоксальным и противоречит последнему выводу. Однако, несмотря на факт более раннего прекращения ВЭМ-пробы в 1-й группе, следует отметить, что финальная выраженность дестабилизирующего ее эффекта и интенсивность переходного процесса у данной категории больных были реально более выраженными, поскольку они были обусловлены не только и не столько физиологическим стрессорным фактором – физическим усилием, сколько развитием одного из самых внутренних прогностически опасных патологических механизмов – острой ишемии миокарда. Эти особенности отражены в таблице 2, где представлены результаты сравнения цифровых показателей в исследуемых группах, отражающие феномены активации и консолидации внутренних уровней иерархической системы интегрального гомеостатического регулирования.

Таблица 2 отражает тот факт, что в период проведения ВЭМ между изменениями внутренней структуры (эффектами консолидации и активации) аттрактора энтропии кардиоритма, рассматриваемого в качестве однопараметрической модели гомеокинеза, и интенсивностью воздействия на организм существует четкая взаимосвязь, поскольку различия по сравнению с контролем, где величины КАД и КАД% были минимальны (табл. 1). Испытуемые, которые находились в со-

стоянии относительного покоя, характеризовались тем, что на выявленных внутренних уровнях базовых локальных притягивающих множеств чаще выявлялся только один основной притягивающий режим и только в 43,6% фазовая траектория имела складчатое строение при котором формировалось минимальное (как правило, не более 1-2) число дополнительных субаттракторов. Вместе с тем более существенным представляется то обстоятельство, что также достоверными во всех (кроме одного) случаях оказались различия между основными 1-й и 2-й группами (табл. 2). Число активированных диапазонов с очевидным эффектом фрагментации общей области притяжения на вторичные зоны с формированием локального неравномерного расположения дат – отсчетов фазовой траектории наибольшим оказалось у больных ИБС с положительным ВЭМ-тестом (как-правило, 5-7 субаттракторов), по сравнению испытуемыми, которые не страдали ИБС и выполнили большую финальную нагрузку (во 2-й и 1-й группах СМН равнялась $93,8 \pm 3,6$ и $68,1 \pm 10,8\%$ соответственно). Достоверность различий величин КАД% в контроле и 1-2 группах указывает на факт того, что дифференцированный уровень стресса находит адекватное отражение в параметрах, описывающих комплексное строение аттракторов энтропии кардиоритма. В невозбужденном состоянии у относительно здоровых лиц реализуется режим «ожидания», когда, несмотря на то что задействовано значительное число уровней регулирования, что позволяет быстро адаптироваться к действию неопределенно широкого спектра возможных дестабилизирующих факторов, активность групп адаптивных механизмов, выявляемых с помощью аттракторной модели на уровнях иерархически построенной системы гомеокинеза, фактически остается фоновой. При воздействии конкретного однопавленного возмущающего фактора (физическая активность, ишемия миокарда) возникает эффект консолидации вновь формирующейся функциональной системы регулирования, направленной на стабилизацию состояния организма в этот период переходного процесса. Он заключается в парадоксальном снижении числа функционирующих дискретных временных диапазонов регулирования в зоне мерности динамического про-

цесса 10-210 (согласно исходным условиям принятого исследования), что соответствует диапазону

5-180 секундных актов регулирования по вертикали гомеостатической иерархии. Одновременно в каждом из индивидуальных наблюдений происходит структурирование фазового пространства задействованных в этом новом наборе уровней на дополнительные притягивающие множества – режимы регулирования. Эти режимы являются свидетельством феномена активной адаптации, поскольку согласно интерпретации предлагаемой информационной энтропийной аттракторной модели гомеокинеза вновь появляющиеся вторичные области притяжения фазовой траектории по горизонтали на отдельно взятых уровнях иерархии рассматриваемой системы являются маркерами включения ассоциаций регулирующих механизмов для достижения равновесия в ходе переходного процесса, возникшего на фоне стрессорного воздействия.

Таким образом, анализ поведения аттракторной энтропийной модели системного гомеокинеза позволил установить наличие соответствий в сдвигах ее параметров и факта, а также степени интенсивности стрессорного воздействия на функционирующий организм. Аналитическое описание процессов активации и консолидации системы, а также оценка их взаимосвязи, выраженные в предлагаемых цифровых показателях, могут стать основой для количественной диагностики феномена дестабилизации системной устойчивости организма при его выведении из равновесия в различных ситуациях, в том числе при обострении соматической патологии.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Агаджанян Н.А., Баяевский Р.М., Берсенева А.П.* Проблемы адаптации и здоровье. – М. : Медицина, 2006. – 326 с. [*Agadzhanyan N.A., Bayevskiy R.M., Berseneva A.P.* Adaptation and health problems. – Moscow : Meditsina; 2006: 326 (in Russ.)].
2. *Голофеевский В.Ю.* Теоретические основы информационной диагностики заболеваний и преморбидных состояний. – СПб., 2001. – 28 с. [*Golofeyevskiy V.Yu.* Theoretical foundations of the informational diagnosis of diseases and pre-morbid conditions. St. Petersburg; 2001: 28 (in Russ.)].
3. *Корнеев Н.В., Давыдова Т.В.* Функциональные нагрузочные пробы в кардиологии. – М. : Медицина, 2007. – 128 с. [*Korneyev N.V., Davydova T.V.* Functional stress tests in cardiology. Moscow : Meditsina; 2007: 128 (in Russ.)].
4. *Курникова И.А., Кузнецова И.А., Сулейменов Е.А.* Резервы адаптации в прогнозировании риска сердечно-сосудистой патологии // *Фундаментальные исследования.* – 2014. – № 10-5. – С. 913-919. [*Kurnikova I.A., Kuznetsova I.A., Suleymenov Y.A.* Reserves of adaptation in forecasting risk of cardiovascular disease. *Fundamental'nyye issledovaniya.* 2014; (10-5): 913-919 (in Russ.)].
5. *Мезенцева Л.В., Чомахидзе П.Ш., Копылов Ф.Ю., Перцов С.С., Ластовецкий А.Г.* Анализ переходов между линейными и нелинейными режимами кардиоритма у больных с ишемической болезнью сердца // *Патогенез.* – 2017. – Т. 15, № 1. – С. 54-58. – DOI: 10.25557/GM.2017.1.6952. [*Mezentseva L.V., Chomakhidze P.Sh., Kopylov F.Yu., Pertsov S.S., Lastovetsky A.G.* The analysis of transitions between linear and nonlinear regimes of cardi-orhythm at patients with the ischemic heart disease. *Patogenez.* 2017; 15(1): 54-58 (in Russ.)].
6. *Паркер Т.С., Чжуа Л.О.* Введение в теорию хаотических систем для инженеров // *Хаотические системы. Тематический выпуск : труды Института инженеров по электротехнике и радиоэлектронике.* – 1987. – Т. 75, № 8. – С. 6-40. [*Parker T.S., Chzhua L.O.* Introduction to the theory of chaotic systems for engineers. *Khaoticheskiye sistemy. Thematic issue: trudy Instituta inzhenerov po elektrotehnike i radioelektronike.* 1987; 75(8): 6-40 (in Russ.)].
7. *Germán-Salló Z., Germán-Salló M.* Non-linear Methods in HRV Analysis // *Procedia Technology.* – 2016. – Vol. 22. – P. 645-651. – DOI: 10.1016/j.protcy.2016.01.134
8. *Magrans R., Gomis P., Caminal P., Wagner G.* Multifractal and nonlinear assessment of autonomous nervous system response during transient myocardial ischaemia // *Physiol. Meas.* – 2010. – Vol. 31, N 4. – P. 565-580. – DOI: 10.1088/0967-3334/31/4/008.
9. *Qu Z., Hu G., Garfinkel A., Weiss J.N.* Nonlinear and stochastic dynamics in the heart // *Physics Reports.* – 2014. – Vol. 543, N 2. – P. 61-162. – DOI: 10.1016/j.physrep.2014.05.002.

Поступила в редакцию 07.10.2018

Подписана в печать 20.12.2018

ИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ И ИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГИНГИВИТЕ У ПОДРОСТКОВ

© Дзех О.Ю.³, Лазарев А.И.¹, Гаврилюк В.П.², Костин С.В.²

¹ Кафедра оториноларингологии, ² кафедра детской хирургии и педиатрии факультета последиplomного образования Курского государственного медицинского университета, Курск;
³ кафедра фармакологии Белгородского государственного национального исследовательского университета, Белгород
E-mail: wvas@mail.ru

Цель исследования – оценка уровня цитокинов и активность системы комплемента в плазме крови и в смыве из десневого кармана у детей с хроническим генерализованным катаральным гингивитом в подростковом возрасте на фоне использования дополнительно к стандартному лечению геля пародонтоцида. Под постоянным наблюдением находилось 42 подростка в возрасте от 14 до 17 лет с верифицированным диагнозом: хронический катаральный генерализованный гингивит, которые были разделены на 2 группы: пациенты 1-й группы получали базисное лечение, а пациенты 2-й группы дополнительно в составе базисного лечения получали гель пародонтоцида. До начала лечения и через 2 недели определяли уровень фактора некроза опухолей альфа (TNF α), IL-2, IL-1 α , IL-6, IL-18, интерферона- α (IF α), IL-8, IL-4, IL-10, рецепторного антагониста интерлейкина-1 (IL-1Ra), компонентов системы комплемента (C3, C3a, C4, C5, C5a, фактор H, C₁-ингибитора) и секреторного IgA. Применение только стандартного лечения у подростков с хроническим генерализованным катаральным гингивитом не оказывает необходимого иммунокорректирующего эффекта в отношении показателей системы комплемента и цитокинового звена иммунитета, а требует использования дополнительных средств фармакологической коррекции, в этом отношении эффективным является препарат «Пародонтоцид» в виде геля.

Ключевые слова: хронический катаральный гингивит, препубертантный период, пародонтоцид, цитокины, система комплемента.

IMMUNE DISORDERS AND THEIR PHARMACOLOGICAL CORRECTION IN CHRONIC GINGIVITIS IN ADOLESCENTS

Dzekh O.Y.³, Lazarev A.I.¹, Gavrilyuk V.P.², Kostin S.V.²

¹ Department of Otorhinolaryngology, ² Department of Pediatric Surgery and Pediatrics of Postgraduate Education Faculty of Kursk State Medical University, Kursk;

³ Department of Pharmacology of Belgorod State National Research University, Belgorod

The aim of the study was to assess the level of cytokines and components of the complement system in blood plasma and in gingival pocket wipe-sample in teenagers with chronic generalized catarrhal gingivitis against the background of the use of Parodontocide gel. 42 teenagers aged from 14 to 17 years with chronic generalized catarrhal gingivitis were under constant observation. They were divided into 2 groups: patients of the 1st group received basic treatment, and patients of the 2 groups additionally received Parodontocide gel as a part of the basic therapy. Before therapy and after 2 weeks, the levels of tumor necrosis factor alpha (TNF α), IL-2, IL-1 α , IL-6, IL-8, interferon α (IF α), IL-18, IL-4, and IL-10, interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra), C₃, C₃-C₄, C₅, C_{5a}-components of complement, H factor, C₁-inhibitor and sIgA were determined. The use of basic therapy only in teenagers with chronic generalized catarrhal gingivitis does not have an adequate immunocorrective effect on the cytokine level and the complement system, but requires the use of additional pharmacological correction, the gel-like drug «Parodontocid» is effective in this regard.

Keywords: chronic catarrhal gingivitis, prepubertal period, periodontal disease, cytokines, complement system.

По последним данным Всемирной организации здравоохранения, более 75% всего населения в той или иной степени страдает заболеваниями пародонта, кроме этого постоянное присутствие очагов хронической инфекции в полости рта, снижение иммунологической реактивности организма, микробная сенсibilизация и другие метаболические нарушения приводят к потере зубов, что с каждым днем чаще наблюдается именно в детском возрасте и зачастую к пубертантному периоду прогрессирует [2, 7, 8, 12].

К образованию мягкого зубного налета, в составе которого большое количество как патогенных, так и условно-патогенных микроорганизмов, приводит неадекватная и/или нерегулярная гигиена полости рта, что стимулирует патогенетический механизм развития первоначального острого гингивита, который сопровождается не только вовлечением врожденной и адаптивной форм иммунного ответа, но и, безусловно, стимуляцией свободнорадикальных процессов окисления, и в первую очередь это касается процессов перекисного окисления липидов [1, 4, 11]. Иммунные и

метаболические нарушения взаимно отягощают друг друга и являются первопричиной хронизации воспаления в ткани пародонта [5, 9].

Хроническая воспалительная реакция в полости рта непременно сопровождается супрессией как местных, так и системных (общих) факторов специфической и/или неспецифической системы иммунной защиты, что обусловлено не только количественным и/или качественным составом микрофлоры полости рта на фоне иммунологического дисбаланса и аутоенсибилизации организма на местном и системном уровнях [2, 3, 13].

Цель исследования – оценка уровня цитокинов и активность системы комплемента в плазме крови и в смыве из десневого кармана у детей с хроническим генерализованным катаральным гингивитом в подростковом возрасте на фоне использования дополнительно к стандартному лечению геля пародонтоцида.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В открытом проспективном исследовании участвовало 42 ребенка в возрасте от 14 до 17 лет (средний возраст $15,7 \pm 1,5$ года), из которых 28 девушек (66,7%) и 14 юношей (33,3%) с диагнозом: хронический катаральный (генерализованный) гингивит (ХКГ). В контрольную группу вошли 40 соматически здоровых пациентов той же возрастной категории (средний возраст $15,7 \pm 1,5$ года).

Критериями включения в исследование были:

- верифицированный диагноз хронический катаральный (генерализованный) гингивит (ХКГ);
- возраст детей от 14 до 17 лет включительно;
- отсутствие или наличие сопутствующей соматической патологии в стадии ремиссии;
- отсутствие онкологической настороженности в анамнезе;
- переносимость использованных в исследовании фармакологических препаратов;
- информированное согласие в письменной форме на участие в проводимых клинических исследованиях.

Для оценки клинической эффективности использованных схем лечения для оценки состояния тканей пародонта до начала лечения и после окончания лечебных мероприятий нами применялись индекс нуждаемости в лечении заболеваний пародонта (СРITN), упрощенный индекс гигиены рта по Грину-Вермильону, гигиенический индекс (РМА) и индекс кровоточивости Мюллемана (SBI).

По способу проводимого фармакологического лечения подростки были разделены на четыре группы:

1-я группа больных ХКГ (21 пациент) – получала стандартное лечение, включавшее профессиональную гигиену полости рта, противовоспалительную и антибактериальную терапии (гель метрогил дента);

2-я группа пациентов с ХКГ (21 человек) – дополнительно в составе стандартного лечения получала гель пародонтоцида.

Забор периферической крови из локтевой вены и смыва из десневого кармана у здоровых доноров и пациентов с ХКГ производился в стерильные пробирки.

До начала и через 14 суток после начала проводимого лечения производился забор биологического материала (плазма крови и смыв из десневого кармана), в котором с помощью набора реагентов НПО «Цитокин» и ЗАО «Вектор-Бэст» определялась концентрация фактора некроза опухоли альфа (TNF α), IL-18, IL-2, IL-6, IL-1 α , IL-8, интерферона- α (IF α), IL-4, рецепторного антагониста интерлейкина-1 (IL-1Ra), IL-10, компонентов системы комплемента (C_{3a}, C₃, C₄, C_{5a}, C₅, фактор Н, C₁-ингибитор (C₁-инг.)) и sIgA.

Статистическая обработка полученных в работе результатов проводилась с использованием общепринятых принципов статистического анализа: t-критерий Стьюдента – для сравнения нормально распределенных величин; U-критерий Манна-Уитни и критерий Вилкоксона – для оценки статистической значимости различий количественных величин с ненормальным распределением. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Статистически значимыми считали различия при которых $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У подростков с ХКГ в плазме крови (т.е. на системном уровне) при первичном обращении выявлено возрастание более чем на 100% концентраций IL-2, провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF α , IL-8), компонентов системы комплемента (C_{3a}, C₃, C_{5a} и C₄), но снижение концентрации IL-1Ra, IL-10, фактора Н и C₁-ингибитора (табл. 1). Кроме этого у данной категории пациентов уровень IL-1 α , IF α , IL-4 IL-18, и C₅-компонента системы комплемента оставался на уровне контрольной группы (здоровых доноров) (рис. 1).

Проводимое у данной категории пациентов стандартное лечение полностью восстанавливало до уровня здоровой группы детей в плазме крови концентрацию IL-6, IL-8, IL-1Ra, C₃-компонента комплемента, частично восстанавливало, не до уровня контрольной группы, уровень TNF α , C_{5a}-компонента комплемента, повышало концентрацию IL-2 и IL-4 (рис. 1).

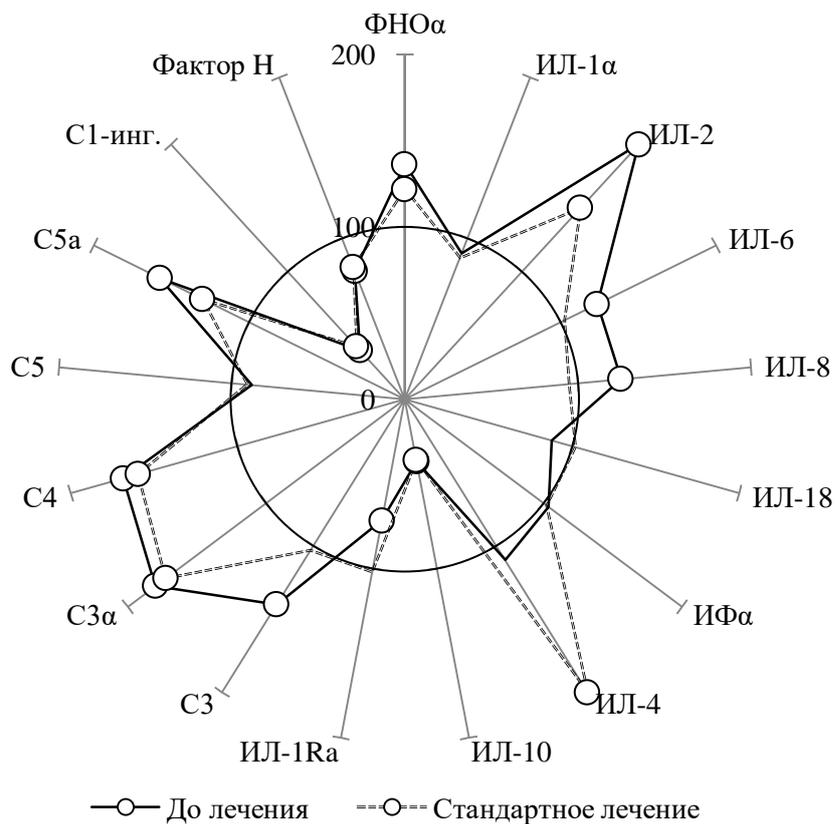


Рис. 1. Концентрация компонентов системы комплемента и цитокинов в плазме крови подростков с ХКГ до и после стандартного лечения.

Примечание: О – достоверные отличия медиан по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$).

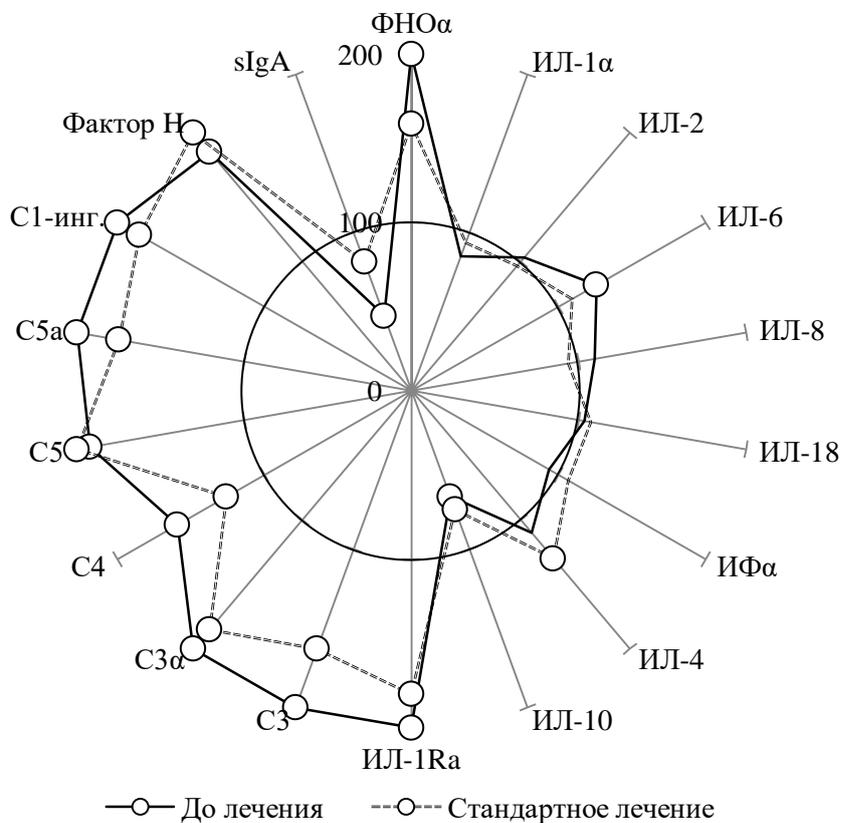


Рис. 2. Концентрация компонентов системы комплемента и цитокинов в смыве из десневого кармана подростков с ХКГ до и после стандартного лечения.

Примечание: О – достоверные отличия медиан по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$).

Таблица 1

Индексы Грина-Вермильона, СРITN, PMA, SBI у подростков с ХКГ на фоне проводимого лечения (M±m)

| Индекс \ Группа | 1 | 2 | 3 |
|------------------|------------|------------------------|---|
| | До лечения | Стандартное лечение | Стандартное лечение + пародонтоцид в форме геля |
| Грина-Вермильона | 1,9±0,87 | 1,4±0,71 ^{*1} | 0,5±0,69 ^{*1,2} |
| СРITN | 2,6±1,30 | 2,0±0,08 ^{*1} | 0,9±0,75 ^{*1,2} |
| PMA | 49,6±5,2 | 31,7±4,9 ^{*1} | 14,4±3,9 ^{*1,2} |
| SBI | 1,9±0,1 | 1,7±0,1 ^{*1} | 1,0±0,2 ^{*1,2} |

Примечание: звездочкой (*) отмечены достоверные отличия средних значений ($p < 0,05$); цифры рядом со звездочкой – номер соответствующей группы больных.

На местном уровне (в смыве из десневого кармана) у данной категории пациентов с ХКГ оказалась выше контрольной группы концентрация TNF α , IL-6, рецепторного антагониста к ИЛ-1 и всех изученных компонентов системы комплемента, включая регуляторные (фактор Н и С₁-ингибитор), но сниженной концентрация IL-10 (рис. 2). Стандартное лечение восстанавливало до контрольных значений уровень IL-6 и частично восстанавливало, но не до уровня контрольной группы, концентрацию TNF α , С₃, С₄, С_{5a}-компонентов комплемента и sIgA (рис. 2).

Данные результаты анализа уровня цитокинов и компонентов системы комплемента свидетельствуют в первую очередь о дисбалансе цитокинов на местном и системном уровнях (повышение концентрации провоспалительных цитокинов в плазме крови более выражено, чем комплемента в смыве из десневого кармана), тогда как активация системы комплемента, как системно, так и локально, вполне объяснима, вследствие микробной инвазии, имеющей место при данной нозологии [5].

Применение в составе стандартного (базисного) лечения дополнительно пародонтоцида в виде геля нормализовало содержание TNF α , IL-10, корригировало, но не до нормы, уровень IL-2, повышало концентрацию IL-4.

Использование в комплексе со стандартным лечением геля пародонтоцида по сравнению с пациентами, получавшими только стандартное лечение, позволило восстановить на системном уровне полностью концентрацию С₄, С_{5a}-компонентов системы комплемента, снизить уровень С₁-ингибитора, и повысить концентрацию фактора Н.

На местном уровне у подростков с ХКГ введение гелей метрогила дента и пародонтоцида было эффективнее, так как дополнительно нормализовало в смыве из десневого кармана концентрацию TNF α и IL-10.

Применение дополнительно к стандартной схеме лечения геля пародонтоцида оказалось более эффективным на местном уровне, и в первую

очередь в отношении показателей, отражающих активность системы комплемента: нормализовало концентрацию С₃, С_{5a}, С₄-компонентов комплемента, не до уровня нормы корригировало концентрацию С_{3a}, С₅-компонентов комплемента и значительно повышало концентрацию регуляторного компонента системы комплемента – фактора Н.

Динамика средних показателей пародонтальных индексов PMA, СРITN, SBI, Грина-Вермильона у подростков с ХКГ совпадает с иммунными нарушениями, которые были выявлены при оценке уровней цитокинов и компонентов системы комплемента и лабораторной эффективностью использованной схемы дополненного стандартного лечения с использованием пародонтоцида в виде геля (табл. 1).

Более эффективными оказалось сочетание стандартного лечения и геля пародонтоцида по сравнению со стандартной схемой лечения, т.к. все исследованные показатели клинической оценки состояния пародонта достоверно были лучше в группе больных, получавших дополнительно гель пародонтоцида (табл. 1).

Основываясь на этиопатогенетических особенностях поражения пародонта и полученных в работе данных, можно с уверенностью утверждать, что у пациентов с ХКГ в подростковом периоде имеются иммунные нарушения, более выраженные на местном уровне, проявляющиеся изменениями активности системы комплемента и представительности про- и провоспалительных цитокинов: на системном уровне (в плазме крови) активация системы комплемента наблюдается как по классическому пути, о чем свидетельствует возрастание концентрации С₄-компонента системы комплемента, так и по альтернативному пути (возрастание по сравнению с уровнем контрольной группы концентрации С₃, С_{3a}, С_{5a}-компонентов комплемента) [2, 6] на фоне снижения концентрации С₁-ингибитора и фактора Н, при этом в смыве из десневого кармана нарастала концентрация изученных регуляторов системы комплемента (С₁-инг. и фактора Н).

Если проанализировать иммунные нарушения у подростков с ХКГ до и после базисного лечения, то можно предположить, что повышение активности системы комплемента как на системном, так и местном уровнях обусловлено в первую очередь воспалительным процессом, протекающим в ткани пародонта.

Вероятно, при начале микробной инвазии в ткани пародонта имеет место гиперпродукция провоспалительных цитокинов на местном (локальном) уровне, что способствует привлечению иммунокомпетентных клеток к очагу поражения для нивелирования инфекционного агента, дополнительно активируется система комплемента, т.к. в качестве инфекционного агента в первую очередь выступает бактериальная патогенная и условно-патогенная флора [4].

Первоначально воспалительная реакция обусловлена микробной инвазией, а после начала лечения еще и присоединением реакции на механическую травму [2, 10, 11].

После прохождения активной стадии воспаления и изоляции микроорганизма (инфекционного агента) необходимо остановить данную защитную реакцию, в связи с чем возрастает уровень противовоспалительных цитокинов и регуляторов системы комплемента (C₁-ингибитора и фактора Н) и воспалительная реакция в ткани пародонта сменяется противовоспалительной [2, 7].

Данное предположение подтверждается реакцией системы комплемента в первую очередь на локальном уровне после проведенного стандартного лечения, но, несмотря на это, у пациентов с ХКГ в данной возрастной группе, имеют место выраженные нарушения иммунных показателей на системном уровне (в плазме крови), проявляющиеся не только гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, но и активацией системы комплемента, тогда как таковой микробной инвазии на системном уровне при гингивите не было выявлено не только нами, но и рядом других исследований [1, 2, 5, 11].

Возможно на полученные нами результаты по выраженности изменений концентрации цитокинов и активности системы комплемента в плазме крови и в смыве из десневого кармана у пациентов с хроническим генерализованным катаральным гингивитом влияет выбранная нами возрастная категория – подростковый период. Вероятно иммунологическая реактивность подростков в условиях ХКГ обусловлена периодом полового созревания и гормонального дисбаланса, имеющего место в данной возрастной группе, о чем свидетельствуют исследования по изучению показателей местного иммунитета полости рта у детей различных возрастных групп с хрониче-

ским катаральным гингивитом в динамике лечения [8, 11, 12].

Использование только стандартного лечения у подростков с ХКГ не оказывает необходимого иммунокорректирующего эффекта в отношении показателей системы комплемента и цитокинового звена, что требует использования дополнительных средств фармакологической коррекции, в этом отношении эффективным, по результатам исследования, может явиться пародонтоцид в виде геля.

Вероятно, входящие в состав препарата компоненты (тимол, фенолсалицилат, эвгенол, масло гвоздичное, масло шалфея мускатного, масло мяты, фторид натрия) синергично оказывают нормализующее влияние на состояние иммунного статуса на местном уровне (в ткани пародонта) как прямо (за счет влияния на иммунокомпетентные клетки, регулируя выброс противовоспалительных цитокинов и регуляторных компонентов системы комплемента), так и опосредованно (за счет снижения образования зубного камня и быстрой регенерации поврежденных тканей десен и пародонта) [2, 7, 9].

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Аванесов А.М., Калантаров Г.К.* Влияние антисептиков мирамистин и хлоргексидин на местный иммунитет полости рта при хроническом генерализованном катаральном гингивите // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2013. – № 3. – С. 68-72. [Avanesov A.M., Kalantarov G.K. The effects of antiseptics miramistin and chlorhexidine on oral cavity of patients with chronic generalized catarrhal gingivitis. Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina. 2013; (3): 68-72 (in Russ.).]
2. *Большедворская Н.Е., Казанкова Е.М.* Этиопатогенетические особенности воспалительных заболеваний пародонта // Безопасность здоровья человека. – 2017. – № 3. – С. 26-35. [Bolshedvorskaya N.E., Kazankova E.M. Etiopathogenetic features of periodontal inflammatory diseases. Bezopasnost' zdorov'ya cheloveka. 2017; (3): 26-35 (in Russ.).]
3. *Гаврилюк В.П., Костин С.В., Конопля А.И.* Структурно-функциональные свойства эритроцитов в условиях интраабдоминальной инфекции у детей // Детская хирургия. – 2010. – № 4. – С. 38-40. [Gavrilyuk V.P., Kostin S.V., Konoplya A.I. Structural and functional properties of erythrocytes in conditions of intra-abdominal infection in children. Detskaya khirurgiya. 2010; (4): 38-40 (in Russ.).]

4. Довбня Ж.А., Колесник К.А., Головская Г.Г. Состояние локальных защитных систем полости рта у детей препубертатного возраста при хроническом катаральном гингивите и его лечении // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20, № 3-1. – С. 23-27. [Dovbnya Zh.A., Kolesnik K.A., Golovskaya G.G. Local protective systems of the oral cavity in children of prepubertal age with chronic catarrhal gingivitis and its treatment. Tavrisheskiy mediko-biologicheskij vestnik. 2017; 20(3-1): 23-27. (in Russ.)].
5. Коваль Ю.Н., Новикова Ж.А. Опыт применения препарата «Имупрет» в детской пародонтологии при лечении хронического генерализованного катарального гингивита у детей на фоне воспалительных заболеваний глотки и гортани // Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe. – 2018. – № 2-1 (30). – С. 44-49. [Koval Yu.N., Novikova Zh.A. Experience in application of "Imupret" in paediatric periodontology when treating chronic generalized catarrhal gingivitis associated with pharynx and larynx inflammation in children. Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe. 2018; 30(2-1): 44-49 (in Russ.)].
6. Мансимова О.В., Гаврилюк Е.В., Конопля Е.Н. Иммуномодулирующие и кардиопротективные эффекты милдроната и мексикора в условиях острого коронарного синдрома // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 191-194. [Mansimova O.V., Gavriljuk E.V., Konoplya E.N. Immune and cardioprotective effects of mildronat and mexicor at patients with the acute coronary syndrome. Sistemnyy analiz i upravleniye v biomeditsinskikh sistemakh. 2010; 9(1): 191-194 (in Russ.)].
7. Рейзвих О.Э., Анисимова Л.В., Деньга О.В. Динамика изменения клинических показателей состояния пародонта у детей 12 лет под влиянием профессиональной гигиены полости рта с применением технологии Air Flow // Вестник стоматологии. – 2017. – Т. 98, № 1. – С. 53-61. [Reyzvikh O.E., Anisimova L.V., Den'ga O.V. The dynamics of the changes the clinical indices of the state of periodontal tissues in children 12 year old under the influence of professional dental hygiene with the use of Air Flow technology. Vestnik stomatologii. 2017; 98(1): 53-61 (in Russ.)].
8. Романенко Е.Г. Показатели местного иммунитета полости рта у детей с хроническим катаральным гингивитом в динамике лечения // Современная стоматология (Минск). – 2013. – № 1 (56). – С. 89а-91. [Romanenko E.G. Indicators of local immunity in the oral cavity of children with chronic catarrhal gingivitis in the dynamics of treatment. Sovremennaya stomatologiya (Minsk). 2013; 56(1): 89a-91 (in Russ.)].
9. Сметанина О.А., Казарина Л.Н. Клиническое обоснование применения витаминно-минерального комплекса при лечении гингивита у детей // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 6. – С. 90. [Smetanina O.A., Kazarina L.N. Clinical evidence for the use of vitamin-mineral complex in treatment of gingivitis in children. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2017; (6): 90 (in Russ.)].
10. Терехова С.В., Быстрова Н.А., Литвинова Е.С., Гаврилюк Е.В. Фармакологическая коррекция иммунометаболических нарушений гептралом и мексикором у животных на фоне ишемического поражения печени // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – № 22-1 (141). – С. 179-182. [Terehova S.V., Bistрова N.A., Litvinova E.S., Gavriljuk E.V. Pharmacological correction of immunometabolic infringements by heptral and mexicor at animals against ischemic defeat of the liver. Nauchnyye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya. 2012; 141(22-1): 179-182 (in Russ.)].
11. Усманова И.Н., Герасимова Л.П., Кабирова М.Ф., Усманов И.Р., Аль-Кофиш М.А.М., Лебедева А.И., Хуснаризанова Р.Ф. Взаимосвязь клинических и морфологических изменений с факторами риска развития воспалительных заболеваний пародонта у лиц молодого возраста // Клиническая стоматология. – 2017. – Т. 84, № 4. – С. 34-39. [Usmanova I.N., Gerasimova L.P., Kabirova M.F., Usmanov I.R., Al-Cafes M.A.M., Lebedeva A.I., Kusunari-zanova R.F. The relationship of clinical and morphological signs with risk factors for the development of inflammatory periodontal diseases at young age. Klinicheskaya stomatologiya. 2017; 84(4): 34-39 (in Russ.)].
12. Igc M., Mihailovic D., Kesic L., Milasin J., Apostolovic M., Kostadinovic L., Janjic O.T. Cytomorphometric and clinical investigation of the gingiva before and after low-level laser therapy of gingivitis in children // Lasers Med Sci. – 2012. – Vol. 27, N 4. – P. 843-848. – DOI: 10.1007/s10103-011-0993-z.
13. McGee J.M., Tucci M.A., Edmundson T.P., Serio C.L., Johnson R.B. The relationship between concentrations of proinflammatory cytokines within gingiva and the adjacent sulcular depth // J Periodontol. – 1998. – Vol. 69, N 8. – P. 865-871. – DOI: 10.1902/jop.1998.69.8.865.

Поступила в редакцию 21.09.2018

Подписана в печать 20.12.2018

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОЛИМУРАМИЛА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ПАРАРЕКТАЛЬНЫМИ СВИЩАМИ

© Заикин Е.Ю.³, Лазаренко В.А.¹, Калуцкий П.В.¹, Калюжин О.В.², Бахтина Н.Г.⁴, Муханова Е.И.³

¹ Курский государственный медицинский университет, Курск; ² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва; ³ Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа, Белгород; ⁴ ООО «МАКСБелмед», Белгород
E-mail: pvk62@mail.ru

Исследовано влияние традиционной терапии, дополненной полимурамилом, на состояние клеточного иммунитета больных с параректальными свищами. Установлено, что развитие параректальных свищей сопровождается формированием выраженного дисбаланса субпопуляций лимфоцитов. Анализ эффективности схемы лечения у пациентов с хроническим парапроктитом по сумме показателей, отличных от уровня нормы, показал, что назначение дополнительно к стандартной схеме лечения полимурамила позволило нормализовать 70,0% и корригировать 10,0% измененных показателей. Таким образом, назначение дополнительно к стандартной схеме терапии полимурамила приводит к выраженной коррекции нарушенных иммунологических показателей, что отражается на клинической эффективности проводимого лечения у данной категории пациентов.

Ключевые слова: параректальные свищи, клеточный иммунитет, традиционная терапия, полимурамил.

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EFFICIENCY OF POLYMURAMIL IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH PERIANAL FISTULAS

Zaikin E.Yu.³, Lazarenko V.A.¹, Kalutsky P.V.¹, Kalyuzhin O.V.², Bakhtina N.G.⁴, Mukhanova E.I.³

¹ Kursk State Medical University, Kursk; ² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; ³ St. Joasaph Belgorod Regional Clinical Hospital, Belgorod; ⁴ LLC "Maxbelmed", Belgorod

The influence of traditional therapy supplemented with polymuramil on the cellular immunity of patients with perianal fistulas was investigated. It was found that the development of pararectal fistulas is accompanied by forming a pronounced imbalance in lymphocyte subpopulations. Summarizing the effectiveness of treatment options in patients with chronic paraproctitis according to the indicators different from the normal level revealed that the additional appointment of polymuramil to the standard treatment plan allowed normalizing 70.0% and correcting 10.0% of the indicators changed. Thus, the additional appointment of polymuramil to the standard therapeutic plan leads to a pronounced correction of impaired immunological parameters, which affects the clinical effectiveness of the treatment in this category of patients.

Keywords: perianal fistula, cellular immunity, traditional therapy, polymuramil.

Свищевая форма хронического парапроктита – одно из наиболее часто встречающихся заболеваний в практике колопроктолога. По данным литературы, в структуре колопроктологических заболеваний параректальные свищи составляют от 15% до 30% [8]. Сегодня проблема лечения свищей прямой кишки остается актуальной, так как частота неудовлетворенных исходов оперативного вмешательства составляет от 7% до 30%. Большое количество разработанных способов хирургического лечения, препаратов для местного и общего лечения, физиотерапевтических методов свидетельствует о том, что до сих пор нет единого взгляда на лечение данной патологии [7].

Поскольку параректальные свищи, как и все гнойно-воспалительные заболевания, сопровождаются нарушением иммунного статуса, то одним из адекватных способов комплексного лечения представляется иммунотерапия препаратами системного и локального действия [4, 5].

Одним из новых классов иммуностимуляторов являются мурамилпептиды, которые дают относительно мягкий, но хорошо воспроизводимый иммуностимулирующий эффект и действуют на иммунную систему через подробно охарактеризованные рецепторы и сигнальные пути [6]. Они распознаются рецепторами NOD1 и NOD2, которые находятся в цитозоле клеток иммунной системы, эпителиальных и ряда других клеток. Активация NOD1 и NOD2 может не только повышать эффективность врожденной противомикробной защиты, но и модулировать выработку провоспалительных медиаторов [6].

В этой связи в качестве корректора иммуно-метаболического статуса у больных с параректальными свищами был выбран препарат из данной группы иммуностимуляторов – полимурамил (ООО «КОРУС ФАРМ», Россия), уже апробированный у больных гнойной хирургической инфекцией [6].

Целью настоящего исследования явилось изучение клинико-иммунологической эффективности стандартной послеоперационной терапии, дополненной полимураamilом, у больных со свищевой формой хронического парапроктита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании на основе добровольного согласия приняли участие 48 больных с диагнозом хронического парапроктита в возрасте от 31 года до 60 лет, поступивших для лечения в колопроктологическое отделение ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа». Всем больным выполнялось хирургическое вмешательство, вариант которого определялся в зависимости от вида параректального свища, наличия гнойных затеков, рубцовых изменений в анальном канале. Всем больным во всех группах на вторые-третьи сутки поступления в стационар после дополнительного обследования было выполнено оперативное вмешательство. Вид оперативного вмешательства определялся лечащим врачом во время операции и зависел от расположения свищевого хода по отношению к наружному анальному сфинктеру, наличия рубцовых изменений в анальном канале и гнойных затеков по ходу свищевого хода в параректальной клетчатке. Были выполнены следующие виды оперативных вмешательств: иссечение свища в просвет прямой кишки, рассечение свища в просвет прямой кишки, иссечение свища с проведением лигатуры и иссечение свища с низведением лоскута слизистой прямой кишки.

В зависимости от схемы послеоперационной терапии все пациенты были разделены на 2 группы, сопоставимые по вариантам оперативного вмешательства и поло-возрастному составу. Пациентам первой группы (n=28) после хирургического вмешательства проводилась стандартная терапия, включающая противовоспалительные средства, анальгетики, регулярные перевязки с очищением ран растворами антисептиков и нанесением на раневую поверхность мазей на водорастворимой основе. Пациенты второй группы (n=20) в дополнение к стандартному послеоперационному лечению получали полимураamil в дозе 200 мкг внутримышечно 1 раз в сутки ежедневно в течение 5 дней.

Для оценки состояния больных использовали стандартные общеклинические, инструментальные и лабораторные методы исследования. У всех больных при поступлении производился забор венозной крови, в которой методом проточной цитометрии на аппарате Beckman Coulter Epics XL с моноклональными антителами оценивали со-

держание клеток с фенотипами CD3⁺CD19⁻, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD3⁺HLA-DR⁺, CD3⁺CD16⁺56⁺, CD3⁺CD16⁺56⁺. На десятые сутки лечения проводился повторный забор 10 мл венозной крови у каждого пациента с целью оценки изменений иммунного статуса. В качестве контроля (условной нормы) использовали результаты исследований вышеуказанных показателей у 20 здоровых добровольцев.

В работе со здоровыми людьми и больными хроническим парапроктитом соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации [9] и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 № 266.

Степень иммунных расстройств (СИР) для иммунологических показателей рассчитывали по формуле [3]:

$$\left(\frac{\text{показатель конкретного больного}}{\text{показатель, принятый за норму}} - 1 \right) \times 100\%$$

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакетов прикладных программ «Excel» и «Statistica 8.0». При проверке исследуемых групп на нормальность распределения с использованием критериев Шапиро-Уилка и χ^2 выявлено отклонение от нормального закона распределения. Поэтому для сравнения иммунологических показателей контрольной и изучаемых групп использовался непараметрический вариант критерия Ньюмена-Кейлса [1, 2]. Статистически значимыми считали различия с $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При госпитализации у больных с хроническим парапроктитом были выявлены выраженные изменения иммунного статуса и ряда метаболических показателей на системном уровне в сравнении с таковыми у здоровых лиц.

Имели место значительные изменения со стороны 83,3% изученных показателей, характеризующих состояние иммунной системы организма. Было повышено абсолютное количество лимфоцитов, несущих маркеры CD3⁺CD8⁺, CD3⁺CD16⁺56⁺ и CD3⁺HLA-DR⁺, а также относительное содержание CD3⁺CD19⁻, CD3⁺CD8⁺, CD3⁺HLA-DR⁺, CD3⁺CD16⁺56⁺ и CD3⁺CD16⁺56⁺-лимфоцитов (рис. 1). Вместе с тем абсолютное число CD3⁺CD19⁻-лимфоцитов и CD3⁺CD16⁺56⁺-клеток было статистически значимо ниже такового группы контроля.

Стандартная послеоперационная терапия больных со свищевыми формами хронического парапроктита привела к коррекции абсолютного количества CD3⁺CD19⁻ и CD3⁺CD16⁺56⁺-лимфо-

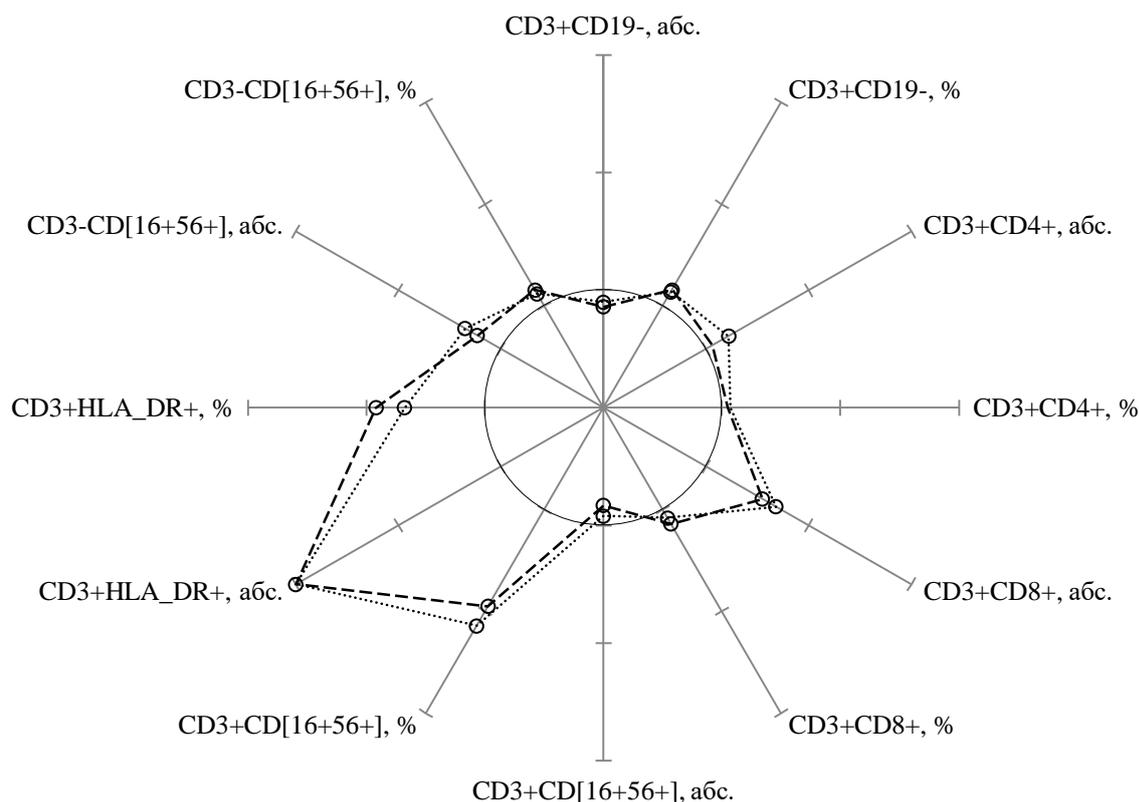


Рис. 1. Реакция клеточного звена иммунитета больных с хроническими парапроктитами на стандартную терапию.

Примечание: штриховая линия – показатели у больных до лечения; пунктирная линия – показатели у больных после лечения; сплошная линия – показатели контрольной группы; о – $p < 0,05$ по отношению к показателям контрольной группы.

цитов, относительного содержания $CD3^+CD8^+$, $CD3^+HLA-DR^+$ -клеток. В то же время имевшийся дисбаланс по таким показателям, как абсолютное число $CD3^+CD16^+56^+$ и $CD3^+CD8^+$ -лимфоцитов, относительное содержание $CD3^+CD16^+56^+$ -клеток усиливался, а дисбаланс относительного содержания $CD3^+CD19^-$ и $CD3^+CD16^+56^+$ -клеток и абсолютного числа $CD3^+HLA-DR^+$ -лимфоцитов по-прежнему сохранялся. Кроме того, абсолютное значение клеток с фенотипом $CD3^+CD4^+$ достоверно превышало значения здоровых лиц.

Таким образом, стандартная схема лечения у пациентов с хроническим параректальными свищами не восстанавливает до условной нормы ни одного из изученных показателей иммунного статуса. Это позволяет сделать вывод о целесообразности поиска и апробирования в клинических исследованиях новых и эффективных способов фармакологической иммунореабилитации с использованием иммуностимуляторов.

Использование полимурамила у больных с хроническим парапроктитом существенно снижало (ниже уровня контрольной группы) относительное число $CD3^+CD16^+56^+$ -лимфоцитов и повышало долю $CD3^+CD8^+$ -клеток (рис. 2). Кроме того, включение иммуномодулятора в схему лечения нормализовало относительный и абсолют-

ный уровень $CD3^+HLA-DR^+$, $CD3^+CD16^+56^+$ и $CD3^+CD8^+$ -лимфоцитов, относительное содержание $CD3^+CD19^-$, $CD3^+CD8^+$ и $CD3^+CD16^+56^+$ -клеток.

Сравнивая суммарно количество показателей, отличных от уровня контрольной группы, выраженных в процентах, можно констатировать следующее. Назначение дополнительно к стандартной схеме лечения полимурамила позволило нормализовать 70,0% и скорректировать 10,0% измененных показателей (табл. 1).

При анализе степени иммунных расстройств у пациентов с хроническим парапроктитом установлено, что до лечения 10 показателей требовали дополнительной фармакологической коррекции. Проведение стандартной схемы лечения не изменило количество показателей, требующих коррекции, а назначение стандартной схемы лечения в сочетании с полимурамилом дало возможность уменьшить число требующих коррекции показателей до 4.

Имунокорректирующая эффективность полимурамила у пациентов с параректальными свищами коррелировала с клинической действенностью.

Включение иммуномодулятора в комплексное послеоперационное лечение ускорило регрессию

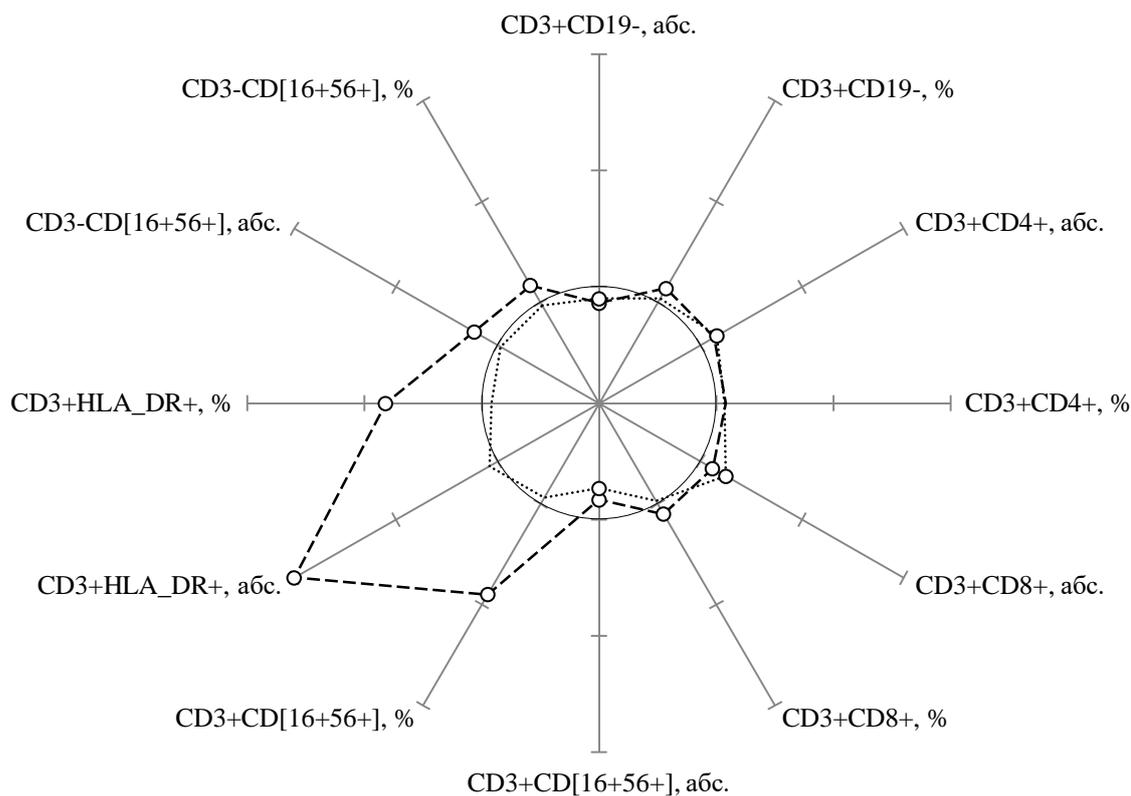


Рис. 2. Реакция клеточного звена иммунитета больных с хроническими парапроктитами на стандартную терапию, дополненную полимурамилом.

Примечание: штриховая линия – показатели у больных до лечения; пунктирная линия – показатели у больных после лечения; сплошная линия – показатели контрольной группы; о – $p < 0,05$ по отношению к показателям контрольной группы.

Таблица 1

Количество показателей иммунного и оксидантного статусов в группе больных, получавших полимурамил (% показателей)

| Измененные показатели | % показателей |
|-------------------------------------|---------------|
| Отличные от уровня нормы до лечения | 83,3 |
| Нормализованные | 70,0 |
| Корригированные | 10,0 |

Таблица 2

Этапы заживления операционной раны (сутки) ($M \pm \sigma$)

| Вариант лечения после операции | Наличие воспалительных изменений в ране (гиперемия, отек) | Очищение ран с формирование грануляционной ткани | Уменьшение раны и явления краевой эпителизации | Полное заживление операционной раны |
|-----------------------------------|---|--|--|-------------------------------------|
| Стандартное лечение | 5,3±1,2 | 8,6±2,1 | 13,5±3,2 | 35,8±7,9 |
| Стандартное лечение + полимурамил | 4,7±1,1 | 7,5±1,8 | 11,7±2,6 | 26,2±5,1 |

воспалительных изменений в области оперативного вмешательства, очищение раны, формирование грануляционной ткани, сроки появления краевой эпителизации и полного заживления операционной раны (табл. 2 и 3).

В результате проведенной стандартной терапии сроки нахождения больных в стационаре до выписки их с заключением «выздоровление» составили 14,8 койко-дня, тогда как после назначения полимурамила пациенты выписывались через 12,2 койко-дня.

Этапы заживления операционной раны (доля больных, %)

| | Стандартное лечение | Стандартное лечение + Полимурамил |
|---|---------------------|-----------------------------------|
| Наличие воспалительных изменений в ране (гиперемия, отек) на 5 сутки | 65,7 | 54,5 |
| Наличие воспалительных изменений в ране (гиперемия, отек) на 10 сутки | 18,7 | 6,5 |
| Очищение ран с формирование грануляционной ткани на 5 сутки | 25,2 | 45,1 |
| Очищение ран с формирование грануляционной ткани на 10 сутки | 77,8 | 92,3 |
| Уменьшение раны и явления краевой эпителизации (10 сутки) | 21,7 | 35,2 |
| Полное заживление послеоперационной раны (на 30 сутки) | 78,7 | 88,5 |

Таким образом, назначение дополнительно к стандартной схеме терапии полимурамила приводит к выраженной коррекции нарушенных иммунологических показателей, что отражается на клинической эффективности проводимого лечения у данной категории пациентов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. – М.: Практика, 1998. – 459 с. [*Glants S. Biomedical statistics. Transl. from Eng.. – Moscow: Praktika; 1998: 459 (in Russ.)*].
2. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. Издание 2-е. – Л.: Медицина, 1973. – 141 с. [*Gubler E.V., Genkin A.A. Application of non-parametric criteria of statistics in biomedical research. 2nd Edition. – Leningrad: Meditsina; 1973: 141 (in Russ.)*].
3. Земсков А.М., Земсков В.М. Дополнительные аспекты оценки иммунного статуса // Клиническая лабораторная диагностика. – 1994. – № 5. – С. 91-98. [*Zemskov A.M., Zemskov V.M. Additional aspects of the assessment of the immune status. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 1994; (5): 91-98. (in Russ.)*].
4. Клиническая иммунология и аллергология (2-е изд.) // Под ред. А.В. Караулова. – М.: МИА, 2002. – 651 с. [*Clinical Immunology and Allergology. 2nd ed. A.V. Karaulov, editor. Moscow: MIA; 2002: 651 (in Russ.)*].
5. Кошелев П.И., Резников К.М., Гридин А.А. Лечение гнойных ран с применением анолита и католита // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 54-56. [*Koshchelev P.I., Reznikov K.M., Gridin A.A. Treatment of purulent wounds with application anolyte and catholyte. Sistemnyy analiz i upravleniye v biomeditsinskikh sistemakh. 2005; 4(1): 54-56 (in Russ.)*].
6. Пащенко М.В., Будихина А.С., Голубева Н.М., Алхазова Б.И., Львов В.Л., Ступин В.А., Привиденцев А.И., Трушин С.Н., Селиверстов Д.В., Огорельцев А.Ю., Пинегин Б.В., Хаитов Р.М. Результаты II/III фазы клинических испытаний иммуномодулятора «Полимурамил» при гнойной хирургической инфекции // Иммунология. – 2012. – Т. 33, № 4. – С. 199-203. [*Pashenkov M.V., Budikhina A.S., Golubeva N.M., Alkhazova B.I., L'vov V.L., Stupin V.A., Prividentsev A.I., Trushin S.N., Seliverstov D.V., Ogorel'tsev A.Yu., Pinegin B.V., Khaïtov R.M. Results of a phase ii/iii clinical trial of an immunomodulator polymuramyl in patients with purulent surgical infections. Immunologiya. 2012; 33(4): 199-203 (in Russ.)*].
7. Федоров В.Д., Воробьев Г.И., Ривкин В.Л. Клиническая оперативная колопроктология: Рук. для врачей. – М., 1994. – 450 с. [*Fedorov V.D., Vorob'yev G.I., Rivkin B.L. Clinical operative coloproctology: A guide for physicians. Moscow; 1994: 450 (in Russ.)*].
8. Vasilevsky C.A., Gordon P.H. The incidence of recurrent abscess or fistula-in-ano following anorectal suppuration // Dis. Colon. Rectum. – 1984. – Vol. 27. – P. 126-130. – doi:10.1007/BF02553995
9. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects // JAMA. – 2013. – Vol. 310, N 20. – P. 2191-2194. – DOI: 10.1001/jama.2013.281053.

Поступила в редакцию 10.09.2018

Подписана в печать 20.12.2018

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ 3D-ПРИНТЕРОВ В ХИРУРГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© Лазаренко В.А.², Иванов С.В.¹, Иванов И.С.¹, Обьедков Е.Г.¹,
Беликов Л.Н.², Обьедкова Н.Ю.³, Денисенко А.И.¹

¹ Кафедра хирургических болезней № 1, ² кафедра хирургических болезней ФПО,
³ кафедра внутренних болезней ФПО Курский государственный медицинский университет, Курск
E-mail: ivanov.is@mail.ru

Развитие 3D-технологий, повсеместное распространение и усовершенствование 3D-принтеров, а также разработка и применение новых материалов и их комбинаций способствовали широкому внедрению 3D-принтеров в медицину. Использование 3D-технологий в хирургии возможно по следующим направлениям. Во-первых, это создание различных имплантатов, широко применяемых в стоматологии, травматологии и реконструктивной хирургии. Во-вторых, использование 3D-моделей подходит для имитации хода операций в сложных случаях. В-третьих, полным ходом идет разработка сканирования и печати органов и тканей живыми клетками, так называемый биопринтинг. В четвертых, существует опыт применения 3D-принтеров для создания медицинских инструментов. И наконец, активно исследуется использование 3D-принтеров для создания различных эндопротезов. Таким образом, перспективы 3D-технологий огромны, и в ближайшем будущем они, несомненно, станут одним из самых динамичных направлений в медицине и в хирургии в частности.

Ключевые слова: 3D-технологии, 3D-принтер, моделирование, эндопротез, биопринтинг, имплантат.

USING 3D PRINTERS IN SURGERY (LITERATURE REVIEW)

Lazarenko V.A.², Ivanov S.V.¹, Ivanov I.S.¹, Ob'edkov E.G.¹, Belikov L.N.², Ob'edkova N.Ju.³, Denisenko A.I.¹

¹ Department of Surgical Diseases N 1, ² Department of Surgical Diseases of Postgraduate Education Faculty,

³ Department of Internal Diseases of Postgraduate Education Faculty of Kursk State Medical University, Kursk

The development of 3D technologies, the wide spread and improvement of 3D printers, elaboration and use of new materials and their combinations have contributed to general availability of 3D printers in medicine. The use of 3D technology in surgery is possible in the following areas. First of all, there are a lot of various implants, which are widely used in dentistry, traumatology and reconstructive surgery. Secondly, 3D models are suitable for simulating surgical operation in complex cases. Thirdly, scanning and printing of organs and tissues with living cells, the so-called bioprinting, is progressively used. Fourthly, there is an experience of using 3D printers for creating medical instruments. Finally, 3D printers have been properly investigated to create various endoprostheses. Thereby, the perspective of 3D technologies is huge. They will necessarily be one of the dynamic areas in medicine, particularly in surgery in the nearest future.

Keywords: 3D technologies, 3D printer, modeling, endoprosthesis, bioprinting, implant.

Эволюция 3D-технологий

Первые 3D-принтеры были созданы в середине восьмидесятых годов XX века компанией Charles Hull, помимо этого данная компания разработала и запатентовала технологию стереолитографии, на которой построена работа большинства 3D-принтеров. Технология трехмерной печати была воспринята как революционное решение при моделировании и изготовлении различных предметов [5, 6]. По своему предназначению 3D-принтеры должны были использоваться в промышленных целях для создания прототипов, а также изготовления сложных деталей. Сам факт создания таких устройств открывал огромные возможности в различных отраслях науки и технике, что, в свою очередь, способствовало значительной экономии средств и времени [18]. На сегодняшний день 3D-моделирование используется при планировании сложных операций, данная возможность позволяет имитировать варианты течения операций, пользуясь результатами ком-

пьютерной томографии. Используя эти данные, хирург может опробовать различные сценарии операции, учесть трудности, которые могут возникнуть в ходе ее выполнения [1, 2].

3D-принтер представляет собой станок с числовым программным управлением. Метод, лежащий в основе его работы, предусматривает послойное создание деталей. Рабочая головка движется по осям X и Y только в горизонтальной плоскости, после печати первого слоя рабочая платформа перемещается на толщину одного слоя вниз, так поэтапно происходит создание всей детали. На сегодняшний день на рынке представлено огромное количество вариаций 3D-принтеров. Данные устройства позволяют печатать объемные детали различных размеров. Устройство любого 3D-принтера включает экструдер, в который подается нить материала, в нем она плавится и выдавливается через сопло на рабочую платформу. Экструдеров может быть несколько, что позволяет создавать комбинированные материалы. Сле-

дующей немаловажной частью 3D-принтера является рабочая платформа, на которую, производится непосредственно проекция и печать изготавливаемой детали. И экструдер и платформа имеют свой температурный диапазон, необходимый для каждого из используемых материалов. Рабочая камера 3D-принтера может быть открытого и закрытого типа, данная опция необходима при работе с материалами, имеющими высокую температуру плавления [9].

Основным материалом, использующимся в 3D-печати, является термопластик. Стремительное развитие 3D-технологий позволило не только расширять возможности 3D-печати, но и использовать новые материалы, применение которых ранее казалось невозможным. На сегодняшний день печать возможно осуществлять металлом, тканью, керамикой и даже живыми клетками, что значительно расширяет область применения данного устройства. Выбор материала для изготовления определенной продукции имеет ключевое значение в дальнейшем его применении. От материала в первую очередь зависят механические и химические свойства изготавливаемой продукции. Большинство пластмасс, использующихся в промышленном производстве, обладают высокой токсичностью, что затрудняет их использование в медицине. Создание биоинертных материалов и применение их для создания различных имплантатов позволило создавать прототипы и изучать их свойства при помещении в живой организм [24, 29].

3D-биопринтеры

Возможность использования в качестве материала для печати живых клеток и тканей, расширило применение 3D-принтеров в медицине и способствовало появлению нового термина «биопринтинг». Биопринтинг представляет собой разновидность 3D-печати, конечным продуктом которого могут быть модели костной, соединительной ткани, а также модели органов. Основными требованиями, предъявляемыми к биопринтеру, обладающему такими возможностями, является сохранение функционирования и выживаемости клеток [4, 11]. Принцип работы биопринтера схож с работой промышленного 3D-принтера и предполагает послойное нанесение клеток друг на друга, имитируя их естественное расположение в тканях организма. Основным отличием является температурный диапазон, характерный для каждого типа клеток, необходимого для их выживаемости [14, 22].

Толчком для развития 3D-биопечати стало изготовление биорезорбируемой продукции: частей черепа, зубных имплантов и т.д. Следующим шагом к появлению биопринтеров явилось использование 3D-принтеров в изготовлении различных

косметических и ортопедических эндопротезов, востребованных в травматологии, ортопедии и эстетической хирургии [16]. На сегодняшний день с помощью биопринтеров можно достаточно быстро создать модели и напечатать хрящевые и костные импланты (клапаны сердца, хрящи носа, ушные раковины). Интенсивно идет развитие 3D-моделирования кровеносных сосудов, костных элементов, кожных лоскутов, использующихся для последующей пересадки [7, 17].

Современная медицина в будущем будет испытывать потребность в продуктах 3D-биопечати. Имплантация напечатанных органов и тканей с каждым годом будет только увеличиваться, особенно востребованных в травматологии, хирургии и косметической хирургии. Биопечать является прорывом в современной медицине, стремительно развивающимся технологическим направлением в развитии науки, нацеленным на улучшение лечения и спасение жизней людей [8, 9].

Изготовление хирургических инструментов

Большое разнообразие операций, выполняющихся в стационарах различного хирургического профиля, требует использования большого количества хирургических инструментов. Особенности проведения каждой операции требуют определенного спектра инструментов, каждый из которых может быть модернизирован для конкретного случая. Создание инструментов и их усовершенствование – это еще одна из немаловажных возможностей 3D-принтера. Применение пластика для изготовления инструментов с помощью 3D-печати имеет большое количество преимуществ [12, 16]. Во-первых, это удешевляет стоимость самого пластикового изделия по сравнению с продаваемыми аналогами. Пластиковые изделия могут быть достойной альтернативой металлическим изделиям, при этом современные пластики для производства инструментов не уступают в прочностных качествах металлическим. Во-вторых, время производства, наличие 3D-принтера и соответствующего типа пластика позволяет производить необходимый инструмент за короткий промежуток времени. В то время как закупка аналогичной готовой продукции требует большего времени в связи с бюрократическими издержками. И в третьих, 3D-моделирование позволяет создавать инструменты определенных размеров и параметров, необходимых для каждого конкретного случая. Все эти преимущества делают 3D-технологии печати хирургических инструментов перспективной и востребованной [6, 10].

Использование 3D-принтеров для создания герниоэндопротезов

Создание 3D-моделей герниоэндопротезов и их печать является одним из перспективных

направлений в герниологии. На сегодняшний день не одна из плановых реконструктивных операций передней брюшной стенки не обходится без использования синтетического герниоэндопротеза. В этой связи создание имплантов для пластики передней брюшной стенки с помощью 3D-принтеров видится достаточно востребованным [20]. 3D-технологии позволяют создавать эндопротезы любой формы, толщины, гибкости и с любым размером поры, помимо этого имеется возможность создавать усиленные области в самом эндопротезе и точки фиксации для более надежного прикрепления в тех областях, где отмечается выраженная дистрофия соединительной ткани. Учитывая особенности анатомии передней брюшной стенки, размер грыжевого дефекта его локализацию и используя возможности 3D-технологий, возможно создавать герниоэндопротезы для каждого больного, учитывая его индивидуальные особенности. Создание герниоэндопротеза для каждого конкретного больного позволяет не только улучшать качество самой пластики, но и экономить материал, используемый для его создания, путем уменьшения количества отходов [5, 13]. 3D-герниоэндопротезы могут изготавливаться в режиме реального времени, интраоперационное уточнение размеров позволяет избегать большого количества затрат термопластика. Использование различных материалов для создания эндопротезов, их комбинации, применение адсорбируемых материалов с нанесением на их поверхность различных лекарственных средств в зависимости от цели их использования, все эти возможности объединены в 3D-принтерах нового поколения. В качестве препаратов, наносимых на эндопротез, могут быть использованы антибиотики, коллагеностимуляторы и другие препараты в зависимости от преследуемой цели [26]. Нанесение препарата на поверхность эндопротеза позволяет точно воздействовать на процессы в области имплантации, не вызывая системного побочного действия на организм. Огромные возможности 3D-технологий, позволяют использовать 3D-принтеры в лечебных учреждениях для создания эндопротезов с заданными характеристиками, учитывая особенности каждого конкретного больного [15, 19].

Спектр материалов, используемых в 3D-печати, разнообразен и варьируется в зависимости от желаемой цели. В настоящее время основным материалом, из которого изготавливаются эндопротезы для пластики передней брюшной стенки, является полипропилен (полимер пропилена), который представляет собой разновидность термопластика, широко используемого в 3D-печати. На сегодняшний день разработаны и разрешены к использованию в имплантации ряд

биоинертных пластмасс, которые могут использоваться непосредственно как каркасный материал при создании герниоэндопротезов, так и комбинированный материал при сочетании с антибактериальными, гормональными, коллагеностимулирующими препаратами [3, 25, 27]. Одним из таких материалов является биоразлагаемый полиэфир, данный полимер широко применяется в гинекологии, хирургии для изготовления шовного материала. Помимо этого данный материал может использоваться как биодеградируемый филлер в пластической хирургии, наиболее часто в качестве основного действующего вещества выступает гиалуроновая кислота, но возможно и отдельное применение. Биодegradация данного вещества в человеческом теле происходит медленно и длительно, по разным источникам, от двух до четырех лет. Продуктами его деградации являются: вода, углекислый газ и капроновая кислота. Применение данного полимера в качестве материала для имплантов и филлеров разрешено управлением по санитарному надзору за качеством медикаментов и пищевых продуктов США. Данное управление находится в юрисдикции Министерства здравоохранения и социальных служб США и является одним из федеральных исполнительных департаментов, оно производит контроль качества косметических средств, лекарственных препаратов, а также несет ответственность за соблюдение законодательства и стандартов в области биомедицинского применения. Данный материал производится многими зарубежными компаниями, производство в России не осуществляется [3]. Зарубежные компании придают большое значение усовершенствованию имеющихся материалов и созданию новых полимеров для возможной имплантации в организм человека, в связи возросшим спросом на данный вид продукции. В зависимости от области применения изготавливаемых продуктов, помимо высоких биосовместимых свойств, пластики должны соответствовать другим немаловажным критериям [21]. Пластмассы, используемые для изготовления зубных имплантов, ортопедических протезов, должны обладать достаточно прочностными качествами. Пластики, используемые для создания герниоэндопротезов, должны иметь достаточную гибкость и прочность, чтобы не ограничивать движения пациента и не доставлять ему дискомфорт в области постановки герниоэндопротеза, в то же время иметь запас прочности для предупреждения разрыва эндопротеза и развития рецидива грыжи [13, 23].

Таким образом, новые возможности 3D-технологий, внедряемых в медицину, позволяют надеяться на колоссальные перемены и революционные решения. Уже сегодня с помощью

3D-принтеров создаются разнообразные имплантаты, протезы, фрагменты костей, ткани и органы. Несмотря на то что в настоящий момент трехмерная печать широко применяется в хирургии и стоматологии, в обозримом будущем мы получим возможность создавать большинство органов и тканей с дальнейшим использованием их в трансплантологии. Более чем десятилетнее использование 3D-технологий в хирургии позволило провести сотни успешных операций во всем мире. Возможности 3D-принтеров повышаются, растет уровень знаний, что в будущем расширит область применения этих устройств.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Багатурия Г.О. Перспективы использования 3D-печати при планировании хирургических операций // Медицина: теория и практика. – 2016. – Т. 1, № 1. – С. 47-59. [Bagaturija G.O. Prospects for the use of 3D-printing when planning surgery. Meditsina: teoriya i praktika. 2016; 1(1): 47-59 (in Russ.)].
2. Баиндурашвили А.Г., Басков В.Е., Филиппова А.В., Бортулев П.И., Барсуков Д.Б., Поздникин И.Ю., Волошин С.Ю., Баскаева Т.В., Познович М.С. Планирование корригирующей остеотомии бедренной кости с использованием 3d-моделирования. Часть I // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. – 2016. – Т. 4, № 3. – С. 52-58. [Baindurashvili A.G., Baskov V.E., Filippova A.V., Bortulev P.I., Barsukov D.B., Pozdnikin I.Y., Voloshin S.Y., Baskaeva T.V., Poznovich M.S. Planning for corrective osteotomy of the femoral bone using 3D-modeling. Part I. Ortopediya, travmatologiya i vosstanovitel'naya khirurgiya detskogo vozrasta. 2016; 4(3): 52-58 (in Russ.)].
3. Волова Т.Г., Шишацкая Е.И. Разрушаемые биополимеры: получение, свойства, применение. – Красноярск: Красноярский писатель, 2011. – 389 с. [Volova T.G., Shishatskaya E.I. Destructible biopolymers: production, properties, application. Krasnoyarsk: Krasnoyarskiy pisatel'; 2011: 389 (in Russ.)].
4. Горбатов Р.О., Романов А.Д. Создание органов и тканей с помощью биопечати // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 63, № 3. – С. 3-9. – DOI 10.19163/1994-9480-2017-3(63)-3-9. [Gorbatov R.O., Romanov A.D. Bioprinting of organs and tissues. Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2017; 63(3): 3-9 (in Russ.)].
5. Джен Д.Й., Коновалов А.Н., Попов В.К., Ченг Ю.Л., Шафикова Р. Проекционная стереолитография биосовместимых полимерных структур // Перспективные материалы. – 2016. – № 6. – С. 30-36. [Jeng J.-Y., Konovalov A.N., Popov V.K., Cheng Y.-L., Shafikova R. Projection stereolithography of biocompatible polymer structures. Perspektivnyye materialy. 2016; (6): 30-36. (in Russ.)].
6. Жорова А.А. Возможности существующих технологий 3d-печати в медицине // Смоленский медицинский альманах. – 2018. – № 1. – С. 106-109. [Zhorova A.A. Possibilities of existing 3D printing technologies in medicine. Smolenskiy meditsinskiy al'manakh. 2018; (1): 106-109 (in Russ.)].
7. Зиновьев С.В., Селиверстов С.С., Целуйко С.С., Кушнарев В.А. Графическая модель для биопечати структурного аппарата каудальной борозды корня диафрагмальной доли левого легкого аутбредных белых крыс // Амурский медицинский журнал. – 2016. – Т. 2, № 14. – С. 56-59. [Zinoviev S.V., Seliverstov S.S., Tseluyko S.S., Kushnarev V.A. Graphic model for machine structural bioprinting caudal furrow root diaphragmatic lobe of left lung outbred white rats. Amurskiy meditsinskiy zhurnal. 2016; 2(14): 56-59 (in Russ.)].
8. Коровин А.Е., Нагибович О.А., Пелешок С.А., Копыленкова Т.И., Шилин В.П., Ольховик А.Ю., Шевченко В.А. 3D-моделирование и биопрототипирование в военной медицине // Клиническая патофизиология. – 2015. – № 3. – С. 17-23. [Korovin A.E., Nagibovich O.A., Peleshok S.A., Kopylenkova T.I., SHilin V.P., Ol'khovik A.Yu., SHEvchenko V.A. 3d-modeling and bioprototyping in military medicine; Klinicheskaya patofiziologiya. 2015; (3): 17-23 (in Russ.)].
9. Медведев М.П., Фомина М.А. 3D-печать как новая эпоха в медицине // Новая наука: От идеи к результату. – 2016. – Т. 11, № 4. – С. 16-19. [Medvedev M.P., Fomina M.A. 3D printing as a new era in medicine. Novaya nauka: Ot idei k rezul'tatu. 2016; 11(4): 16-19 (in Russ.)].
10. Сафонов М.Г., Строгий В.В. Применение 3d-печати в медицине // Международный студенческий научный вестник. – 2015. – № 3-3. – С. 394-395. [Safonov M.G., Strogiiy V.V. The use of 3D printing in medicine. Mezhdunarodnyy studentcheskiy nauchnyy vestnik. 2015; (3-3): 394-395 (in Russ.)].
11. Arai K., Murata D., Verissimo A.R., Mukae Y., Itoh M., Nakamura A., Morita S., Nakayama K. Fabrication of scaffold-free tubular cardiac constructs using a Bio-3D printer // PLoS One. – 2018. – Vol. 13, N 12. – P. e0209162. – DOI: 10.1371/journal.pone.0209162.
12. Bagaria V., Chaudhary K. A paradigm shift in surgical planning and simulation using 3Dgraphy: Experience of first 50 surgeries done using 3D-printed biomodels // Injury. – 2017. – Vol. 48, N 11. – P. 2501-2508. – DOI: 10.1016/j.injury.2017.08.058.
13. Ballard D.H., Weisman J.A., Jammalamadaka U., Tappa K., Alexander J.S., Griffen F.D. Three-dimensional printing of bioactive hernia meshes: In vitro proof of principle // Surgery. – 2017. – Vol. 161, N 6. – P. 1479-1481. – DOI: 10.1016/j.surg.2016.08.033.
14. Bishop E.S., Mostafa S., Pakvasa M., Luu H.H., Lee M.J., Wolf J.M., Ameer G.A., He T.C., Reid R.R. 3-D bioprinting technologies in tissue engineering and

- regenerative medicine: Current and future trends // *Genes Dis.* – 2018. – Vol. 4, N 4. – P. 185-195. – DOI: 10.1016/j.gendis.2017.10.002.
15. *Chwalek K., Sood D., Cantley W.L., White J.D., Tang-Schomer M., Kaplan D.L.* Engineered 3D Silk-collagen-based Model of Polarized Neural Tissue // *J Vis Exp.* – 2015. – N 105. – P. e52970. – DOI: 10.3791/52970.
16. *Dawood A., Marti Marti B., Sauret-Jackson V., Darwood A.* 3D printing in dentistry // *Br Dent J.* – 2015. – Vol. 219, N 11. – P. 521-529. – DOI: 10.1038/sj.bdj.2015.914.
17. *de Mel A., Yap T., Cittadella G., Hale L.R., Maghsoudlou P., de Coppi P., Birchall M.A., Seifalian A.M.* A potential platform for developing 3D tubular scaffolds for paediatric organ development // *J Mater Sci Mater Med.* – 2015. – Vol. 26, N 3. – P. 141. – DOI: 10.1007/s10856-015-5477-4.
18. *George M., Aroom K.R., Hawes H.G., Gill B.S., Love J.* 3D Printed Surgical Instruments: The Design and Fabrication Process // *World J Surg.* – 2017. – Vol. 41, N 1. – P. 314-319. – DOI: 10.1007/s00268-016-3814-5.
19. *Graf S., Vasudavan S., Wilmes B.* CAD-CAM design and 3-dimensional printing of mini-implant retained orthodontic appliances // *Am J Orthod Dentofacial Orthop* – 2018. – Vol. 154, N 6. – P. 877-882. – DOI: 10.1016/j.ajodo.2018.07.013
20. *Michalski M.H., Ross J.S.* The shape of things to come: 3D printing in medicine // *JAMA.* – 2014. – Vol. 312, N 21. – P. 2213-2214. – DOI: 10.1001/jama.2014.9542..
21. *Moisenovich M.M., Arkhipova A.Y., Orlova A.A., Drutskaya M.S., Volkova S.V., Zacharov S.E., Agapov I.I., Kirpichnikov M.P.* Composite Scaffolds Containing Silk Fibroin, Gelatin, and Hydroxyapatite for Bone Tissue Regeneration and 3D Cell Culturing // *Acta Naturae.* – 2014. – Vol. 6, N 1. – P. 96-101.
22. *Murphy S.V., Atala A.* 3D bioprinting of tissues and organs // *Nat Biotechnol.* – 2014. – Vol. 32, N 8. – P. 773-785. – DOI: 10.1038/nbt.2958.
23. *Stansbury J.W., Idacavage M.J.* 3D printing with polymers: Challenges among expanding options and opportunities // *Dental Materials.* – 2016. – Vol. 32, N 1. – P. 54-64. – DOI: 10.1016/j.dental.2015.09.018.
24. *Tappa K., Jammalamadaka U., Ballard D.H., Bruno T., Israel M.R., Vemula H., Meacham J.M., Mills D.K., Woodard P.K., Weisman J.A.* Medication eluting devices for the field of OBGYN (MEDOBYN): 3D printed biodegradable hormone eluting constructs; a proof of concept study // *PLoS ONE.* – 2017. – Vol. 12, N 8. – P. 1-17. – DOI: 10.1371/journal.pone.0182929.
25. *Tappa K., Jammalamadaka U.* Novel Biomaterials Used in Medical 3D Printing Techniques // *Funct Biomater.* – 2018. – Vol. 9, N 1. – P. 1-16. – DOI: 10.3390/jfb9010017.
26. *Warsi M.H., Yusuf M., Al Robaian M., Khan M., Alsaab H., Muheem A., Khan S.* 3D Printing Methods for Pharmaceutical Manufacturing: Opportunity and Challenges // *Current Pharmaceutical Design.* – 2018. – DOI: 10.2174/1381612825666181206121701. [Epub ahead of print].
27. *Weisman J.A., Nicholson J.C., Tappa K., Jammalamadaka U., Wilson C.G., Mills D.K.* Antibiotic and chemotherapeutic enhanced three-dimensional printer filaments and constructs for biomedical applications // *Int J. Nanomedicine.* – 2015. – Vol. 10. – P 357-370. – DOI: 10.2147/IJN.S74811.
28. *Wodajo F.M., Jakus A.E.* Nanopatterning and Bioprinting in Orthopedic Surgery // *Orthop Clin North Am.* – 2019. – Vol. 50, N 1. – P. 21-33. – DOI: 10.1016/j.ocl.2018.08.013.
29. *Zeng S., Liu L., Shi Y., Qiu J., Fang W., Rong M., Guo Z., Gao W.* Characterization of silk fibroin/chitosan 3D porous scaffold and in vitro cytology // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, N 6. – e0128658. – DOI: 10.1371/journal.pone.0128658.

Поступила в редакцию 07.10.2018

Подписана в печать 20.12.2018

ВЛИЯНИЕ АУТОПЛАЗМЫ, ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ, НА ПРОЧНОСТЬ И ЭЛАСТИЧНОСТЬ БРЮШНОЙ СТЕНКИ ПРИ НАДАПОНЕВРОТИЧЕСКОЙ ИМПЛАНТАЦИИ ЛЕГКОГО ПОЛИПРОПИЛЕНОВОГО ЭНДОПРОТЕЗА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

© Суковатых Б.С.¹, Затолокина М.А.², Мутова Т.В.¹, Назаренко П.М.³, Григорьев Н.Н.⁴, Жуковский В.А.⁵

¹ Кафедра общей хирургии, ² кафедра гистологии, эмбриологии, цитологии, ³ кафедра хирургических болезней № 2, ⁴ кафедра хирургии ФПО Курского государственного медицинского университета, Курск; ⁵ ООО «Линтекс», Санкт-Петербург
E-mail: SukovatykhBS@kursksmu.net

Представлены результаты экспериментального исследования на кроликах породы шиншилла брюшной стенки после ее надапоневротического эндопротезирования легким полипропиленовым эндопротезом без и после введения в зону имплантации аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами. Изучение прочности и эластичности брюшной стенки проводили на разрывной машине РЭМ-02-1. Регистрировали показатели относительного удлинения при стандартной и разрывной нагрузке, разрывную нагрузку ткани. Результаты исследования показали, что в ведение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, позволяет увеличить эластичность и прочность брюшной стенки. Разработанная технология стимуляции репаративных процессов в ткани брюшной стенки АпОТ при ее эндопротезировании проста в техническом выполнении, экономически целесообразна, безопасна для реципиентов. Проведенные исследования позволяют рекомендовать стимуляцию репаративных процессов при герниопластике аутоплазмой, обогащенной тромбоцитами, для дальнейших клинических испытаний.

Ключевые слова: брюшная стенка, легкий полипропиленовый протез, стимуляция репаративных процессов, обогащенная тромбоцитами аутоплазма, биомеханические свойства.

EFFECT OF AUTOPLASMA ENRICHED WITH PLATELETS ON STRENGTH AND ELASTICITY OF THE ABDOMINAL WALL IN SUPRAAPONEUROTIC IMPLANTATION OF A LIGHTWEIGHT POLYPROPYLENE ENDOPROSTHESIS (EXPERIMENTAL STUDY)

Sukovatykh B.S.¹, Zatulokina M.A.², Mutova T.V.¹, Nazarenko P.M.³, Grigoriev N.N.⁴, Zhukovskiy V.A.⁵

¹ Department of General Surgery, ² Department of Histology, Embryology, Cytology, ³ Department of Surgical Diseases N. 2, ⁴ Department of Surgery of Kursk State Medical University, Kursk; ⁵ LLC "Linteks", St. Petersburg

The results of the experimental study of the abdominal wall after supraaponeurotic endoprosthesis with a lightweight polypropylene implant with and without introducing autoplasm enriched with platelets into the implantation zone conducted on chinchilla rabbits. The study of the abdominal wall strength and elasticity was carried out with a tensile testing machine REM-02-1. The indicators of relative elongation in standard and breaking load were recorded as well as the breaking load of tissue. The results of the study showed that introduction of autoplasm enriched with platelets can increase the elasticity and strength of the abdominal wall. The developed technology of stimulation of reparative processes in the abdominal wall tissue after endoprosthesis is technically simple, economically feasible and safe for patients. The conducted researches allow recommending the stimulation of reparative processes in hernioplastica with autoplasm enriched with platelets for further clinical tests.

Keywords: abdominal wall, lightweight polypropylene prosthesis, stimulation of reparative processes enriched with platelets autoplasm, biomechanical properties.

Современный подход к лечению пациентов с вентральными и послеоперационными грыжами основывается на применении сетчатых эндопротезов при реконструкции передней брюшной стенки [4, 8]. Стандартные полипропиленовые эндопротезы обладают большой материалоемкостью и жесткостью, что ведет к ограничению функции передней брюшной стенки [1]. В настоящее время с целью уменьшения материальной емкости протеза и ограничения функции брюшной стенки стали применять легкие и сверхлегкие полипропиленовые сетчатые эндопротезы [10]. Однако при имплантации легкого мате-

риала количество рецидивов вентральных грыж возросло до 8-10% вследствие их низкой прочности и гипопластической реакции соединительной ткани брюшной стенки в местах эндопротезирования брюшной стенки [3, 11, 12].

Основную роль в развитии вентральных грыж, а в дальнейшем и их рецидивов, играют нарушения в метаболизме соединительной ткани, которые, в свою очередь, ведут к формированию рубца с преобладанием в нем тонких коллагеновых волокон с низкой плотностью [6]. Коллагены являются главным компонентом экстрацеллюлярной матрицы, которая состоит из 28 различ-

ных типов коллагена, гликопротеидов и протеогликанов. Нарушение синтеза коллагена I и III типов, а также металлопротеиназ 2, 9, 15 predisposes к образованию слабого рубца и в дальнейшем развитию послеоперационной грыжи [7].

Изучение основных молекулярных и клеточных механизмов имплантации протезов в ткани показало, что необходим поиск новых терапевтических агентов, усиливающих и ускоряющих вживление протезов в брюшную стенку.

Ключевую роль в этом процессе играют фибробласты, которые способствуют созданию прочной соединительнотканной капсулы [9]. В настоящее время одним из новых методов улучшения репаративных процессов в тканях является применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы (АпОТ), в которой содержится фактор роста фибробластов [2]. Основным отличием обогащенной тромбоцитами аутоплазмы от рекомбинантных факторов роста следует считать то, что в ее составе факторы роста находятся в оптимальном соотношении [5].

Однако до настоящего времени остается не изученной динамика эластичности и прочности брюшной стенки после введения АпОТ в зону имплантации легкого синтетического материала.

Цель исследования: изучить влияние введения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, на эластичность и прочность брюшной стенки при наднапоневротической имплантации легкого полипропиленового эндопротеза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальное исследование, проведенное в центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, было выполнено на 50 кроликах породы Шиншилла, мужского пола, массой 2500 г, в возрасте от 1 до 1,5 лет. Выбор кроликов в качестве экспериментальных животных был обусловлен возможностью экстраполяции данных о реактивных изменениях тканей, окружающих эндопротез, в условиях использования аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами.

Животных отбирали в эксперимент без внешних признаков заболевания после двухнедельного карантина в условиях вивария Курского государственного медицинского университета.

Все манипуляции с лабораторными животными осуществляли в соответствии с принципами биоэтики, правилами лабораторной практики (GLP) и международными рекомендациями (этический кодекс) по проведению медико-

биологических исследований с использованием животных (1985 г.), с соблюдением принципов, изложенных в законе «О защите животных от жестокого обращения» гл. V, ст. 104679 – ГД от 01.12.1999 г., и согласно приказу Минздрава России от 19.06.2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики».

Экспериментальные животные были разделены на две группы по 25 животных в каждой. Животным 1-й группы по методике «on-lay» имплантировали легкий эндопротез без введения в рану обогащенной тромбоцитами аутоплазмы (АпОТ), во 2-й группе имплантировали аналогичный протез с введением в рану обогащенной тромбоцитами аутоплазмы.

Все эксперименты были выполнены с соблюдением правил асептики и антисептики. В ушную раковину кролика, после удаления шерсти и предварительной обработки антисептиком, внутривенно вводили препарат «Золетил 50» в дозе 5 мг/кг массы. Наркотический эффект у животных длился около 30 минут. Далее выполняли фиксацию животного на спине с разведенными конечностями, двукратно обрабатывали операционное поле 1% раствором йодопирона и однократно – 95% раствором этилового спирта. Затем ограничивали операционное поле с 4 сторон стерильным бельем, выполняли срединный разрез кожи, подкожной клетчатки длиной 7 см по белой линии живота отступив от мечевидного отростка 1-2 см в направлении к лобковому симфизу. Тупым и острым путем освобождали апоневроз прямых мышц живота на 4 см в стороны от срединного разреза. Далее, животным 1-й группы после выполненной манипуляции наднапоневротически, по методике «on-lay» имплантировали эндопротез легкий «Эсфил» размером 2 x 10 см. Фиксацию эндопротеза выполняли непрерывным швом полипропиленовой мононитью 3/0. Гемостаз проводили по ходу операции. После завершения оперативного вмешательства отдельными узловыми швами ушивали кожу и подкожную клетчатку.

Экспериментальным животным во 2-й группе перед операцией готовили аутоплазму, обогащенную тромбоцитами, по следующей методике: после удаления шерсти и обработки 95% раствором этилового спирта, из вены уха кролика аспирировали в стерильную вакуумную пробирку с 3,8% цитратом натрия (1:9) 5 мл крови. Выполняли однократное центрифугирование при 1500 оборотах в минуту в течение 15 минут. Шприцем с длинной иглой проводили забор осадка в объеме 3 мл подготовленной плазмы, в которую добавляли 10% раствор хлорида кальция для активации тромбоцитов в объеме 0,1 мл. Далее, этому же лабораторному животному в асептических условиях, наднапоневротически, по методике

«on-lay» имплантировали полипропиленовый эндопротез легкий «Эсфил» размером 2 x 10 см на апоневроз прямых мышц передней брюшной стенки. После имплантации в ткани передней брюшной стенки вводили (в области 4 углов и по центру) под сетчатый эндопротез аутоплазму, обогащенную тромбоцитами, в объеме 0,5 мл (плазмы) на 1 см² (сетчатого эндопротеза). Гемостаз проводили по ходу операции. По окончании оперативного вмешательства отдельными узловыми швами ушивали кожу и подкожную клетчатку. По истечении 3 суток после операции у кролика повторно выполняли забор крови из вены уха, по изложенной выше методике получали АПОТ и повторно вводили ее в те же места и в том же объеме под имплантированный сетчатый эндопротез.

На протяжении всего эксперимента проводили динамическое наблюдение за общим состоянием животных и заживлением послеоперационных ран. Из эксперимента животных выводили на 3-и, 7-е, 10-е, 14-е и 21-е сутки после операции, путем передозировки средств для наркоза.

После выведения животных из эксперимента в указанные сроки проводили забор материала для биомеханических исследований. Материалом служил участок брюшной стенки длиной 10 см и шириной 2 см на который был имплантирован протез.

Изучение эластичности и прочности протеза проводили на разрывной машине РЭМ-0,2-1.

Исследования проводили по методике, предложенной В.А. Жуковским, с использованием ГОСТа-8847-85 и приложения к нему [4]. Для этого участок брюшной стенки помещали между зажимами разрывной машины, расстояние между которыми составляло 5 см. Измерения выполняли вдоль петельного ряда и вдоль петельного столбика. Испытание проводили со скоростью 10 мм / минуту при нагрузке в 16 Н и 25 мм / минуту при испытании разрывной нагрузки.

Регистрировали следующие показатели: площадь сечения, конечную длину, нагрузку, предел прочности, коэффициент деформации при 16 Н и разрывной нагрузке.

Затем автоматически машина рассчитывала следующие показатели: разрывную нагрузку в Н; относительное удлинение при нагрузке в 16 Н; относительное удлинение при разрывных нагрузках.

На основании данных показателей рассчитывали при нагрузке 16 Н растяжимость в % (с точностью до 0,1%), и при разрывной нагрузке – относительное разрывное удлинение в % (с точностью до 0,1%), разрывную нагрузку в Н (с точностью до 0,1 Н). Учитывали, что показатели растяжимости и относительного разрывного удлине-

ния при нагрузке характеризовали эластические свойства, а разрывная нагрузка – прочностные свойства брюшной стенки.

Выбор методов статистического анализа проводили в соответствии с ГОСТ Р 50779.11-2000 (ИСО 3534-2-93). Полученные цифровые данные обрабатывали статистически с целью изучения статистической значимости расхождений средних величин в сравниваемых группах. После определения типа распределения данных был выбран метод оценки достоверности отличий по критерию Вилкоксона-Манна-Уитни. Решение принято на основании высоких значений скоса и эксцесса графиков распределения данных, что свидетельствует о высоком отклонении от кривой Гауссова распределения. Учитывая низкую чувствительность непараметрических методик к типу распределения, а также допустимый для экспериментальных медико-биологических исследований уровень $p \leq 0,05$, для подтверждения статистической гипотезы был выбран именно такой уровень значимости. Все вычисления выполнялись с помощью аналитического пакета приложения Excel Office 2010, лицензией на право использования которой, обладает ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После имплантации эндопротеза в ткани происходит изменение эластических свойств и прочности формирующегося комплекса «протез-ткань». Динамика относительного удлинения комплекса при стандартной нагрузке 16 Н представлена в таблице 1.

При стандартной нагрузке в первой группе к концу эксперимента эластичность комплекса «протез-ткань брюшной стенки» вдоль петельного столбика уменьшалась на 13,5%, а вдоль петельного ряда на 4,79%, а во второй группе соответственно на 7,87% и 1,59% по сравнению с периодом протеза до имплантации. Эластичность брюшной стенки вдоль петельного столбика во второй группе превосходила показатели в первой группе на 3-и сутки эксперимента на 3,48%, на 7-е сутки – на 1,36%, на 10-е сутки – на 4,02%, на 14-е сутки – на 2,88% и на 21-е сутки на 5,65%, а вдоль петельного ряда соответственно на 4,6%, 12,07%, 3,04%, 6,19% и 3,2%.

Для определения порога эластичности формирующегося комплекса проведено исследование в условиях, приводящих к его разрыву. Динамика относительного удлинения комплекса «протез-ткань» при разрывной нагрузке вдоль петельного столбика и петельного ряда представлена в таблице 2.

Таблица 1

Динамика относительного удлинения (%) комплекса «протез-ткань» при стандартной нагрузке 16Н вдоль петельного столбика и петельного ряда ($M \pm m$)

| Сутки | Группа 1 (без введения в ткани АпОТ) | | Группа 2 (с введением в ткани АпОТ) | |
|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------|-------------------------------------|---------------|
| | петельный столбик | петельный ряд | петельный столбик | петельный ряд |
| Исходный показатель (до имплантации) | 59,3±1,44 | 49,6±1,28 | 59,3±1,44 | 49,6±1,28 |
| 3-и сутки | 61,41±0,45 | 50,11±1,07 | 64,89±0,12 | 54,71±0,41** |
| 7-е сутки | 58,78±0,34 | 51,21±0,31 | 60,14±2,89 | 63,28±1,76** |
| 10-е сутки | 51,45±0,76 | 61,74±1,34 | 55,47±0,14* | 64,78±1,45 |
| 14-е сутки | 49,88±1,01 | 50,73±1,37 | 52,76±1,61* | 56,92±1,41** |
| 21-е сутки | 45,78±1,56 | 44,81±0,01 | 51,43±1,89* | 48,01±0,32** |

Примечание: здесь и в таблицах 2 и 3 различия достоверны ($p \leq 0,05$) между показателями второй и первой групп при разрыве вдоль петельного столбика (*) или петельного ряда (**).

Таблица 2

Динамика относительного удлинения (%) комплекса «протез-ткань» при разрывной нагрузке вдоль петельного столбика и петельного ряда ($M \pm m$)

| Сутки | Группа 1 (без введения в ткани АпОТ) | | Группа 2 (с введением в ткани АпОТ) | |
|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------|-------------------------------------|---------------|
| | петельный столбик | петельный ряд | петельный столбик | петельный ряд |
| Исходный показатель (до имплантации) | 95,3±1,59 | 97,7±2,20 | 95,3±1,59 | 97,7±2,20 |
| 3-и сутки | 119,32±1,11 | 114,11±0,16 | 120,85±2,67 | 118,37±1,12 |
| 7-е сутки | 100,78±1,89 | 101,68±1,12 | 102,67±1,44 | 103,75±0,47 |
| 10-е сутки | 82,09±2,78 | 84,72±2,17 | 94,21±2,37* | 98,21±1,08** |
| 14-е сутки | 71,34±1,05 | 73,37±0,78 | 80,55±1,56* | 83,34±2,77** |
| 21-е сутки | 61,23±1,76 | 65,48±1,11 | 70,16±0,97* | 74,21±0,18** |

Таблица 3

Динамика разрывной нагрузки (Н) комплекса «протез-ткань» вдоль петельного столбика и петельного ряда ($M \pm m$)

| Сутки | Группа 1 (без введения в ткани АпОТ) | | Группа 2 (с введением в ткани АпОТ) | |
|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------|-------------------------------------|---------------|
| | петельный столбик | петельный ряд | петельный столбик | петельный ряд |
| Исходный показатель (до имплантации) | 45,5±0,58 | 56,5±1,75 | 45,5±0,58 | 56,5±1,75 |
| 3-и сутки | 47,23±1,75 | 58,92±1,01 | 49,07±2,63 | 60,41±1,04 |
| 7-е сутки | 49,81±0,32 | 59,04±1,12 | 52,34±1,15* | 65,79±1,48** |
| 10-е сутки | 54,67±1,25 | 64,74±1,72 | 64,85±1,63* | 74,02±2,35** |
| 14-е сутки | 57,41±1,75 | 70,47±0,34 | 70,27±2,21* | 80,21±1,57** |
| 21-е сутки | 65,17±1,43 | 75,33±1,45 | 78,21±1,19* | 86,41±0,14** |

При разрывной нагрузке в первой группе к концу эксперимента эластичность комплекса «протез-ткань брюшной стенки» вдоль петельного столбика уменьшалась на 34,07%, а вдоль петельного ряда на 32,2%, а во второй группе соответственно на 25,14% и 23,48% по сравнению с периодом протеза до имплантации. Эластичность брюшной стенки вдоль петельного столбика во второй группе превосходила показатели в первой группе на 3-и сутки эксперимента на 1,48%, на

7-е сутки – на 1,89%, на 10-е сутки – на 12,12%, на 14-е сутки – на 9,21% и на 21-е сутки на 8,93%, а вдоль петельного ряда соответственно на 4,26%, 1,08%, 13,48%, 9,97% и 8,73%. После введения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в зону имплантации легкого полипропиленового эндопротеза эластичность брюшной стенки к концу эксперимента повышается вдоль петельного столбика на 8,93%, а вдоль петельного ряда на

8,73%, в сравнении с условиями без введения АпОТ.

Эластичность брюшной стенки после имплантации легкого полипропиленового эндопротеза уменьшается как вдоль петельного столбика, так и вдоль петельного ряда. Ведение в зону имплантации протеза АпОТ позволяет на всех сроках эксперимента увеличить эластичность брюшной стенки и к концу эксперимента при стандартных нагрузках приблизить ее к показателям эндопротеза до его имплантации в брюшную стенку.

Динамика изменения прочности легкого полипропиленового эндопротеза «Эсфил» после имплантации в ткани брюшной стенки без и с введением АпОТ представлена в таблице 3.

При стандартной разрывной нагрузке в первой группе к концу эксперимента прочность комплекса «протез-ткань брюшной стенки» вдоль петельного столбика увеличилась на 19,67%, а вдоль петельного ряда на 18,83%, а во второй группе соответственно на 32,71% и 29,91% по сравнению с периодом протеза до имплантации. Прочность брюшной стенки вдоль петельного столбика во второй группе превосходила показатели в первой группе на 3-и сутки эксперимента на 1,84%, на 7-е сутки – на 2,53%, на 10-е сутки – на 10,18%, на 14-е сутки – на 12,86% и на 21-е сутки на 13,04%, а вдоль петельного ряда соответственно на 1,49%, 6,75%, 9,28%, 9,74% и 11,08%. После введения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в зону имплантации легкого полипропиленового эндопротеза к концу эксперимента прочность брюшной стенки увеличивается вдоль петельного столбика на 13,04%, а вдоль петельного ряда на 11,8% в сравнении с условиями без введения АпОТ.

Наибольшая прочность формирующегося комплекса «протез-ткань» после эндопротезирования «Эсфилом» была выявлена при введении в рану АпОТ как вдоль петельного столбика, так и вдоль петельного ряда.

При стандартной разрывной нагрузке прочность брюшной стенки после имплантации легкого полипропиленового протеза на всех сроках эксперимента превосходила его прочность до имплантации. Введение АпОТ в зону имплантации протеза позволило еще больше увеличить прочность брюшной стенки.

Таким образом, проведенное исследование показало, что введение АпОТ в зону имплантации легкого полипропиленового материала позволяет сохранить эластичность и увеличить прочность брюшной стенки. Разработанная технология стимуляции репаративных процессов в ткани брюшной стенки АпОТ при ее эндопротезировании, проста в техническом выполнении, экономически целесообразна, безопасна для реципиентов, так

как используются аутологические клетки крови, не вызывающие побочных эффектов при их введении. Проведенные исследования позволяют рекомендовать разработанный способ стимуляции репаративных процессов при герниопластике брюшной стенки для дальнейших клинических испытаний.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Ануров М.В., Туткова С.М., Эттингер А.П.* Сравнение результатов пластики грыжевого дефекта стандартными и легкими сетчатыми эндопротезами с одинаковым трикотажным переплетением // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2010. – Т. 150, № 10. – С. 433-439. [Anurov M.V., Titkova S.M., Ettinger A.P. Comparison of the results of hernia defect plasty with standard and light mesh endoprosthesis with the same knitted weave. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. 2010; 150(10): 433-439 (in Russ.)]
2. *Ачкасов Е.Е., Безуглов Э.Н., Ульянов А.А., Куршев В.В., Репетюк А.Д., Егорова О.Н.* Применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в клинической практике // Биомедицина. – 2013. – № 4. – С. 46-59. [Achkasov E.E., Bezuglov E.N., Ulyanov A.A., Kurshev V.V., Repetyuk A.D. Application platelet-rich plasma in clinical practice. Biomeditsina. 2013; (4): 46-59 (in Russ.)]
3. *Егиев В.Н., Чижов Д.В.* Первые результаты клинического применения «усиленных» полипропиленовых сеток при лечении грыж брюшной стенки // Московский хирургический журнал. – 2013. – Т. 31, № 3. – С. 39-41. [Egiyev V.N., Chizhov D.V. The first results of the clinical use of "reinforced" polypropylene meshes in the treatment of abdominal wall hernias. Moskovskiy khirurgicheskiy zhurnal. 2013; 31(3): 39-41 (in Russ.)].
4. *Жуковский В.А.* Полимерные эндопротезы для герниопластики: получение, свойства, возможности совершенствования // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2011. – Т. 170, № 2. – С. 82-87. [Zhukovskiy V.A. Polymeric endoprosthesis for hernioplasty: obtaining, properties, opportunities for improvement. Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova. 2011; 170(2): 82-87 (in Russ.)].
5. *Иванов П.Ю., Журавлев В.П., Макеев О.Г.* Применение богатой тромбоцитами плазмы для профилактики атрофии челюстей перед дентальной имплантацией // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2011. – Т. 33, № 1. – С. 76-78. [Ivanov P.U., Zhuravlev V.P., Makeev O.G. Use of platelet-rich plasma for prevention of atrophy of the jaw before dental implantation. Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki. 2011; 33(1): 76-78 (in Russ.)].

6. Иванов И.С., Лазаренко В.А., Иванов С.В., Горяинова Г.Н., Иванов А.В. Влияние экзогенных эмбриональных фибробластов на соотношение коллагена I и III типов в тканях парапротезной капсулы мышей // Цитология. – 2012. – Т. 54, № 10. – С. 783-789. [Ivanov I.S., Lazarenko V.A., Ivanov S.V., Goryainova G.N., Ivanov A.V. Influence of exogenous embryonic fibroblasts on collagen type I and type III ratio in the tissues of paraprosthetic capsule (experimental work). Tsitologiya. 2012; 54(10): 783-789 (in Russ.)]
7. Лазаренко В.А., Иванов С.В., Иванов И.С., Розберг Е.П., Цуканов А.В., Попова Л.П., Тарабрин Д.В., Обьедков Е.Г. Соотношение типов коллагена в прогнозировании послеоперационных вентральных грыж // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2017. – № 6. – С. 33-36. – DOI: 10.17116/hirurgia2017633-36. [Lazarenko V.A., Ivanov S.V., Ivanov I.S., Rosberg E.P., Tsukanov A.V., Popova L.P., Tarabrin D.V., Obyedkov E.G. Collagen types ratio in prediction of postoperative ventral hernias. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova. 2017; (6): 33-36 (in Russ.)].
8. Паршиков В.В., Миронов А.А., Аникина Е.А., Казанцев А.А., Заславская М.И., Алехин А.И. К вопросу о применении ультралегких титаносодержащих сетчатых эндопротезов для пластики брюшной стенки в условиях инфицирования (экспериментальное исследование) // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2016. – № 11. – С. 64-70. – DOI: 10.17116/hirurgia20161164-70. [Parshikov V.V., Mironov A.A., Anikina E.A., Kazantsev A.A., Zaslavskaya M.I., Alyokhin A.I. To the question about a possibility of use ultra-light titanium-containing mesh in abdominal wall repair in contaminated fields (experimental study). Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova. 2016; (11): 64-70 (in Russ.)]
9. Шестаков А.Л., Инаков А.Г., Цховребов А.Т. Оценка эффективности герниопластики у больных с грыжами передней брюшной стенки с помощью опросника SF-36 // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2017. – Т. 12, № 3. – С. 50-53. [Shestakov A.L., Inakov A.G., Ckhovrebov A.T. Estimation of the effectiveness of hernioplasty in patients with hernias of the anterior abdominal wall using the SF-36. Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova. 2017; 12(3): 50-53 (in Russ.)]
10. Lintin L.A., Kingsnorth A.N. Mechanical failure of a lightweight polypropylene mesh // Hernia. – 2014. – Vol. 18, N 1. – P. 131-133. – DOI: 10.1007/s10029-012-0959-5.
11. Petro C.C., Nahabet E.H., Criss C.N., Orenstein S.B., von Recum H.A., Novitsky Y.W., Rosen M.J. Central failures of lightweight monofilament polyester mesh causing hernia recurrence: a cautionary note // Hernia. – 2015. – Vol. 19, N 1. – P. 155-159. – DOI: 10.1007/s10029-014-1237-5.
12. Zuvella M., Galun D., Djurić-Stefanović A., Palibrk I., Petrović M., Milićević M. Central rupture and bulging of low-weight polypropylene mesh following recurrent incisional sublay hernioplasty // Hernia. – 2014. – Vol. 18, N 1. – P. 135-140. – DOI: 10.1007/s10029-013-1197-1.

Поступила в редакцию 28.09.2018

Подписана в печать 20.12.2018

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ КРОВООСТАНАВЛИВАЮЩЕГО ЭФФЕКТА
3% ГЕЛЯ КАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ**© *Бежин А.И.¹, Солдатова Д.С.¹, Литвиненко И.В.¹, Горпинич А.Б.²*

¹Кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии им. профессора А. Д. Мясникова Курского государственного медицинского университета, Курск; ²кафедра общей хирургии и анестезиологии Орловского государственного университета имени И.С. Тургенева, Орел
E-mail: dascha22118@mail.ru

Статья посвящена доказательной базе наличия кровоостанавливающей активности 3% геля карбоксиметилцеллюлозы. Механизм действия основан на взаимодействии коллоидов: поглощении гидрофильными группами карбоксиметилцеллюлозы жидкой части крови – плазмы, с одной стороны; с другой, гель представляет собой матрицу, которая задерживает форменные элементы крови, формируя решетку для образования тромбоцитарного сгустка. Это подтверждают полученные результаты экспериментов *in vivo* и *in vitro*: препарат укорачивал время свертываемости крови на 36% (109,15 с.) при травме печени и на 27% (89,85 с.) при травме селезенки ($p < 0,05$); уменьшал величину кровопотери на 14% (67 мг) при травме печени и на 16% (65,8 мг) при травме селезенки ($p < 0,05$). Это открывает новые горизонты применения данного импланта как препарата комбинированного действия, обладающего как гемостатическим, так и противоспаечным действием при parenchymal кровотечениях.

Ключевые слова: местные гемостатики, гемостаз, гель карбоксиметилцеллюлозы 3%, мезогель, parenchymal кровотечение, комбинированные препараты.

**EXPERIMENTAL JUSTIFICATION OF THE HEMOSTATIC EFFECT
OF CARBOXYMETHYLCELLULOSE 3% GEL***Bezhin A.I.¹, Soldatova D.S.¹, Lytvynenko I.V.¹, Gorpnich A.B.²*

¹Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy named after Professor A. D. Myasnikov of Kursk State Medical University, Kursk;

²Department of General Surgery and Anesthesiology of I.S. Turgenev Orel State University, Orel

The article is devoted to investigating the possible hemostatic activity of carboxymethylcellulose 3% gel. The mechanism of action is based on the interaction of colloids: the hydrophilic groups of carboxymethylcellulose absorb the liquid part of blood – plasma and, on the other hand, the gel is a matrix that retains the blood cells, forming a lattice for developing a platelet clot. This fact was confirmed by the results of experiments *in vivo* and *in vitro*: the drug reduced the clotting time by 36% (109.15 s.) in case of liver injury and by 27% (89.85 s.) in case of spleen injury ($p < 0.05$); it reduced blood loss by 14% (67 mg.) on the model of liver injury and 16% (65.8 mg) on the model of spleen injury ($p < 0.05$). This opens up new horizons for using this implant in cases of parenchymal bleeding as a drug with combined action: it has both hemostatic and anti-adhesive effects.

Keywords: local haemostatics, hemostasis, carboxymethylcellulose 3% gel, mesogel, parenchymal hemorrhage, combined drugs.

Актуальной проблемой современной хирургии являются разработка и изучение препаратов местного (аппликационного) действия при операциях на parenchymal органах. Это связано с высокой хирургической активностью и частотой патологии данных органов. Так, травма печени занимает 17-26% [4, 14] от общего числа закрытых повреждений брюшной полости, селезенки – 15-20% [15]; органическая патология: наличие кистозных образований, желчнокаменная болезнь [5]; опухолевые процессы печени [6, 18]. Все хирургические манипуляции на parenchymal органах являются весьма опасными, из-за развития кровотечения. Несмотря на внушительный арсенал методов гемостаза, все большее внимание и предпочтение хирурги отдают местным кровоостанавливающим препаратам: из-за прицельного действия, отсутствия множества побочных эф-

фектов, простоты применения и, что немало важно, эффективности [11]. Однако с течением времени и научного прогресса требования к таким препаратам растут, и наличие однонаправленного действия уже не является достаточным. Именно поэтому настает время комбинированных препаратов, обладающих комплексом действий для решения сразу несколько задач. Так, при операциях на parenchymal органах мало просто достичь устойчивого гемостаза, необходимо предупредить развитие спаечного процесса в брюшной полости, после применения данных материалов. Гель карбоксиметилцеллюлозы 3% давно зарекомендовал себя как эффективное противоспаечное средство [1, 2, 3, 7, 8, 9, 10, 11, 16]. Однако в литературе отсутствуют данные о кровоостанавливающих свойствах этого препарата, что значительно расширило бы границы его применения.

Таким образом, целью нашего исследования явилось экспериментальное обоснование кровоостанавливающего эффекта 3% геля карбоксиметилцеллюлозы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалами для исследований были выбраны следующие средства: опытный образец – гель противоспаечный рассасывающийся «Мезогель» стандартной рецептуры 3% карбоксиметилцеллюлозы, производство ООО «Линтекс», г. Санкт-Петербург; сравнительные образцы – губка гемостатическая «КМЦ» (ООО «Линтекс», г. Санкт-Петербург) выбрана для сравнения твердой агрегатной формы действующего вещества; губка гемостатическая коллагеновая ООО «Белкозин» г. Луга, один из самых применяемых препаратов в Российской Федерации, и гемостатическая губка, зарубежного производства «Тахокомб» Австрия – лидер на европейском рынке.

Исследование включало эксперименты *in vitro* и *in vivo*.

Обоснование кровоостанавливающего эффекта в эксперименте *in vitro* производили с помощью методики определения гематокрита и времени конца свертывания крови, с использованием нативной крови 70 здоровых доноров мужского пола, в возрасте от 18 до 20 лет.

С письменного согласия, соблюдая правила асептики и антисептики, донору пунктировали вену в локтевой области, после чего производили забор 3 мл крови. Затем к 1 мл донорской крови, помещенной в центрифужную пробирку с градуированной шкалой, добавляли 0,1 мл геля карбоксиметилцеллюлозы 3% из расчета 1/10, в другой

группе – такое же количество физиологического раствора. Контролем служила пробирка, содержащая только донорскую кровь. Вычисление гематокрита производили в трех группах: гематокрит чистой крови, крови донора и геля карбоксиметилцеллюлозы 3%, крови донора с добавлением физиологического раствора. Все пробирки помещали в центрифугу на 30 минут при 3000 оборотов в минуту, после чего величину гематокрита определяли по градуированной шкале и выражали в процентах.

Для метода определения конца времени свертываемости в кювету электрокоагулографа Н-334 добавляли 1 мл донорской крови, что служило группой контроля, и исследуемые вещества – гемостатическая губка «КМЦ» размером 1x1x1 мм в сравнительных группах. В третьем опыте добавляли гель карбоксиметилцеллюлозы 3% объемом 0,1 мл. Были взяты минимальные размеры исследуемых веществ, что бы исключить влияние на свертывание крови наличия инородных веществ большой площади, что само по себе способствует более высокой агрегации тромбоцитов на дополнительной поверхности. Затем проводили регистрацию электрокоагулограмм, рассчитывали время конца свертывания крови. Вычисляли:

1) начало свертывания T_1 – от начала исследования до первого импульса с уменьшенной амплитудой по формуле:

$$T_1 = T_0 + T_{ав}$$

где T_0 – время, прошедшее с момента взятия крови до начала записи; $T_{ав}$ – время от начала записи до первого импульса с уменьшенной амплитудой (до точки В рис. 1); T_1 – время от начала свертывания до появления первых нитей фибрина.

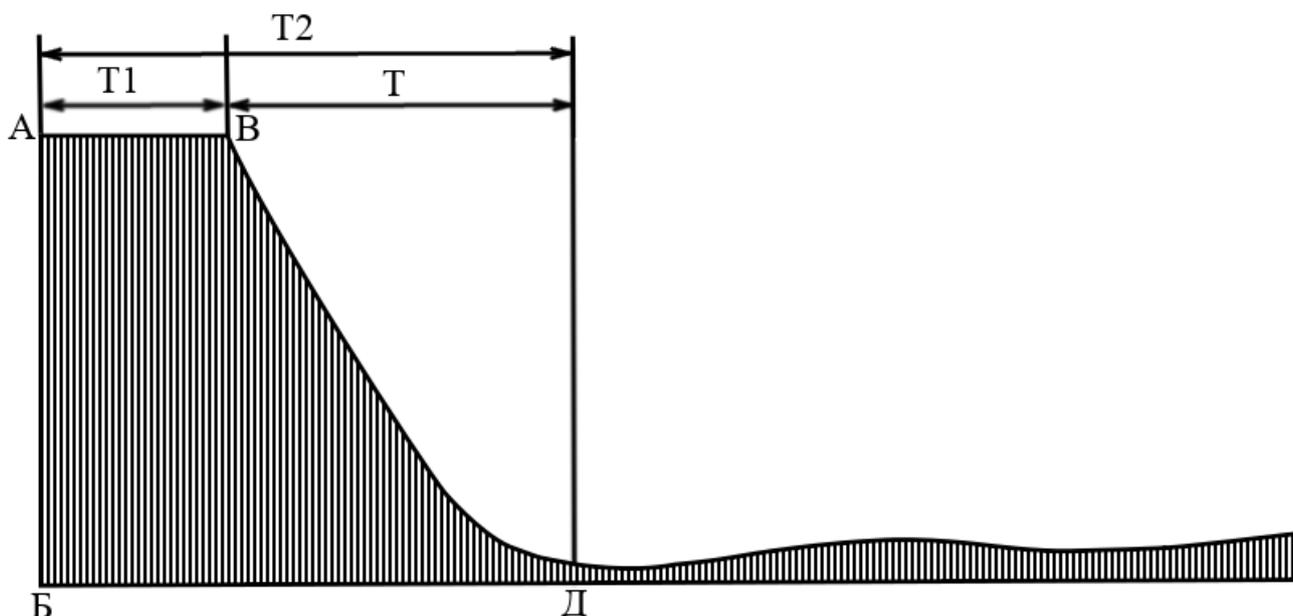


Рис. 1. Схема расчета времени начала и конца свертывания (объяснение в тексте).

2) конец свертывания T2 – от начала исследования до первого импульса с минимальной амплитудой по формуле:

$$T2 = T_0 + T_{ад},$$

где T_{ад} – время от начала записи до первого импульса с минимальной амплитудой (до точки Д рис. 1); T₂ – время от начала исследования до первого импульса с минимальной амплитудой (расстояние между точками Б и Д рис. 1).

Оценку гемостатических свойств материалов проводили по предложенному на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии коагуляционному индексу (КИ) (патент РФ № 2352940) начала свертывания (КИ T1), который представляет отношение времени начала свертывания крови в опытном исследовании ко времени начала свертывания крови в контрольном опыте, и конца свертывания (КИ T2) – отношение времени конца свертывания крови в опытном исследовании ко времени конца свертывания крови в контрольном опыте. Указанные индексы выражались в процентах и вычислялись по приведенным формулам.

$$КИ T1 = \frac{T1(м) \times 100}{T1(к)}$$

где T1 (м) – время начала свертывания исследуемого материала в секундах, T1 (к) – время начала свертывания в контроле в секундах.

$$КИ T2 = \frac{T2(м) \times 100}{T2(к)}$$

где T2 (м) – время конца свертывания исследуемого материала в секундах, T2 (к) – время конца свертывания в контроле в секундах.

Минимальные показатели КИ T2 свидетельствуют о высокой гемостатической активности исследуемых материалов [12].

Все данные были обработаны статистически с вычислением средней величины, ошибки средней и достоверность результата, определяемого с помощью критерия Стьюдента [17].

Для подтверждения наличия кровоостанавливающего эффекта *in vivo* были выполнены методики определения времени остановки кровотечения и величины кровопотери.

В качестве лабораторных животных в эксперименте *in vivo* использовали крыс линии Вистар. Для стандартизации брали только особей мужского пола, массой 185-250 г, находящихся в стандартных условиях вивария (режим кормления и условия пребывания). Распределение животных было следующим: контрольная группа – без использования гемостатических средств; опытная группа с применением геля карбоксиметилцеллюлозы 3%, в двух температурных режимах (24°C и 36°C); и 4 группы сравнения – с использованием губки гемостатической «Белкозин» (са-

мый распространенный и доступный по ценовой политике препарат в России), марлевой салфетки, которая является неотъемлемым материалом для остановки кровотечения во время любой открытой операции, «КМЦ» – губка гемостатическая из карбоксиметилцеллюлозы, использовали для сравнения кровоостанавливающих свойств действующего вещества в разных агрегационных состояниях; и зарубежного разрекламированного препарата – «Тахокомб». В каждой группе было по 20 животных. Всего использовали 140 крыс.

В остром опыте под масочным изофлюрановым наркозом крысам выполняли срединную лапаротомию. Под левую долю печени подкладывали марлевую салфетку с заведомо известной массой и ограничивали пропитывание последней жидкостью, продуцируемой брюшиной, с помощью полиэтиленовой пленки. Затем моделировали рану печени: отсекали край левой доли стандартным способом: для этого прикладывали трафарет в виде угольника, длина ребер последнего была равна 1 см, высота раны составляла 3 мм. После этого на кровоточащую область раны наносили исследуемые материалы: 1 мл геля карбоксиметилцеллюлозы 3%, губку гемостатическую «Белкозин», «КМЦ», пластину «Тахокомб» и марлевую салфетку площадью 1 см². Данные размеры рассчитаны в соответствии с площадью раневой поверхности. Группой контроля служила эта же методика без применения местных кровоостанавливающих средств. После моделирования раны включали секундомер и останавливали его после полного прекращения кровотечения: отсутствия выделения крови или истечения ее из подопытных образцов. Таким образом, регистрировали время остановки кровотечения. Величину кровопотери определяли как разницу в весе марлевой салфетки до эксперимента и после его окончания (пропитывания кровью) и вычисляли по формуле:

$$m = m_2 - m_1,$$

где m₂ – масса салфетки после полного гемостаза (кровь, изливающаяся из раны, впитывалась в салфетку); m₁ – масса салфетки до эксперимента; m – величина кровопотери.

Полученные данные были обработаны статистически с вычислением средней величины, ошибки средней и достоверности различий (существенным считали, если последний показатель – p был меньше или равен 0,05). Достоверность различий оценивали методом вычисления доверительного интервала [17].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты исследований определения величины гематокрита свидетельствуют

о том, что гель карбоксиметилцеллюлозы 3% обладает кровоостанавливающей активностью, достоверно уменьшая объем плазмы на 51% (0,31 мл). Во всех случаях при добавлении препарата величина гематокрита увеличилась за счет абсорбции составляющим компонентом – карбоксиметилцеллюлозой жидкой части крови – плазмы. В 40% (28 человек) случаев объем плазмы уменьшился на 0,3 мл; в 25% (18 человек) – на 0,35 мл; в 13% (9 человек) – на 0,4 мл и в 22% (15 человек) – на 0,25 мл, ($p < 0,05$).

Распределение слоев после центрифугирования при добавлении геля карбоксиметилцеллюлозы 3% было иным, чем в контрольной пробирке (рис. 2А и 2Б).

В последней отмечалась классическая картина: нижний уровень составлял слой форменных элементов крови, верхний – плазма со стандартным соотношением 1 к 4. Тогда как в опытной пробирке нижний уровень также занимали форменные элементы крови, средней гель карбоксиметилцеллюлозы 3% с адсорбированной частью плазмы, верхний слой – оставшаяся часть плазмы (распределение обусловлено удельным весом компонентов).

Для верификации данной методики выполняли добавление физиологического раствора к нативной крови, в объеме 0,1 мл. Это, напротив, привело к увеличению объема плазмы соответственно добавленной величине (на 17%) во всех случаях (так как плотность физиологического раствора идентична плотности плазмы крови) ($p < 0,05$).

Полученные нами данные нашли подтверждение при анализе коагулограмм. Нами было

установлено, что при использовании исследуемых материалов (геля карбоксиметилцеллюлозы 3% и губки гемостатической «КМЦ») укорачивалось время начала и конца свертывания крови во всех случаях.

Во всех случаях при применении препаратов по окончании опыта образовывался кровяной сгусток. Однако свертывающая активность в каждой группе была разной.

Максимальной кровоостанавливающей активностью обладает губка гемостатическая «КМЦ» ($p < 0,05$), применение которой способствовало снижению времени свертывания крови относительно контрольных исследований: уменьшение КИ Т1 происходило на 50% ($49,34 \pm 1,8$) и КИ Т2 – на 53% ($46,57 \pm 2,2$). Кровоостанавливающая активность геля карбоксиметилцеллюлозы 3% оказалась ниже: уменьшение КИ Т1 отмечалось на 27% ($72,53 \pm 3,4$) и КИ Т2 – на 37% ($62,87 \pm 2,9$) ($p < 0,05$ относительно контроля).

Таким образом, по выполнению эксперимента *in vitro* сделан вывод о том, что гель карбоксиметилцеллюлозы 3% достоверно обладает кровоостанавливающими свойствами. Данный эффект основан на сорбции молекулами карбоксиметилцеллюлозы жидкой части крови – плазмы с одной стороны и формировании матрицы – решетки, задерживающей форменные элементы крови, в частности тромбоциты, создавая условия для формирования тромбоцитарного сгустка. Однако данные свойства оказались ниже, чем у «твердого» аналога «КМЦ», что связано с агрегационным состоянием последнего.

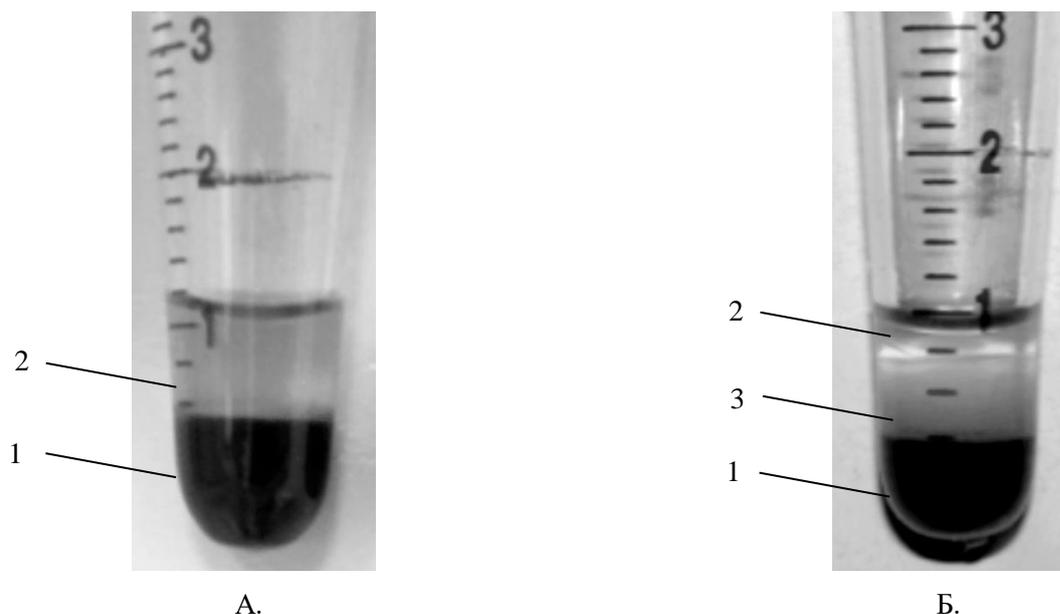


Рис. 2. Контрольная пробирка (А), содержащая кровь, и опытная пробирка (Б), содержащая кровь и гель карбоксиметилцеллюлозы 3%.

Примечание: 1 – слой форменных элементов; 2 – плазма; 3 – гель карбоксиметилцеллюлозы 3%.

С целью дальнейшей верификации полученных данных выполнены серии экспериментов *in vivo*, в условия реального кровотечения.

Анализ полученных данных подтвердил ранее выявленные результаты: гель карбоксиметилцеллюлозы 3% обладает кровоостанавливающей активностью, укорачивая время остановки кровотечения на 36% (109,15 с) при травме печени и на 27% (89,85 с) при травме селезенки, относительно контроля и марлевой салфетки. Последний образец снижал показатель при травме печени лишь на 22% (66,83 с) и на 24% (78,47 с) при травме селезенки. Однако применение гемостатической губки «Белкозин» оказалось более эффективным – в данном случае снижение показателя составило 55% (165 с) при травме печени и 52% (169,15 с) при травме селезенки. Препараты «КМЦ» и «Тахокомб» оказались наиболее эффективными – укорочение времени кровотечения при травме печени составило 69% (208,93 с) и 70% (212,04 с) соответственно: при травме селезенки – 67% (218,97 с) и 68% (222,06 с) (рис. 3).

При определении величины кровопотери в сравнительном аспекте выявлено, что гель карбоксиметилцеллюлозы 3% и в данном случае обладает кровоостанавливающими свойствами, уменьшая данный показатель на 14% (67 мг) при травме печени и на 16% (65,8 мг) при травме селезенки ($p < 0,05$). Но сорбционная способность марлевой салфетки оказалась выше, снижение показателей после применения данного образца составило 21% (103,3 мг) при травме печени и 17% (69 мг) при

травме селезенки. Сравнительные образцы также были более эффективными: снижение кровопотери при травме печени с использованием «КМЦ» произошло на 67% (279,1 мг); «Белкозина» – на 51% (210,6 мг), «Тахокомба» – на 77% (367,9 мг): при травме селезенки губка «КМЦ» снижала кровопотерю на 67% (317,2 мг), «Белкозин» – на 51% (210,6 мг) и «Тахокомб» – на 77% (317,2 мг) (рис. 4).

Для исключения кровоостанавливающего эффекта геля карбоксиметилцеллюлозы 3% только за счет охлаждающего вазоконстрикторного действия имплант был помещен на 30 минут в термостат при температуре 36°C (изменения химических и агрегационных свойств в данном температурном диапазоне не происходит согласно инструкции). Таким образом, выполнено исследование влияния температуры препарата на время остановки кровотечения и величину кровопотери. По результатам эксперимента выявлено, что препарат температуры тела (36°C) не только сохранял кровоостанавливающее действие, но и вопреки ожидаемым результатам (увеличения кровопотери и длительности кровотечения за счет вазодилатации), оказался более эффективным, укорачивая время остановки кровотечения при травме печени на 38% (114,69 с), при травме селезенки на 28% (90,07 с). Этот эффект был подтвержден и в опыте по определению кровопотери: при травме печени снижение показателя происходило на 15% (71,48 мг) и при травме селезенки – на 17% (70,49 мг).

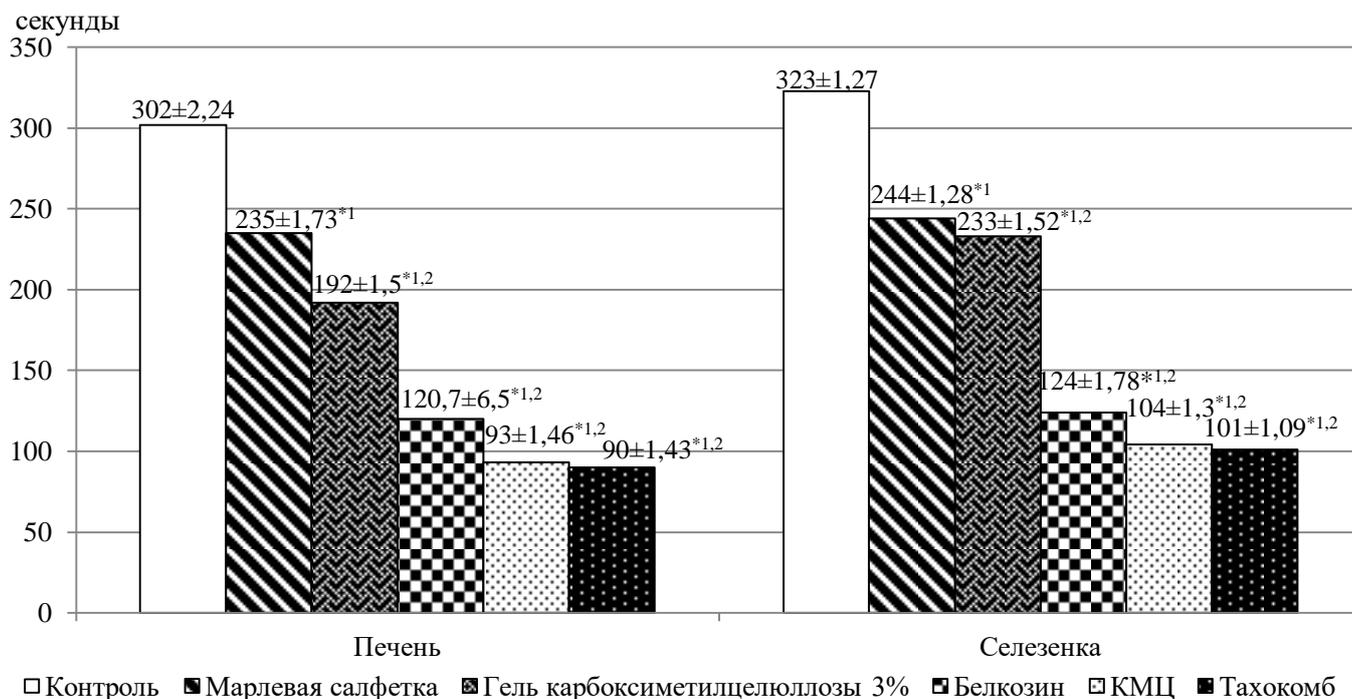


Рис. 3. Средние показатели времени остановки кровотечения в секундах в опытах *in vivo* ($M \pm m$).

Примечание: * – достоверные отличия относительно контрольных групп (цифра возле звездочки означает соответствующую группу сравнения: 1 – контроль, 2 – марлевая салфетка) с вероятностью 95% при сравнении доверительных интервалов.

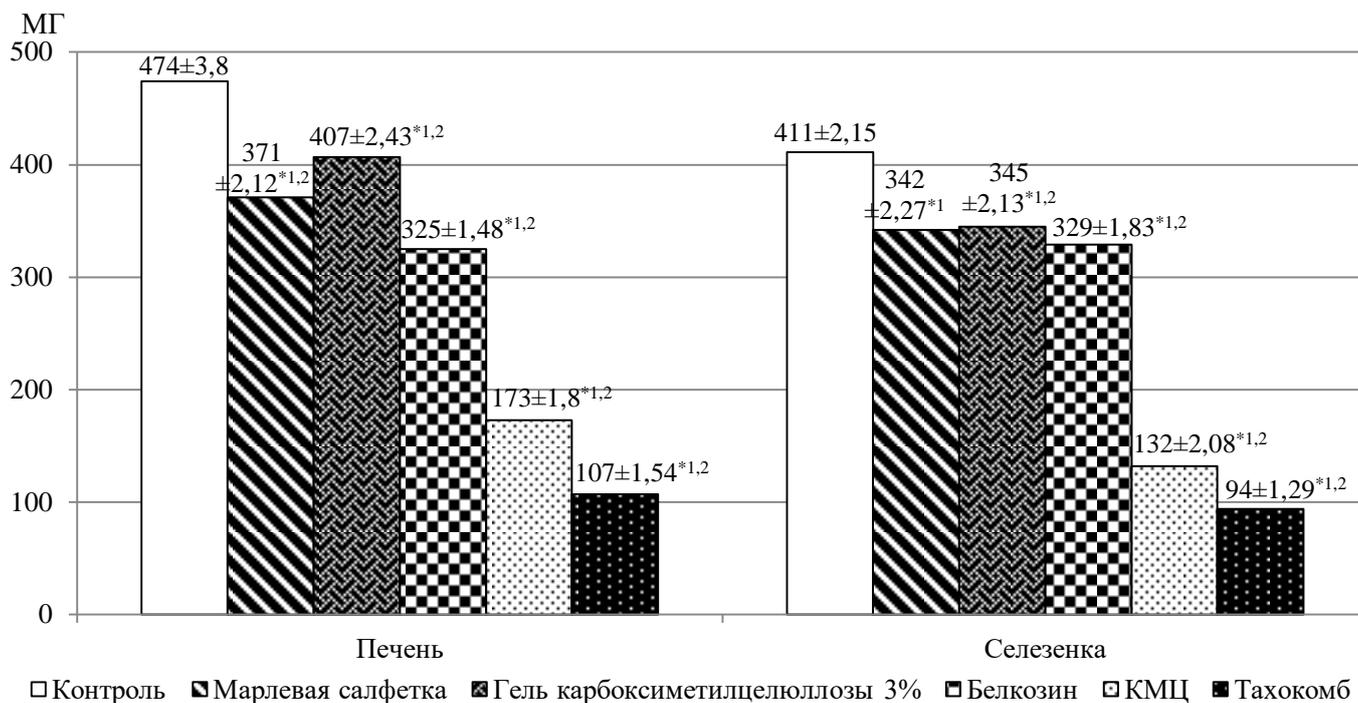


Рис. 4. Средние показатели величины кровопотери в миллиграммах в опытах in vivo (M±m).

Примечание: * – достоверные отличия относительно контрольных групп (цифра возле звездочки означает соответствующую группу сравнения: 1 – контроль, 2 – марлевая салфетка) с вероятностью 95% при сравнении доверительных интервалов.

По результатам проделанной работы можно сделать следующие выводы.

Гель карбоксиметилцеллюлозы 3% достоверно обладает кровоостанавливающими свойствами, подтвержденными как в экспериментах in vitro, уменьшая объем плазмы на 51% (0,31 мл, $p < 0,05$), КИ Т1 на 25,66% (74,34±5,8), КИ Т2 на 32,04% (67,96±11,8) ($p < 0,05$), так и in vivo, укорачивая время остановки кровотечения на 36% (109,15 с) при травме печени и на 27% (89,85 с) при травме селезенки ($p < 0,05$); уменьшая величину кровопотери на 14% (67 мг) при травме печени и на 16% (65,8 мг) при травме селезенки ($p < 0,05$), по сравнению с контролем и являясь более эффективным гемостатическим агентом, чем марлевая салфетка. Однако гемостатические губки «Белкозин», «КМЦ» и «Тахокомб» оказались эффективнее во всех случаях: укорочение времени остановки кровотечения составило при травме печени соответственно: 55% (165 с), 69% (208,93 с) и 70% (212,04 с); при травме селезенки – 52% (169,15 с), 67% (218,97 с) и 68% (222,06 с).

Механизм действия основан на взаимодействии коллоидов: поглощения гидрофильными группами карбоксиметилцеллюлозы жидкой части крови – плазмы, с одной стороны; с другой – гель представляет собой матрицу, которая задерживает форменные элементы крови, формируя решетку для образования тромбоцитарного сгустка.

Кровоостанавливающий эффект геля карбоксиметилцеллюлозы 3% достоверно (относительно

контроля) не связан с его охлаждающим действием на рану: препарат при 36°C укорачивал время остановки кровотечения при травме печени на 38% (114,69 с), при травме селезенки – на 28% (90,07 с), а также уменьшал величину кровопотери при травме печени на 15% (71,48 мг) и при травме селезенки на 17% (70,49 мг).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Акрамов Э. Х., Ручкина К. В. Профилактика ранней острой кишечной непроходимости при деструктивных формах червеобразного отростка // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2014. – № 2. – С. 40-47. [Akramov E.H., Ruchkina K.V. Prophylaxis of the early acute intestinal obstruction at destructive forms of vermicular appendix. Journal of Siberian Medical Sciences. 2014; (2): 40-47 (in Russ.)].
2. Алмабаев Ы.А., Фахрадиев И.Р., Асанова Б.М. Биоэлектрическая стимуляция мышц передней брюшной стенки в профилактике спаечной болезни в эксперименте // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2015. – № 3. – С. 31-33. [Almabaev Y.A., Fahradiyev I.R., Asanov B.M. Bioelectric muscle stimulation of the anterior abdominal wall to prevent disease in the experiment. Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta. 2015; (3): 31-33 (in Russ.)].

3. *Атькова Е.Л., Роот А.О.* Медикаментозные методы профилактики зарращения соустья после эндоназальной дакриоцисториностомии // Вестник офтальмологии. – 2015. – Т. 131, № 5. – С. 68-73. – DOI: 10.17116/oftalma2015131568-73. [At'kova E.L., Root A.O. Therapeutic methods of scar prevention at the site of endonasal dacryocystorhinostomy. Vestnik oftal'mologii. 2015; 131(5): 68-73 (in Russ.)].
4. *Бородин О.Ю., Семичев Е.В., Байков А.Н., Бушланов П.С., Геренг Е.А., Кошевец Е.С., Алейник А.Н.* Экспериментально-лучевое исследование селезенки после резекции и гемостаза «неравновесной плазмой» // Сибирский научный медицинский журнал. – 2015. – Т. 35, № 3. – С. 9-13. [Borodin O.Yu., Semichev E.V., Baykov A.N., Bushlanov P.S., Gereng E.A., Koshevets E.S., Aleynik A.N. Experimental radiological investigation of spleen after resection and hemostasis by "non-equilibrium" plasma. Sibirskiy nauchnyu meditsinskiy zhurnal. 2015; 35(3): 9-13 (in Russ.)].
5. *Глушков Н.И., Скородумов А.В., Сафин М.Г., Андрусенко А.В., Кветный М.Б., Перцев А.В., Аминов Д.Х.* Опыт малоинвазивного хирургического лечения желчнокаменной болезни // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2016. – Т. 8, № 1. – С. 92-93. [Glushkov N.I., Skorodumov A.V., Safin M.G., Andrusenko A.V., Kvetnyi M.B., Pertsev A.V., Aminov D.Kh. Experience of minimally invasive surgical treatment of gallstone disease. Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova. 2016; 8(1): 92-93 (in Russ.)].
6. *Горчаков С.В., Правосудов И.В., Васильев С.В., Олейник В.В., Оношко М.В., Попов Д.Е.* Мультидисциплинарный подход в лечении больных колоректальным раком с метастазами в печень – взгляд онколога сегодня // Поволжский онкологический вестник. – 2015. – № 4. – С. 70-78. [Gorchakov S.V., Pravosudov I.V., Vasilev S.V., Oleynik V.V., Onoshko M.V., Popov D.E. A multidisciplinary approach in the treatment of patients with colorectal cancer with liver metastases – opinion oncologist today. Povolzhskiy onkologicheskiy vestnik. 2015; (4): 70-78 (in Russ.)].
7. *Гуменюк С.Е., Григорьев А.Г., Губиш А.В., Батчаева Р.А., Сторожук П.Г.* Фармакологическая коррекция формирования соединительной ткани при аллопластике в эксперименте // Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. – Т. 154, № 5. – С. 47-51. [Gumenyuk S.E., Grigoriev A.G., Gubish A.V., Batchaeva R.A., Storozhuk P.G. Pharmacological correction of formation of connective tissue with mesh hernia repair in experiment. Kubanskiy nauchnyu meditsinskiy vestnik. 2015; 154(5): 47-51 (in Russ.)].
8. *Дьяконова Е.Ю., Поддубный И.В., Бекин А.С.* Спаечная кишечная непроходимость как одна из причин неотложных состояний у детей // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Т. 12, № 3. – С. 315-319. – DOI: 10.15690/pf.v12i3.1357. [Dyakonova E.Y., Poddubnyi I.V., Bekin A.S. Adhesive intestinal obstruction as one of the causes of emergency conditiond in children. Pediatricheskaya farmakologiya. 2015; 12(3): 315-319 (in Russ.)].
9. *Кира Е.Ф., Левчук А.Л., Вязьмина К.Ю.* Применение противоспаечных барьеров при миомэктомии у женщин репродуктивного возраста. // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2009. – Т. 4, № 2. – С. 50-52. [Kira E.F., Levchuk A.L., Vyazmina K.Ya. Application of anti-commissural barriers during myomectomy in females of reproductive age. Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova. 2009; 4(2): 50-52 (in Russ.)].
10. *Кондратович Л.М.* Основы понимания формирования спаечного процесса в брюшной полости. Интраоперационная профилактика противоспаечными барьерными препаратами (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. – 2014. – Т. 21, № 3. – С. 169-173. – DOI: 10.12737/5929. [Kondratovich L.M. The basics for comprehension of adhesive process formation in abdominal cavity. perioperative prevention by means of anti-adhesive drugs (review of literature). Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2014; 21(3): 169-173 (in Russ.)].
11. *Лунатов В.А., Еришов М.П., Сотников К.А., Ушанов А.А., Новикова Н.В., Константинова Ю.Е.* Современные тенденции применения локальных аппликационных кровоостанавливающих средств // Научный электронный журнал "INNOVA". – 2016. – Т. 3, № 2. – С. 64-69. – DOI: 10.21626/innova/2016.2/07. [Lipatov V.A., Ershov M.P., Sotnikov K.A., Ushanov A.A., Novikova N.V., Konstantinova Yu.E. The modern trends of using local applicational blood reestablishing instruments of surgery of abdominal organs. Nauchnyy elektronnyy zhurnal "INNOVA". 2016; 3(2): 64-69 (in Russ.)].
12. Пат. 2352940 РФ, G01N33/49. Способ сравнительной оценки тромборезистентных свойств хирургических шовных материалов / А.А. Нетьяга, А.Н. Майстренко, А.И. Бежин, В.А. Липатов, Г.М. Чижиков, В.С. Белоус, М.С. Гомон, Е.А. Бобровская (Россия). – № 2007123839/15; Заявлено 25.06. 2007; Опубл. 20.04. 2009, Бюл. № 11. [Patent No. 2352940 of the Russian Federation, G01N33/49. Method for comparative assessment of thrombo-resistant properties of surgical suture materials / A.A. Netyaga, A.N. Maystrenko, A.I. Bezhin, V.A. Lipatov, G.M. Chizhikov, V.S. Belous, M.S. Gomon, E.A. Bobrovskaya (Russia). – No. 2007123839/15; Stated 25.06. 2007; Publ. 20.04. 2009, Byul. № 11 (in Russ.)].
13. *Самарцев В.А., Кузнецова М.В., Гаврилов В.А., Кузнецова М.П., Паршаков А.А.* Противоспаечные барьеры в абдоминальной хирургии: современное состояние проблемы // Пермский медицинский журнал. – 2017. – Т. 34, № 2. – С. 87-93. [Samarцев V.A., Kuznetsova M.V., Gavrilov V.A., Kuznetsova M.P., Parshakov A.A. Anticommissural barriers in abdominal surgery: up-to-date state of problem. Permskiy meditsinskiy zhurnal. 2017; 34(2): 87-93 (in Russ.)].

14. Семичев Е.В., Байков А.Н., Шевцова Н.М., Бушланов П.С., Геренг Е.А., Алейник А.Н. Морфофункциональные изменения селезенки после гемостаза неравновесной плазмой // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2015. – Т. 70, № 5. – С. 592-598. – DOI: 10.15690/vramn.v70.i5.1447. [Semichev E.V., Baikov A.N., Shevtsova N.M., Bushlanov P.S., Gereng E.A., Aleinik A.N. Morphofunctional changes of spleen after hemostasis by nonequilibrium plasma. Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk. 2015; 70(5): 592-598 (in Russ.)].
15. Спиридонов А.А. Опыт применения отечественного гемостатического препарата при травме печени у детей // Практическая медицина. – 2017. – Т. 105, № 4. – С. 78-80. [Spiridonov A.A. Using a hemostatic medication of Russian production for liver trauma in children. Prakticheskaya meditsina. 2017; 105(4): 78-80 (in Russ.)].
16. Суковатых Б.С., Мясников А.Д., Бежин А.И., Лазаренко В.А., Липатов В.А., Дубonos А.А., Жуковский В.А., Вербицкий Д.А. Эффективность антиспаечного средства с барьерным действием «Мезогель» после рассечения спаек у пациентов с острой спаечной кишечной непроходимостью. // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2008. – Т. 5, № 167. – С. 29-32. [Sukovatykh B.S., Myasnikov A.D., Bezhin A.I., Lazarenko V.A., Lipatov V.A., Dubonos A.A., Zhukovsky V.A., Verbitsky D.A. The efficiency of antiadhesive means with "Mezogel" having a barrier effect after dissection of the adhesions in patients with acute adhesive intestinal obstruction. Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova. 2008; 5(167): 29-32 (in Russ.)].
17. Федеральная служба государственной статистики [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.gks.ru/>, свободный (21.11.2018). [Federal State Statistics Service [Electronic resource]. – Access mode: <http://www.gks.ru/>, free (11/21/2018) (in Russ.)].
18. Шаврина Ю.А. Клинический случай лечения пациента с метастатическими неоперабельными опухолями печени с использованием радиочастотной абляции в сочетании с регионарной химиотерапией и химиоэмболизацией // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98, № 3. – С. 446-448. – DOI: 10.17750/KMJ2017-446. [Shavrina Yu.A. A clinical case of the treatment of a patient with metastatic inoperable liver cancers with the use of radiofrequency ablation combined with regional chemotherapy and chemoembolization. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal. 2017; 98(3): 446-448. – DOI: 10.17750/KMJ2017-446 (in Russ.)].

Поступила в редакцию 28.09.2018

Подписана в печать 20.12.2018

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

© Курлаев П.П.¹, Гриценко В.А.², Белозерцева Ю.П.¹

¹Кафедра общей хирургии Оренбургского государственного медицинского университета, Оренбург;

²лаборатория клеточного симбиоза Института клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук, Оренбург

E-mail: yag59@mail.ru

В обзоре рассматривается проблема выбора эффективного антибиотика для стартовой и целенаправленной противомикробной терапии гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы. Показано, что эмпирическая антибактериальная терапия должна проводиться с учетом предшествующего лечения, клинических данных, существующих клинических, национальных и международных рекомендаций, а также опираясь на данные локального бактериологического мониторинга и принимая во внимание возможность влияния антибиотиков (стимулирование/угнетение) на способность микроорганизмов образовывать биопленки и персистировать в организме. Обосновано определять чувствительность к антибиотикам 10 выделенных чистых культур микроорганизмов одного вида и отдавать предпочтение антибиотику, к которому восприимчивы все выделенные клоны этого вида бактерий. Использование антибиотика, подобранного по предложенной методике, позволяет санировать очаг гнойного воспаления в короткие сроки и уменьшить число высоких ампутаций в 2 раза.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, гнойно-некротические осложнения, выбор антибиотика.

ANTIBACTERIAL THERAPY OF PURULENT-NECROTIC COMPLICATIONS OF DIABETIC FOOT SYNDROME

Kurlaev P.P.¹, Gritsenko V.A.², Belozertseva Yu.P.¹

¹Department of General Surgery of Orenburg State Medical University, Orenburg; ²Laboratory of Cell Symbiosis of Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis of Ural Branch of Russian Academy of Sciences, Orenburg

The review considers the problem of choosing an effective antibiotic for starting and purposeful antimicrobial therapy of purulent-necrotic complications of diabetic foot syndrome. It is shown that empirical antibacterial therapy should be carried out taking into account the previous treatment, clinical data, existing clinical, national and international recommendations, as well as based on the data of local bacteriological monitoring, and taking into account the possibility of the influence of antibiotics (stimulation/inhibition) on the ability of microorganisms to form biofilms and persist in the body. It is proposed to determine the sensitivity to antibiotics of 10 isolated pure cultures of microorganisms of the same species, and to give preference to the antibiotic, to which all isolated clones of this type of bacteria are susceptible. The use of an antibiotic selected according to the proposed technique allows sanitizing the focus of purulent inflammation in a short time and reducing the number of high amputations by 2 times.

Keywords: diabetic foot syndrome, purulent-necrotic complications, antibiotic choice.

Оптимизация лечения гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы (СДС) до сих пор сохраняет свою актуальность, поскольку сахарный диабет (СД) остается широко распространенной патологией, при которой часто развиваются инфекционно-воспалительные процессы, в том числе в области нижних конечностей, нередко требующие проведения ампутации на уровне бедра или голени [1, 17].

Вне зависимости от формы СДС (ишемическая, нейропатическая, смешанная) в организации комплексного лечения гнойных ран в области стоп, наряду с хирургическим вмешательством (обработка раневого дефекта, реконструктивные операции на сосудах для восстановления адекватного кровотока и др.), одно из основных мест принадлежит противомикробной терапии, эффективность которой во многом зависит от правиль-

ного выбора антибиотика, осуществляемого в клинической практике зачастую эмпирически, что не всегда позволяет купировать течение инфекции и ухудшает прогноз как по сохранению конечности, так и жизни больного [8, 47]. Вероятность успеха при назначении антибиотиков «вслепую» (эмпирически) не превышает 50-60% [23, 25].

Определяющими в выборе стартового противомикробного средства, позволяющего повысить результативность управления инфекцией, являются данные локального (внутрибольничного) микробиологического мониторинга, отражающие то, какие микроорганизмы изолировались в подобных случаях от больных в конкретном лечебном учреждении ранее и к каким антибиотикам они были чувствительны [9, 27, 30, 46].

Ряд авторов сообщают, что в большинстве наблюдений этиологический фактор был представлен монофлорой [3, 14, 30]. Так, по данным С.Д. Шаповала с соавт. [37], у 80% больных СД из ран нижних конечностей изолировали микроорганизмы 23 разных видов, но в виде моноинфекции, и только в каждом пятом случае микрофлора была смешанной. По сведениям других авторов, при гнойно-некротических осложнениях СДС более чем в 90% случаев выделяются микробные аэробно-анаэробные ассоциации, включающие от 2 до 11 видов микроорганизмов [6-8, 34]. Такие диаметрально противоположные характеристики микрофлоры раневых дефектов при СДС, возможно, обусловлены тем, что отдельными авторами анализировались микробиологические параметры у групп пациентов с разными формами СДС и/или без учета особенностей течения гнойного процесса.

В то же время известно, что видовой спектр микроорганизмов, участвующих в развитии гнойных процессов в области стопы у пациентов с СД, зависит от многих факторов: формы СДС, длительности течения раневого процесса, глубины поражения, наличия предшествовавшего лечения антибиотиками и др. Так, при нейропатической форме СДС чаще (более 70% случаев) выделяется золотистый стафилококк, в том числе в ассоциации с *Klebsiella pneumoniae* и/или *Enterococcus faecalis*, а при недостаточности артериального кровообращения (ишемическая форма СДС) возрастает доля грамотрицательной микрофлоры (до 52%), представленной псевдомонадами и энтеробактериями, включая эшерихии, клебсиеллы и др. [25, 42]. Однако по некоторым данным, четкой корреляции между видами возбудителей и различными формами СДС не просматривается [8]. При поверхностных поражениях чаще изолируются стафилококки и стрептококки, тогда как более глубокое расположение гнойно-некротического процесса характеризуется полимикробной микрофлорой с присоединением энтеробактерий. Длительно незаживающие язвы на фоне продолжительной антибактериальной терапии нередко контаминируются метициллинрезистентным *S. aureus* (MRSA), а при гангрене – облигатными анаэробами [7, 31].

По-видимому, выделение из раневого дефекта тех или иных микроорганизмов (в моноварианте или в составе микробных ассоциаций) существенно зависит не только от формы СДС и характера течения гнойного процесса, но и от места забора материала для бактериологического исследования (поверхностные или глубокие слои раны), качества транспортной среды, условий транспортировки образцов (соблюдение температурного режима), срока их доставки в лабораторию

и используемых сред и технологий (аэробное/анаэробное) культивирования.

Для получения достоверной информации об иницирующей микрофлоре наиболее оптимальным считается использование для посева биоптата из глубоких слоев раны, а при остеомиелите изучение образца кости [16, 26, 31, 38, 41, 44]. Для доставки материала желательно пользоваться официальными транспортными средами, а максимально быстрое исследование образцов значительно повышает точность анализа [31].

Подчеркнем, что, по данным большинства авторов, основными возбудителями при гнойно-некротических осложнениях СДС являются: *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* и *Acinetobacter baumannii* [3, 5, 14, 30, 37]. Однако первенство среди патогенов, обуславливающих развитие воспаления, сохраняется за золотистым стафилококком. Его выделяют или в монокультуре, или в ассоциации с другими микроорганизмами в 20-65% наблюдений [3, 5, 8, 9, 14, 30, 37]. По результатам нашей клиники в 2005-2013 гг., *S. aureus* высеивали в 30,5-53,2% случаев, а коагулазоотрицательные стафилококки в 11,8-20,7% наблюдений [4].

Очевидно, длительное паразитирование возбудителей в раневом дефекте и низкая эффективность эмпирической противомикробной терапии при СДС могут быть объяснены в основном 3 обстоятельствами: склонностью бактерий образовывать биопленки на раневой поверхности, их способностью ингибировать эффекторные механизмы иммунитета человека, а также высокой устойчивостью клинических штаммов микроорганизмов к антибиотикам.

В результате многочисленных исследований установлено, что в 60-90% наблюдений на раневой поверхности формируются бактериальные биопленки, которые в 100-1000 раз снижают чувствительность микрофлоры к антибиотикам [2, 11, 20, 22, 24, 32, 40, 48-50]. Положительные результаты в борьбе с биопленочными формами бактерий при лечении гнойно-некротических осложнений СДС получены при обработке ран гидрохирургической системой VersaJet® в сочетании с комбинированной антибактериальной терапией [18, 35]. Кроме того, показано, что степень формирования биопленок микроорганизмами снижается при использовании кларитромицина и азитромицина (возможно, и иных антибиотиков) [19, 35], а также при местном применении ципрофлоксацина в сочетании с окситоцином [12].

Вместе с тем известно, что тяжесть и продолжительность инфекционного процесса во многом определяются способностью бактериальных пато-

генов инактивировать факторы естественной резистентности макроорганизма (лизозим, система комплемента, лейко- и тромбодифензины, иммуноглобулины и др.) [10, 39]. Эти свойства микроорганизмов академиком О.В. Бухариным расцениваются как факторы персистенции, препятствующие процессам элиминации бактерий из очага воспаления и позволяющие им длительно в нем паразитировать, потенцируя неблагоприятное (продолжительное) течение инфекционно-воспалительных процессов [10]. Способность бактерий персистировать в гнойных ранах снижается при местном применении окситоцина, облучении гелий-неоновым лазером и электромагнитными волнами крайне высокой частоты (КВЧ-терапия) [21]. Здесь же заметим, что разные антибиотики в суббактерицидных (суббактериостатических) концентрациях могут разнонаправленно влиять на персистентные характеристики бактерий, подавляя или стимулируя их, либо не оказывая на них никакого эффекта (индифферентность) [36], что практически не учитывается при выборе препаратов для проведения антимикробной терапии.

С другой стороны, многие клинические изоляты бактерий, выделяемые из раневых дефектов при СДС, проявляют феномен резистентности к основным антибактериальным препаратам [37]. В частности, у 40-60% пациентов с СДС наблюдается инфицирование раны штаммами MRSA [9, 30, 31, 37], у 30-70% больных из раневого дефекта выделяются метициллинрезистентные *S. epidermidis* (MRSE) [9, 30]. Ухудшению течения заболевания и росту летальности способствует контаминация раны *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* spp. и *Acinetobacter* spp., которые в 45-100% случаев обладают резистентностью к β -лактамам антибиотикам [29, 30, 37, 45]. Следует помнить, что наиболее активными препаратами против штаммов MRSA, являются даптомицин, ванкомицин, тейкопланин, тайгециклин, а в отношении бактерий, производящих бета-лактамазы расширенного спектра действия, эффективны карбапенемы (имипенем/циластатин и меропенем) [37].

В большинстве случаев при назначении стартовой антибактериальной терапии хирурги ориентируются на существующие стандарты по проведению этиотропного лечения гнойно-некротических осложнений СДС. Так, в клинических рекомендациях под редакцией И.И. Дедова по курации больных СД при наличии гнойно-деструктивных процессов на стопе отмечено, что при нейропатической форме СДС с язвой стопы показано применение цефалоспоринов II генерации, фторхинолонов, метронидазола, клиндамицина, даптомицина [1]. В российских национальных рекомендациях предложено пациентам с СД

при наличии гнойно-деструктивных процессов на стопе назначать антибиотики с учетом степени тяжести заболевания, места проведения терапии (поликлиника или стационар), с выделением групп пациентов, получавших и не получавших антибиотики в амбулаторном порядке. Кроме того, тактика эмпирической антибактериальной терапии корректируется при развитии остеомиелита, полиорганной недостаточности, септического шока. В общей сложности предложено использовать 37 наименований антибиотиков [33].

В международных стандартах по выбору антибиотика при СДС подчеркивается, что адекватная и своевременно начатая терапия в 85% случаев позволяет избежать калечащей операции [13]. Вместе с нормализацией метаболического статуса и хирургической обработкой гнойного очага, большое значение придается рациональной антибактериальной терапии. В случаях легкого течения инфекции предлагается назначать антибиотики, обладающие активностью в отношении грамположительных кокков – амоксициллин/клавуланат, клиндамицин, цефалексин или цефазолин, а при наличии грамотрицательной микрофлоры (или подозрении на нее) – левофлоксацин, возможно в комбинации с клиндамицином. Выраженные системные проявления инфекции являются основанием для госпитализации пациентов и использования цефазолина, оксациллина или клиндамицина. При высоком риске инфицирования раны MRSA применяют ванкомицин или линезолид. Стартовую антибактериальную терапию рекомендуется начинать с препаратов, активных в отношении *S. aureus*, бета-гемолитических стрептококков, энтеробактерий и некоторых анаэробов. В отношении последних предполагается использование цефамидинов (цефокситин, цефотетан). При тяжелой инфекции проводится дезэскалационная антибиотикотерапия с ведением цефоперазона/сульбактама и карбапенемов [13]. В то же время A.W. Karchmer не рекомендует в качестве эмпирической терапии использовать цефокситин и цефотетан из-за недостаточной эффективности в отношении отдельных патогенов [43].

По данным Б.С. Брискина, от 85,7 до 100% микроорганизмов проявляли чувствительность к амикацину, левофлоксацину, моксифлоксацину, цефотаксину, цефтазидиму, цефтриаксону, цефепиму, ванкомицину, амоксиклаву, клиндамицину, метронидазолу, тиенаму [8].

В.М. Бенсман рекомендует активнее назначать антибиотики резерва, к которым бактериальная флора пациентов не успела утратить чувствительности [6]. Из этих соображений предпочтение надо отдавать применению цефалоспоринов третьего или четвертого поколения (цефотаксим, це-

фтриаксон, цефпиром, цефепим, цефоперазон-сульбактам), фторхинолонов второго поколения (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин) и защищенных бета-лактамов антибиотиков (амоксиклав, уназин, тазоцин, тикарциллин-клавуланат). При подозрении на неклостридиально-анаэробную инфекцию к комбинации цефалоспоринов и фторхинолонов добавляют метронидазол или клиндамицин. В случаях септического течения гнойных осложнений СДС применяют имипенем, меропенем, тиенам в сочетании с метронидазолом или клиндамицином.

Таким образом, для этиотропной терапии гнойных осложнений СДС рекомендовано достаточно большое количество антибиотиков, и выбрать тот единственный и эффективный препарат весьма затруднительно, тем более, что по некоторым рандомизированным клиническим исследованиям не было выявлено антибиотика, который имел бы превосходство над другими антибактериальными препаратами [16, 24, 45]. По-видимому, предпочтение следует отдавать противомикробному средству, опираясь на данные локального бактериологического мониторинга.

Более эффективным считается персонафицированный подход к выбору антибиотиков для целенаправленной противомикробной терапии конкретного больного с СДС, что предполагает выделение у него из раневого дефекта микроорганизма или микроорганизмов (при наличии микробных ассоциаций), его/их видовую идентификацию и определение чувствительности к антимикробным средствам с назначением адекватного препарата или при необходимости их комбинации. Предпочтение отдается ступенчатой или дэскалационной схемам лечения [5, 26, 27].

Обычно чувствительность к антибиотикам определяется лишь у одной выделенной чистой типичной культуры (штамма) микроорганизма конкретной видовой принадлежности без учета возможности присутствия в исследуемом материале нескольких клоновых линий (вариантов) бактерий одного вида, которые могут отличаться друг от друга не только патогенными свойствами (гемолитическая активность, наличие капсулы, продукция токсинов, биопленкообразование и др.), но и разной резистентностью/чувствительностью к определенным группам антибиотиков [15, 31, 37].

Результаты наших исследований свидетельствуют, что у больных с СДС в гнойной ране возбудители одного вида могут быть представлены 1 (одной), 2 (двумя) и 3 (тремя) клоновыми линиями бактерий, которые отличались друг от друга по спектрам чувствительности к антимикробным препаратам (по антибиотикограмме) и которые наиболее оптимально и эффективно выявляются

при определении антибиотикочувствительности у 10 выделенных чистых культур микроорганизмов [28]. Тестирование меньшего количества (2-8) чистых культур бактерий одного вида не позволяет обнаружить все имеющиеся в ране клоновые линии микроорганизмов конкретного вида, а увеличение количества исследуемых чистых культур бактерий до 12 и 14 не изменяет результаты тестирования. Лечение больных с гнойными осложнениями СДС с применением антимикробных препаратов, к которым чувствительны все клоновые линии одного вида микроорганизма, более эффективно, чем при выборе антибиотиков рутинным способом. Такой подход к определению чувствительности микрофлоры позволяет у больных с гнойными осложнениями нейропатической формы СДС добиться на 3-5 сутки лечения нормализации температуры тела у большей доли пациентов (83,3 против 68,3%), количества лейкоцитов в периферической крови (86,7 против 51,7%), прекращения образования гноя в ране (83,3 против 41,7%) и высеваемости микрофлоры из ран (90,0 против 43,3%), в 2 раза уменьшить число случаев высоких ампутаций конечностей (13,3 против 26,7%).

Таким образом, при проведении антимикробной терапии гнойно-некротических осложнений СДС необходимо учитывать много факторов, способных оказывать существенное влияние на ее эффективность, в связи с чем выбор оптимального антибактериального препарата (или препаратов) является достаточно сложной задачей. Очевидно, при назначении стартовой терапии он должен базироваться на национальных и международных рекомендациях с учетом особенностей клинического течения заболевания у конкретного больного, опираться на данные локального (внутрибольничного) микробиологического мониторинга по антибиотикорезистентности приоритетных возбудителей патологического процесса. Кроме того, следует принимать во внимание возможность влияния отдельных антибиотиков (стимулирование/угнетение) на персистентный потенциал микроорганизмов. Однако в любом случае такой выбор лекарственных препаратов фактически остается эмпирическим.

Более надежным и эффективным является персонафицированный (пациент-ориентированный) подход, предусматривающий выделение из раневого дефекта у конкретного больного чистой культуры (а при наличии микробной ассоциации – нескольких культур разных видов) микроорганизмов с последующим определением ее (их) чувствительности к антибиотикам, по результатам которого осуществляется отбор эффективных препаратов. Однако и при указанном традиционном способе микробиологического исследования

существует вероятность не получить желаемого терапевтического результата, так как не учитывается возможность колонизации раны разными клоновыми линиями микроорганизмов одного вида, отличающихся друг от друга по спектрам антибиотикорезистентности. В то же время эффективность лечения значительно повышается, если отбор оптимального препарата осуществляется по результатам тестирования на чувствительность к антибиотикам не 1, а 10 выделенных чистых культур микроорганизмов каждого вида. При этом предпочтение следует отдавать антибиотикам (или комбинации препаратов), к которым (к которым) восприимчивы все выделяемые из раны клоны бактерий.

Представленный обзор литературы отражает современные подходы к проведению антибактериальной терапии гнойно-некротических осложнений при синдроме диабетической стопы и нацеливает на их совершенствование для повышения эффективности оказания медицинской помощи пациентам с указанной патологией.

Работа выполнена по теме из Плана НИР ИКВС УрО РАН «Эндогенные бактериальные инфекции: возбудители, факторы риска, биомаркеры, разработка алгоритмов диагностики, лечения и профилактики», № гос. рег. 116021510075; и в рамках Комплексной программы фундаментальных исследований УрО РАН, проект № 18-7-8-26.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 8 выпуск – М.: УП ПРИНТ, 2017. – 111 с. [Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov, editors. 8th edition. Moscow: UP PRINT; 2017: 111 (in Russ.)].
2. Афиногенова А.Г., Даровская Е.Н. Микробные биопленки ран: состояние вопроса // Травматология и ортопедия России. – 2011. – Т. 61, № 3. – С. 119-125. [Afinogenova A.G., Darovskaya E.N. Microbial biofilms of wounds: status of the issue. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2011; 61(3): 119-125 (in Russ.)].
3. Базлов С.Б., Шапошников В.И., Зорик В.В., Ралко С.Н. Пути повышения эффективности антибактериального лечения гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы (СДС) // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – Т. 123, № 9. – С. 27-30. [Bazlov S.B.,

4. Шапошников В.И., Зорик В.В., Ралко С.Н. Ways of increase of efficiency of antibacterial treatment of is purulent-necrotic complications of the diabetic foot. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2010; 123(9): 27-30 (in Russ.)].
5. Белозерцева Ю.П., Курлаев П.П., Есипов В.К., Грещенко В.А. Опыт лечения гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы с применением оригинальной хирургической методики на фоне целенаправленной антибиотикотерапии // Креативная хирургия и онкология. – 2014. – № 3. – С. 67-70. [Belozertseva Yu.P., Kurlaev P.P., Esipov V.K., Gritsenko V.A. Experience in the treatment of purulent-necrotic complications of diabetic foot syndrome with the using of the original surgical method in the combination with a targeted antibiotic therapy. *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya*. 2014; (3): 67-70 (in Russ.)].
5. Беляева О.А., Радзиховский А., Крыжевский В.В., Рыбьянец Ю.В., Уланович Л.И., Яковлева Э.И., Шендрик В.Г. Антимикробная терапия в комплексном лечении гнойно-некротических осложнений у пациентов с синдромом диабетической стопы // Хирургия Украины. – 2012. – Т. 44, № 4. – С. 58-62. [Beliayeva O.A., Radzikhovskii A.P., Kryzhevskii V.V., Rybianets Yu.V., Ulanovich L.I., Yakovleva E.I., Shendrik V.G. Antimicrobial therapy in complex treatment of purulent necrotic complications in patients with diabetic foot syndrome. *Khirurgiya Ukrainy*. 2012; 44(4): 58-62 (in Russ.)].
6. Бенсман В.М. Хирургия гнойно-некротических осложнений диабетической стопы. Руководство для врачей. Второе переработанное и дополненное издание. – М.: ИД «Медпрактика», 2015. – 496 с. [Bensman V.M. Surgery of purulent-necrotic complications of diabetic foot. A guide for doctors. The second revised and updated edition. Moscow: ID "Medpraktika"; 2015: 496 (in Russ.)].
7. Блатун Л.А. Банеоцин® (порошок, мазь) – перспективы использования в комплексном хирургическом лечении гнойно-некротических поражений нижних конечностей у больных с синдромом диабетической стопы // Раны и раневые инфекции. – 2015. – Т. 2, № 3. – С. 36-44. – DOI: 10.17650/2408-9613-2015-2-3-36-45. [Blatun L.A. Baneotsin® (powder, ointment) – perspective for use in complex surgical treatment of purulent necrotic diseases of the lower extremities in patients with diabetic foot syndrome. *Rany i ranevyye infektsii*. 2015; 2(3): 36-44 (in Russ.)].
8. Брискин Б.С., Прошин А.В., Полянский М.В., Лебедев В.В., Пироева К.Э. Антибактериальная терапия в комплексном лечении гнойно-некротических форм синдрома диабетической стопы // Хирургия. Приложение к журналу Consilium medicum. – 2006. – № 1. – С. 16-19. [Briskin B.S., Proshin A.V., Polyanskiy M.V., Lebedev V.V., Piroyeva K.E. Antibacterial therapy in the complex treatment of purulent-necrotic forms of diabetic foot syndrome. *Khirurgiya. Prilozheniye k zhurnalu Consilium medicum*. 2006; (1): 16-19 (in Russ.)].
9. Бублик Е.В., Коршунова Ю.В., Крушинова Ю.А., Морозова О.А. Патогенетические аспекты местно-

- го лечения синдрома диабетической стопы. Новая альгинатная повязка Fibroclean Ag: какие преимущества? // Раны и раневые инфекции. – 2015. – № 1. – С. 20-25. [Bublik E.V., Korshunova Yu.V., Krupinova Yu.A., Morozova O.A. Pathogenetic aspects of the wound care in diabetic patients. a new silver alginate dressing fibroclean ag: what are benefits? Rany i ranevyye infektsii. 2015; (1): 20-25 (in Russ.)].
10. Бухарин О.В. Персистенция патогенных бактерий. – М.: Медицина; Екатеринбург: УрО РАН, 1999. – 366 с. [Bukharin O.V. Persistence of pathogenic bacteria. Moscow: Meditsina; Ekaterinburg: UrO RAN; 1999: 366 (in Russ.)].
 11. Бухарин О.В., Гинцбург А.Л., Романова Ю.М., Эль-Регистан Г.И. Механизмы выживания бактерий. – М.: Медицина, 2005. – 367 с. [Bukharin O.V., Gintsburg A.L., Romanova Yu.M., El'-Registan G.I. Bacteria survival mechanisms. Moscow: Meditsina; 2005: 367 (in Russ.)].
 12. Бухарин О.В., Курлаев П.П., Перунова Н.Б., Скоробогатых Ю.И. Экспериментальное изучение комбинации ципрофлоксацина с окситоцином на образование биопленок условно-патогенными бактериями // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2010. – № 6. – С. 3-7. [Bukharin O.V., Kurlayev P.P., Perunova N.B., Skorobogatikh Yu.I. Experimental study of the combination of ciprofloxacin with oxytocin on the formation of biofilms by conditionally pathogenic bacteria. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2010; (6): 3-7 (in Russ.)].
 13. Выбор антибиотика при синдроме диабетической стопы. Международные стандарты. [Электронный ресурс] / Научный рецензент С.А. Шляпников. – 2008. – Режим доступа: <http://bono-esse.ru/blizzard/RPP/M/ENDO/dstopa.html>, свободный (10.10.2018). [The choice of antibiotic for diabetic foot syndrome. International standards. [Electronic resource]. S.A. Shlyapnikov, scientific reviewer. – 2008. – Access mode: <http://bono-esse.ru/blizzard/RPP/M/ENDO/dstopa.html>, free (10/10/2018) (in Russ.)].
 14. Гедзюн Р.В., Базлов С.Б. Влияние непрямого электрохимического окисления на резистентность микроорганизмов к антибиотикам у пациентов с осложненными формами диабетической стопы // Фундаментальные исследования. – 2004. – № 2. – С. 123. [Gedzyun R.V., Bazlov S.B. The influence of indirect electrochemical oxidation on the resistance of microorganisms to antibiotics in patients with complicated forms of diabetic foot. Fundamental'nyye issledovaniya. 2004; (2): 123 (in Russ.)].
 15. Грищенко В.А. Так ли чувствительны к метициллину метициллин-чувствительные Staphylococcus aureus (MSSA), как мы думаем? // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. – 2015. – № 3. – С. 1-13. [Gritsenko V.A. So whether methicillin-sensitive Staphylococcus aureus (MSSA) sensitive to methicillin, as we think? Byulleten' Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN. 2015; (3): 1-13 (in Russ.)].
 16. Давиденко О.П. Синдром диабетической стопы. Его роль и место в современной диабетологии (обзор литературы) / Медицина и образование в Сибири. – 2014. – № 5. – С. 5. [Davidenko O.P. Syndrome of diabetic foot. Its role and place in modern diabetology (of literature review). Meditsina i obrazovaniye v Sibiri. 2014; (5): 5 (in Russ.)].
 17. Дедов И.И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике (пленарная лекция) // Сахарный диабет – 2010. – № 3 – С. 6-13. [Dedov I.I. Diabetes mellitus: development of technologies in diagnostics, treatment and prevention. Sakharnyy diabet. 2010; (3): 6-13. (in Russ.)].
 18. Доброквашин С.В., Якупов Р.Р., Валеев А.З. Лечение больных с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы // Практическая медицина. – 2011. – Т. 54, № 6. – С. 97-99. [Dobrokvashin S.V., Yakupov R.R., Valeev A.Z. Treatment of patients with purulent-necrotic complications syndrome of diabetic foot. Prakticheskaya meditsina. 2011; 54(6): 97-99 (in Russ.)].
 19. Зубков М.Н. Внебольничные пневмонии: роль макролидов возрастает // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14, № 21. – С. 1545-1551. [Zubkov M.N. Community-acquired pneumonia: the role of macrolides. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2006; 14(21): 1545-1551 (in Russ.)].
 20. Ивануса С.Я., Рисман Б.В., Иванов Г.Г. Современные представления о методиках оценки течения раневого процесса у больных с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2016. – Т. 54, № 2. – С. 190-194. [Ivanusa S.Ya., Risman B.V., Ivanov G.G. Modern views on evaluation methods of wound healing process in patients with pyo-necrotic complications of diabetic foot syndrome. Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii. 2016; 54(2): 190-194. (in Russ.)].
 21. Курлаев П.П., Чернова О.Л., Киргизова С.Б. Влияние окситоцина, лазерного и электромагнитного излучения на персистентные свойства Staphylococcus aureus // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2000. – Прил. 4. – С. 62-64. [Kurlyayev P.P., Chernova O.L., Kirgizova S.B. Interaction of oxytocin, laser and electromagnetic radiation on the persistence properties of Staphylococcus aureus. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2000; Suppl. 4: 62-64. (in Russ.)].
 22. Лямин А.В., Боткин Е.А., Жестков А.В. Проблемы в медицине, связанные с бактериальными пленками // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2012. – Т. 14, № 4. – С. 268-275. [Lyamin A.V., Botkin E.A., Zhestkov A.V. Medical problems associated with bacterial biofilms. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya. 2012; 14(4): 268-275 (in Russ.)].
 23. Мадянов И.В. Синдром диабетической стопы. Фокус на инфицированные язвы // Здравоохранение Чувашии. – 2016. – № 4. – С. 41-45. [Madyanov I.V. Diabetic foot syndrome. Focus on infected ulcers. Zdravookhraneniye Chuvashii. 2016; (4): 41-45 (in Russ.)].

24. Максимова Н.В. Синдром диабетической стопы: проблемы лечения и возможные пути решения // Актуальная эндокринология. – 2016. – № 3. – С. 53-70. – DOI: 10.18508/endo4651 [Maximova N.V. Diabetic foot syndrome: treatment issues and possible solutions. Aktual'naya endokrinologiya. 2016; (3): 53-70 (in Russ.)].
25. Маркевич П.С., Даниленко С.Ю., Янкин А.В., Плеханов А.Н. Современные методы диагностики синдрома диабетической стопы // Acta biomedica scientifica. – 2012. – Т. 88, № 6. – С. 151-155. [Markevich P.S., Danilenko S.J., Yankin A.V., Plekhanov A.N. The modern diagnostic methods of diabetic foot syndrome. Acta biomedica scientifica. 2012; 88(6): 151-155 (in Russ.)].
26. Привольнев В.В., Гусева Е.А., Каракулина Е.В. Обзор рекомендаций Американского общества по инфекционным заболеваниям по ведению пациентов с инфекциями диабетической стопы // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2013. – Т. 15, № 1. – С. 14-22. [Privolnev V.V., Guseva E.A., Karakulina E.V. Review of the 2012 IDSA Guidelines on the Management of Diabetic Foot Infections. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya. 2013; 15(1): 14-22 (in Russ.)].
27. Светухин А.М., Земляной А.Б. Гнойно-некротические формы синдрома диабетической стопы // Consilium medicum. – 2002. – Т. 4, № 10. – С. 537-544. [Svetukhin A.M., Zemlyanoy A.B. Purulent-necrotic forms of diabetic foot syndrome. Consilium medicum. 2002; 4(10): 537-544 (in Russ.)].
28. Способ выбора антибиотика или комбинации антибиотиков для лечения гнойных осложнений синдрома диабетической стопы: пат. № 2652449 РФ МПК G01N 33/487 / Курлаев П.П., Белозерцева Ю.П., Гриценко В.А. – заявл.: 01.08.2017; опубл.: 26.04.2018, Бюл. № 12. – 12 с. [The method of choosing an antibiotic or combination of antibiotics for the treatment of suppurative complications of diabetic foot syndrome: Pat. № 2652449 of the Russian Federation IPC G01N 33/487 / Kurlaev P.P., Belozertseva Yu.P., Gritsenko V.A. – stated: 08/01/2017; publ.: 04/26/2018, Bul. N 12. – 12 p. (in Russ.)].
29. Справочник Сэнфорда по противомикробной терапии: пер. с англ. / Д. Гилберт, Р. Мёллеринг мл., Дж. Элиопулос, Г. Чемберс, М. Сааг; под ред. А.Л. Спасокукотского. – Киев : Украинский медицинский вестник, 2012. – 272 с. [The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy: Transl. from English / D.N. Gilbert, R.C. Moellering Jr, G.M. Eliopoulos, H.F. Chambers, M.S. Saag; A.L. Spasokukotsky, editor. – Kiev: Ukrainskiy meditsinskiy vestnik; 2012: 272 (in Russ.)].
30. Терехова Р.П., Пасхалова Ю.С., Складан Г.Е., Прудникова С.А., Блатун Л.А., Митиш В.А. Изменения в структуре возбудителей хирургической инфекции у больных сахарным диабетом в зависимости от стратегии их лечения // Раны и раневые инфекции. – 2015. – Т. 2, № 3. – С. 22-29. – DOI: 10.17650/2408-9613-2015-2-3-22-29. [Terekhova R.P., Paskhalova Yu.S., Skladan G.E., Prudnikova S.A., Blatun L.A., Mitish V.A. Changes in the structure of surgical infectious matter in patients with diabetes mellitus, depending on their treatment strategy. Rany i ranevyye infektsii. 2015; 2(3): 22-29 (in Russ.)].
31. Удовиченко О.В., Грекова Н.М. Диабетическая стопа. – М.: Практическая медицина, 2010. – 272 с. [Udovichenko O.V., Grekova N.M. Diabetic foot. – Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2010: 272 (in Russ.)].
32. Фадеев С.Б., Немцева Н.В. Формирование биопленок возбудителями хирургической инфекции мягких тканей // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2009. – № 4. – С. 114-117. [Fadeev S.B., Nemtseva N.V. Formation of biofilms by agents of surgical soft tissue infections. Zhurnal mikrobiologii epidemiologii i immunobiologii. 2009; (4): 114-117 (in Russ.)].
33. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. – 2-е переработанное и дополненное издание. – Москва, 2015. – 109 с. [Surgical infections of the skin and soft tissues. Russian national recommendations. 2nd revised and enlarged edition. Moscow; 2015: 109 (in Russ.)].
34. Хирургические инфекции: руководство / под ред. И.А. Ерюхина, Б.Р. Гельфанда, С.А. Шляпникова. – СПб: Питер, 2003. – 864 с. [Surgical infections: a guide. I.A. Eryukhin, B.R. Gel'fand, S.A. Shlyapnikov, editors. – St. Petersburg: Piter; 2003: 864 (in Russ.)].
35. Чекарарева И.А., Митиш В.А., Паклина О.В., Блатун Л.А., Пасхалова Ю.С., Ушаков А.А., Терехова Р.П., Гордиенко Е.Н., Соков С.Л., Муньос Сепеда П.А., Качанжи А.П. Морфологическая оценка эффективности применения гидрохирургической системы VersaJet® в сочетании с комбинированной антибактериальной терапией при лечении гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы с биопленочными формами бактерий // Раны и раневые инфекции. – 2015. – Т. 2, № 3. – С. 8-21. – DOI: 10.17650/2408-9613-2015-2-3-8-21 [Chekmareva I.A., Mitish V.A., Paklina O.V., Blatun L.A., Paskhalova Yu.S., Ushakov A.A., Terekhova R.P., Gordienko E.N., Sokov S.L., Mun'os Sepeda P.A., Kachanzhi A.P. Morphological evaluation of the effectiveness of hydrosurgical system VersaJet® in conjunction with combined antibiotic therapy in the treatment of necrotic complications of diabetic foot syndrome with biofilm forms of bacteria. Rany i ranevyye infektsii. 2015; 2(3): 8-21 (in Russ.)].
36. Челпаченко О.Е., Зыкова Л.С. Влияние лекарственных препаратов на выражение персистентных свойств уропатогенных штаммов энтеробактерий // Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунологии. – 1996. – № 3. – С. 84-86. [Chelpachenko O.E., Zyкова L.S. The influence of drugs on the expression of persistent properties of uropathogenic strains of enterobacteria. Zhurnal mikrobiologii epidemiologii i immunobiologii. 1996; (3): 84-86 (in Russ.)].
37. Шаповал С.Д., Савон И.Л., Якунич А.Н., Максимова О.О. Резистентные и полирезистентные возбу-

- дители гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы // Новости хирургии. – 2015. – Т. 23, № 1. – С. 70-76. [Shapoval S.D., Savon I.L., Yakunich A.N., Maksimova O.O. Resistant and multiresistant agents of pyonecrotic complications of diabetic foot syndrome. *Novosti Khirurgii*. 2015; 23(1): 70-76 (in Russ.)].
38. Шутов Ю.М., Шутова М.З., Компехова А.С. Комплексное местное лечение гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы в условиях поликлиники // Медицина и образование в Сибири. – 2015. – № 3. – С. 52. [Schedrin A.S., Shutova M.Z., Kotrekhoval A.S. Complex local treatment of purulent necrotic complications of diabetic foot infection in the conditions of out-patient department. *Meditsina i obrazovaniye v Sibiri*. 2015; (3): 52 (in Russ.)].
39. Dang C., Prasad Y., Bouton A., Jude E.B. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the diabetic foot clinic: a worsening problem // *Diabet Med*. – 2003. – Vol. 20, N 2. – P. 159-161.
40. del Pozo J.L., Patel R. The challenge of treating biofilm-associated bacterial infections // *Clin Pharmacol Ther*. – 2007. – Vol. 82, N 2. – P. 204-209. – DOI: 10.1038/sj.clpt.6100247.
41. Edmonds M.E. The diabetic foot, 2003 // *Diabetes Metab Res Rev*. – 2004. – Vol. 20, Suppl 1. – P. 9-12. – DOI: 10.1002/dmrr.458.
42. Jude E.B., Oyibo S.O., Chalmers N., Boulton A.J. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome // *Diabetes Care*. – 2001. – Vol. 24, N 8. – P. 1433-1437.
43. Karchmer A.W. Microbiology and treatment of diabeticfoot infections. In: *The Diabetic Foot*, 2nd edn. / A. Veves, J.M.Giurini, F.W. Logerfo (eds.). – Boston : Humana Press, 2006. – P. 255-268.
44. Lesens O., Desbiez F., Vidal M., Robin F., Descamps S., Beytout J., Laurichesse H., Tauveron I. Culture of per-wound bone specimens: a simplified approach for the medical management of diabetic foot osteomyelitis // *Clin Microbiol Infect*. – 2011. – Vol. 17, N 2. – P. 285-291. – DOI: 10.1111/j.1469-0691.2010.03194.x.
45. Lipsky B.A., Hoey C. Topical antimicrobial therapy for treating chronic wounds // *Clin Infect Dis*. – 2009. – Vol. 49, N 10. – P. 1541-1549. – DOI: 10.1086/644732.
46. Lipsky B.A., Berendt A.R., Deery H.G., Embil J.M., Joseph W.S., Karchmer A.W., LeFrock J.L., Lew D.P., Mader J.T., Norden C., Tan J.S.; *Infectious Diseases Society of America*. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections // *Clin Infect Dis*. – 2004. – Vol. 39, N 7. – P. 885-910. – DOI: 10.1086/424846.
47. Olson M.E., Ceri H., Morck D.W., Buret A.G., Read R.R. Biofilm bacteria: formation and comparative susceptibility to antibiotics // *Can J Vet Res*. – 2002. – Vol. 66, N 2. – P. 86-92.
48. Percival S.L., Slon W., Linton S., Okel T., Corum L., Thomas J.G. The antimicrobial efficacy of a silver alginate dressing against a broad spectrum of clinically relevant wound isolates // *Int Wound J*. – 2011. – Vol. 8, N 3. – P. 237-243. – DOI: 10.1111/j.1742-481X.2011.00774.x.
49. Percival S.L., Thomas J.G., Williams D.W. Biofilms and bacterial imbalances in chronic wounds: anti-Koch // *Int Wound J*. – 2010. – Vol. 7, N 3. – P. 169-175. – DOI: 10.1111/j.1742-481X.2010.00668.x.
50. Ryder M.A. Catheter-related Infections: It's all about biofilm [Electronic resource] // *Topics in Advanced Practice Nursing Journal*. – 2005. – Vol. 5, N 3. – Access mode: medscape.com/viewarticle/508109, free (24/12/2017).

Поступила в редакцию 14.09.2018

Подписана в печать 20.12.2018

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННОЙ ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКОЙ

© Гайворонский И.В.^{1,7}, Гуленко О.В.², Гайворонская Т.В.², Байбаков С.Е.³, Проходная В.А.⁶, Попков В.Л.⁴, Рисованная О.Н.⁵, Гайворонская М.Г.⁷

¹ Кафедра нормальной анатомии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург; ² кафедра хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, ³ кафедра нормальной анатомии, ⁴ кафедра ортопедической стоматологии, ⁵ кафедра стоматологии ФПК и ППС Кубанского государственного медицинского университета, Краснодар; ⁶ кафедра стоматологии № 1 с курсом подготовки обучающихся стоматологического факультета к аккредитации Ростовского государственного медицинского университета, Ростов-на-Дону; ⁷ кафедра морфологии Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург

E-mail: solnushko12@mail.ru

Исследование проведено с целью выявления распространенности пороков развития челюстно-лицевой области и органов полости рта у детей с врожденной психоневрологической патологией и определения их предиктивных свойств в формировании приобретенных стоматологических заболеваний. Объектом исследования явились 277 детей с психоневрологической патологией и 260 детей без коморбидной патологии. Установлено, что у детей с психоневрологической патологией наблюдается высокий процент врожденной патологии челюстно-лицевой области и полости рта в сравнении с контрольной группой. Выявленные орофациальные аномалии можно квалифицировать как врожденные морфологические предикторы стоматологических заболеваний, так как они являются известными и доказанными факторами риска развития болезней твердых тканей зубов, пародонта, хейлитов, стоматитов и т.д.

Ключевые слова: дети, психоневрологическая патология, орофациальные аномалии, стоматологическая заболеваемость.

MORPHOLOGICAL PREDICATORS OF DENTAL MORBIDITY IN CHILDREN WITH CONGENITAL PSYCHONEUROLOGICAL PATHOLOGY

Gayvoronskiy I.V.^{1,7}, Gulenko O.V.², Gayvoronskaya T.V.², Baybakov S.E.³, Prokhodnaya V.A.⁶, Popkov V.L.⁴, Risovannaya O.N.⁵, Gayvoronskaya M.G.⁷

¹ Department of Normal Anatomy of S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg;

² Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, ³ Department of Normal Anatomy,

⁴ Department of Prosthetic Dentistry, ⁵ Dentistry Department of Postgraduate Faculty of Kuban State Medical University, Krasnodar; ⁶ Department of Stomatology N 1 with the Course of Dental Students' Preparation for Accreditation of Rostov State Medical University, Rostov-on-Don;

⁷ Department of morphology of St. Petersburg State University, St. Petersburg

The study was conducted to identify the prevalence of malformations of the maxillofacial area and oral organs in children with congenital neuropsychiatric disorders and to determine their predictive properties in the formation of acquired dental diseases. The object of the study involved 277 children with neuropsychiatric pathology and 260 children without comorbid pathology. It was established that children with neuropsychiatric pathology had a high percentage of congenital pathology of the maxillofacial area and oral cavity in comparison with the control group. The identified orofacial anomalies can be classified as congenital morphological predictors of dental diseases, as they are well-known and proven risk factors for developing hard dental tissue diseases, periodontal disease, cheilitis, stomatitis, etc.

Keywords: children, neuropsychiatric pathology, orofacial anomalies, dental morbidity.

Орофациальные аномалии у детей – частые спутники врожденной психоневрологической патологии (ПНП), в основе которой лежат многочисленные нарушения развития структур головного мозга с соответствующими когнитивными, коммуникативными и судорожными расстройствами [2]. Несмотря на развитие пренатальной диагностики, уровень психоневрологической заболеваемости не снижается, в том числе из-за тенденциозного увеличения материнского возраста [1]. По данным разных авторов, у детей с ПНП встречаются изолированные и сочетанные пато-

логии сердечно-сосудистой, дыхательной и эндокринной систем, органа зрения, слуха, врожденный вывих бедра [1, 2, 4, 11]. Опорно-двигательный аппарат характеризуется деформациями стопы, нарушениями осанки, диспропорциями телосложения, функциональной недостаточностью брюшных мышц, парезами, кривошеей [1, 2, 4, 11].

По мнению ряда авторов, такие дети имеют более высокий риск развития стоматологических проблем, которые могут дополнительно негативно влиять на их благополучие и качество жизни

[9, 12]. В доступной литературе упоминается о том, что стоматологические аномалии как временных, так и постоянных зубов имеют значительную распространенность. Так, у пациентов с синдромом Дауна зубные аномалии встречаются с частотой, в пять раз превышающей этот показатель в здоровой популяции [5, 8, 9, 10, 13]. Во временном прикусе наиболее часто наблюдается первичная адентия боковых резцов, в то время как в постоянном прикусе наиболее часто подвержены первичной адентии третьи моляры, вторые премоляры и боковые резцы в указанной последовательности [9]. Согласно некоторым авторам, наиболее распространенными аномалиями, связанными с аутизмом, умственной отсталостью и синдромом Дауна, являются вариации числа зубов и их морфологии: часто наблюдаются боковые резцы конической формы, резцы «лопатообразной» формы и тауродонтизм [5, 8, 9, 10, 12, 13]. По мнению тех же авторов, у таких детей прорезывание зубов задерживается либо происходит в необычном порядке.

Таким образом, скрининг врожденных предикторов высокой стоматологической заболеваемости пациентов с психоневрологической патологией должен составлять важную часть их первоначального обследования у врача-стоматолога [6, 7].

Цель исследования: выявить распространенность и систематизировать пороки развития челюстно-лицевой области и органов полости рта у детей с врожденной психоневрологической патологией для определения их предиктивных свойств в развитии стоматологических заболеваний.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В детском отделении стоматологической поликлиники КубГМУ проведено обследование 277 детей 7-17 лет с ПНП (детский церебральный паралич (ДЦП) – 47 детей, аутизм – 45 детей, синдром Дауна – 30 детей, умственная отсталость (УО) – 155 детей). Данные пациенты составили основную группу. Использовались основные методы обследования (осмотр, опрос, пальпация, инструментальное обследование) и дополнительные (рентгенологическое обследование (прицельная рентгенография, ортопантомография (ОПТГ), спиральная компьютерная томография (КТ), телерентгенография (ТРГ)). Контрольную группу исследования составили 260 соматически здоровых детей. Родители или опекуны детей документально подтвердили согласие на участие в исследовании.

Для сравнения функционально-морфологических характеристик здоровья ЧЛЮ детей с ПНП с контрольной группой детей без коморбидной

патологии была использована количественная модель исследования «случай-контроль». Сравнительный анализ параметра частоты проводился с использованием критерия χ^2 , при этом статистически значимыми считались различия в относительных долях при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-рентгенологическое обследование выявило у детей с ПНП высокий процент врожденной патологии (скелетные аномалии ЧЛЮ, аномалии мягких тканей, зубов и функциональные аномалии органов полости рта) в сравнении с контрольной группой (таблицы 1, 2). Скелетные аномалии в подавляющем большинстве случаев были представлены нарушениями окклюзии (94,5%, $p < 0,05$), что в 1,8 раза превышает этот показатель в группе контроля. При этом следует отметить, что высокое аркообразное твердое небо и расщелина неба присутствовали лишь в основной группе, а количество случаев с деформациями черепа в основной группе значительно преобладали над аналогичным показателем контрольной группы (в 58,7 раза) (рис. 1). Наличие врожденных деформаций черепа может быть этиологической составляющей последующего формирования нарушений прикуса, а также способствовать развитию миофункциональных проблем, генерирующих дисбаланс в стоматогнатической системе детей с ПНП.

Из аномалий мягких тканей ЧЛЮ в детей с ПНП заслуживают внимания особенности строения языка, проявляющиеся в макроглоссии и складчатости языка, что в 35,6 раза превышает показатели макроглоссии, выявленные у детей без коморбидной патологии. Макроглоссия, практически единодушно, многими авторами признается как ведущий предиктор в развитии скелетных аномалий прикуса, связанных с неконтролируемым ростом нижней челюсти. Микростомия в 18,6% и 16,7% случаев фигурировала у детей с синдромом Дауна и УО соответственно. Факт наличия микростомии значительно осложняет стоматологическое лечение и диагностику, а также может оказывать существенное влияние на недоразвитие челюстных костей. Следует отметить также нарушение позиционирования языка в полости рта и низкий тонус круговой мышцы рта, языка, жевательных мышц, которые соответственно в 1,9 и 2,1 раза чаще встречаются в основной группе по сравнению с контрольной. Данный факт в полной мере объясняет высокую частоту ортодонтических нарушений, хейлитов, явлений дробулинга ротовой жидкости и высокой заболеваемости пародонта и твердых тканей зубов.

Структура орофациальных аномалий у детей основной и контрольной групп
(относительные доли распространенности в %)

| Вид нарушения ЧЛО | Основная группа (дети с ПНП) | Контрольная группа |
|--|------------------------------|--------------------|
| Скелетные аномалии | | |
| Деформации черепа | 44,65 | 0,76 |
| Высокое аркообразное твердое небо | 19,31 | - |
| Расщелина неба | 6,9 | - |
| Нарушения окклюзии | 94,5 | 52,4 |
| Аномалии мягких тканей | | |
| Микростомия | 8,82 | - |
| Аномалии строения языка (макроглоссия, складчатость) | 42,8 | 1,2 |
| Нарушение позиционирования языка в полости рта | 76,7 | 38,7 |
| Низкий тонус круговой мышцы рта, языка, жевательных мышц | 91,0 | 41,5 |
| Аномалии зубов | | |
| Аномалии анатомии зубов (микродонтия, тауродонтизм, конические зубы и пр.) | 50,5 | 9,7 |
| Нарушение сроков прорезывания временных и постоянных зубов | 52,3 | 13,8 |
| Первичная адентия | 44,4 | 25,3 |
| Аномалии комплектности зубов | 63,9 | 26,5 |
| Функциональные аномалии органов полости рта | | |
| Дроулинг слюны | 69,5 | - |
| Нарушения ротового дыхания | 91,1 | 46,9 |
| Бруксизм | 50,4 | - |
| Дисфункция ВНЧС | 79,7 | 22,7 |

Таблица 2

Частота встречаемости орофациальных аномалий у детей с разными видами ПНП внутри контрольной группы (относительные доли распространенности в %)

| Вид нарушения ЧЛО | Вид ПНП | | | |
|--|---------|--------|---------------|------|
| | ДЦП | Аутизм | Синдром Дауна | УО |
| Скелетные аномалии | | | | |
| Деформации черепа | 53,5 | 17,4 | 46,3 | 61,4 |
| Высокое аркообразное твердое небо | 12,3 | - | 56,7 | 17,9 |
| Расщелина неба | 7,3 | 3,9 | 10,1 | 6,3 |
| Нарушения окклюзии | 95,4 | 86,7 | 98,3 | 97,6 |
| Аномалии мягких тканей | | | | |
| Микростомия | - | - | 18,6 | 16,7 |
| Аномалии строения языка (макроглоссия, складчатость) | 47,9 | 31,4 | 56,5 | 35,4 |
| Нарушение позиционирования языка в полости рта | 99,2 | 52,3 | 78,4 | 76,9 |
| Низкий тонус круговой мышцы рта, языка, жевательных мышц | 98,9 | 76,5 | 97,5 | 91,4 |
| Аномалии зубов | | | | |
| Аномалии анатомии зубов (микродонтия, тауродонтизм, конические зубы и пр.) | 8,7 | 58,9 | 90,7 | 43,6 |
| Нарушение сроков прорезывания временных и постоянных зубов | 71,3 | 53,2 | 34,8 | 37,3 |
| Первичная адентия | 13,9 | 21,5 | 24,2 | 18,3 |
| Аномалии комплектности зубов | 9,6 | 11,2 | 15,6 | 19,5 |
| Функциональные аномалии органов полости рта | | | | |
| Дроулинг слюны | 68,9 | 43,4 | 76,8 | 89,2 |
| Нарушения ротового дыхания | 94,4 | 76,8 | 96,7 | 96,5 |
| Бруксизм | 89,4 | 23,5 | 32,3 | 56,6 |
| Дисфункция ВНЧС | 75,7 | 54,9 | 98,3 | 89,9 |



Рис. 1. Пациент К., 14 лет. Аутизм. Аркообразное небо, сужение верхней челюсти.



Рис. 2. Пациент О., 8 лет. Синдром Дауна. Аномалия формы центральных резцов («конические зубы»), первичная адентия временных и постоянных боковых резцов, макроглоссия, патология окклюзии.

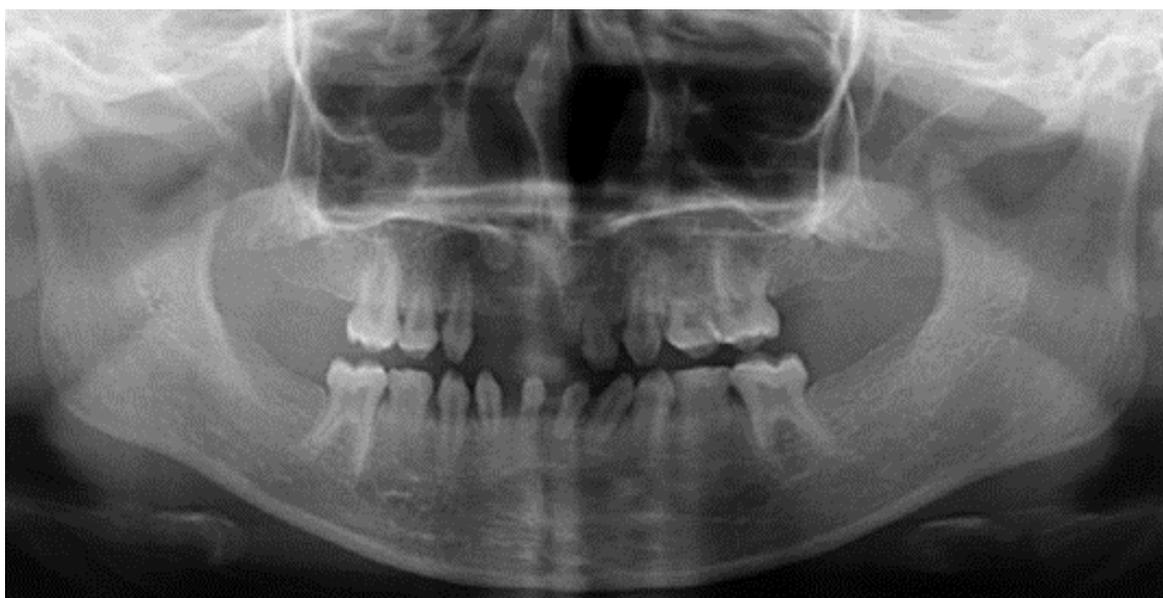


Рис. 3. Пациент И., 10 лет. Умственная отсталость. Ортопантомограмма демонстрирует состояние полностью сформированного молочного прикуса с отсутствующими центральным и правым боковым резцом верхней челюсти и полным отсутствием зачатков постоянных зубов.



Рис. 4. Пациент О., 15 лет. Детский церебральный паралич. Ортопантомограмма демонстрирует отсутствие зачатков 35, 45, 38 зубов.



Рис 5. Пациент С., 14 лет. Аутизм. Ортопантомограмма демонстрирует отсутствие зачатков 25, 35, 45 зубов.

Аномалии зубов в сопоставимых значениях были представлены в основной группе нарушениями анатомии (микродонтия, тауродонтизм, конические зубы и пр.), сроков прорезывания временных и постоянных зубов, первичной адентией и нарушениями комплектности зубных рядов. В среднем, частота проявлений всех видов аномалий зубов у детей с ПНП в 2,8 раза превышает данный показатель у детей контрольной группы. Подобные проявления приводят не только к развитию нарушений окклюзии: нарушение анатомии зубов ухудшает их самоочищение, снижает эффективность эндодонтического лечения вследствие аномальных особенностей внутреннего строения зубов, а также ухудшает эстетику улыбки,

что отрицательно влияет на социализацию данного контингента пациентов.

Функциональные аномалии органов полости рта (нарушения ротового дыхания и дисфункция ВНЧС), являющиеся скорее следствием описанных выше орофациальных аномалий, представлены в обеих группах исследования, однако данные показатели достоверно выше аналогичных в контрольной группе (в 1,9 и 3,5 раза соответственно). Частота бруксизма была наиболее высокой у детей с ДЦП (89,4%), а дреолинг ротовой жидкости чаще всего выявлялся у детей с УО (89,2%), однако средние цифры частоты проявлений данных функциональных расстройств в основной группе составили 50,4% и 69,5% соответственно, притом у детей контрольной группы эти нарушения не

были выявлены. Явления бруксизма способны усугублять ортодонтическую патологию и способствовать формированию миофункциональных нарушений. Дроулинг слюны возникает, по видимому, в раннем постнатальном периоде вследствие дисфункций вегетативной нервной системы, что вполне закономерно для детей с ПНП. Однако усиливать это явление в дальнейшем способны и другие анатомо-функциональные нарушения и аномалии, описанные выше: нарушения акта глотания, снижение функции круговой мышцы рта, нарушения окклюзии, аркообразное небо. Явления дроулинга у детей с ПНП в совокупности с ксеростомией способствуют нарушениям гомеостаза полости рта в целом и являются важнейшим фактором риска развития стоматологической патологии [3].

Анализируя вышесказанное, можно сделать следующие выводы.

Все выявленные нарушения могут быть квалифицированы как врожденные орофациальные аномалии развития, обусловленные дисэмбриогенезом в период, общий для формирования нервной трубки и полости рта (5-6 неделя).

Орофациальные аномалии у детей с ПНП по частоте значительно превосходят показатели контрольной группы ($p < 0,05$), а некоторые из них (деформации черепа, микростомия, бруксизм, дроулинг ротовой жидкости) в принципе не выявлены у здоровых детей.

Выявленные орофациальные аномалии можно квалифицировать как врожденные морфологические предикторы стоматологических заболеваний, так как они являются известными и доказанными факторами риска развития болезней твердых тканей зубов, пародонта, хейлитов, стоматитов и т.д.

Таким образом, систематизация и выявление причинно-следственных связей в развитии приобретенных стоматологических заболеваний у детей с психоневрологической патологией и орофациальными аномалиями может способствовать разработке превентивных и практических стратегий для управления коморбидной патологией (психоневрологические расстройства) в целях снижения стоматологической заболеваемости данного контингента.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Иванова А.А., Терлецкая Р.Н., Косова С.А. Тенденции заболеваемости и состояние здоровья детского населения Российской Федерации // Российский педиатрический журнал. – 2012. – № 6. – С. 4-9. [Baranov A.A., Albitsky V.Yu., Ivanova A.A., Terletsckaya R.N., Kosova S.A. Trends and the health status of the child population of the Russian Federation. Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal. 2012; (6): 4-9 (in Russ.)].
2. Беликова А.А., Микляева Т.А., Шамшадинова А.Р. Особенности ведения стоматологических пациентов со стойкими нарушениями центральной нервной системы // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2015. – Т. 5, № 10. – С. 1242-1243. [Belikova A.A., Miklyayeva T.A., Shamshadinova A.R. Features of the management of dental patients with persistent disorders of the central nervous system. Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy. 2015; 5(10): 1242-1243 (in Russ.)].
3. Гуленко О.В., Быков И.М., Гайворонская Т.В. Дроулинг слюны у детей с психоневрологическими расстройствами как фактор риска развития стоматологической патологии // Стоматолог. Минск. – 2017. – № 4 (27). – С. 48-53. [Gulenko O.V., Bykov I.M., Gayvoronskaya T.V. Drooling of saliva in children with psychoneurological disorders as a risk factor for the development of dental pathology. Stomatolog. Minsk. 2017; 27(4): 48-53 (in Russ.)].
4. Дониёрова Ф.А. Соматический и неврологический статус детей с аутизмом // Молодой ученый. – 2017. – Т. 154, № 20. – С. 189-192. [Doniyorova F.A. Somatic and neurological status of children with autism. Molodoy uchenyy. 2017; 154(20): 189-192. (in Russ.)].
5. Кольшикина М.С., Кочетова М.С. Некоторые особенности обследования пациента с детским церебральным параличом на ортодонтическом приеме // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2017. – Т. 7, № 9. – С. 1487-1489. [Kolyshkina M.S., Kochetova M.S. Some features of the examination of a patient with cerebral palsy on orthodontic treatment. Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy. 2017; 7(9): 1487-1489 (in Russ.)].
6. Лапина Н.В. Показатели качества жизни – как субъективная оценка функционального состояния стоматологических больных с невротическими расстройствами до и после ортопедического лечения // Казанская наука. – 2011. – № 2. – С. 240-243. [Lapina N.V. The qualitative indices of life as subject estimation of functional condition stomatological patients with neurotic disorders before and after orthopedic treatment. Kazanskaya nauka. 2011; (2): 240-243 (in Russ.)].
7. Рустамова Э.В., Лапина Н.В., Сеферян К.Г., Попков В.Л., Изниина Е.В. Влияние уровня тревожности на качество жизни пациентов с частичным отсутствием зубов и дисфункциональными состояниями ВНЧС на этапах ортопедической реабилитации // Сеченовский вестник. – 2017. – № 3(29). – С. 38-43. [Rustamova E.V., Lapina N.V., Seferyan K.G., Popkov V.L., Izhnina E.V. The influence of the level of anxiety on quality of life of patients with partial lack of teeth and dysfunctional states of the temporomandibular joint at the stages of orthopedic

- rehabilitation. *Sechenovskiy vestnik*. 2017; 29(3): 38-43 (in Russ.)].
8. *Al Hashmi H., Kowash M., Hassan A., Al Halabi M.* Oral Health Status among Children with Cerebral Palsy in Dubai, United Arab Emirates // *J Int Soc Prev Community Dent*. – 2017. – Vol. 7, Suppl. 3. – P. 149-154. – DOI: 10.4103/jispcd.JISPCD_295_17.
 9. *Ghaith B., Al Halabi M., Kowash M.* Dental Implications of Down Syndrome (DS): Review of the Oral and Dental Characteristics // *JSM Dent*. – 2017. – Vol. 5, N 2. – P. 1087.
 10. *Jan B.M., Jan M.M.* Dental health of children with cerebral palsy // *Neurosciences (Riyadh)*. – 2016. – Vol. 21, N 4. – P. 314-318. – DOI: 10.17712/nsj.2016.4.20150729.
 11. *Kawakami M., Liu M., Otsuka T., Wada A., Uchikawa K., Aoki A., Otaka Y.* Asymmetric skull deformity in children with cerebral palsy: frequency and correlation with postural abnormalities and deformities // *J Rehabil Med*. – 2013. – Vol. 45, N 2. – P. 149-153. – DOI: 10.2340/16501977-1081.
 12. *Sixou J.-L., Vernusset N., Daigneau A., Watine D., Marin L.* Orofacial therapy in infants with Down syndrome // *Dentofacial Anom Orthod*. – 2017. – Vol. 20, N 1. – P. 108. – DOI: 10.1051/odfen/2016038.
 13. *Torales J., Barrios I., González I.* Problemáticas de salud bucodental en personas con trastornos mentales. Oral and dental health issues in people with mental disorders // *Medwave*. – 2017. – Vol. 17, N 8. – P. 7045. – DOI: 10.5867/medwave.2017.08.7045.

Поступила в редакцию 11.10.2018

Подписана в печать 20.12.2018

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ НЕЙРАЛЬНЫХ И СОСУДИСТЫХ СТРУКТУР ГИППОКАМПА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ИММОБИЛИЗАЦИОННОМ И ЭМОЦИОНАЛЬНО-БОЛЕВОМ СТРЕССЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ И ИХ АНАЛИЗ В СВЯЗИ СО СТАРЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ПАТОГЕНЕЗОМ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

© Должиков А.А.¹, Бобынцев И.И.^{3,4}, Белых А.Е.^{3,4}, Должикова И.Н.²

¹ Кафедра анатомии и гистологии человека, ² кафедра фармакологии
Белгородского государственного национального исследовательского университета, Белгород;
³ кафедра патофизиологии, ⁴ НИИ общей патологии
Курского государственного медицинского университета, Курск
E-mail: ihcdaa@mail.ru

Целью работы являлось изучение изменений микрососудистого русла гиппокампа при стрессе у крыс-самцов в условиях хронического иммобилизационного стресса и хронического эмоционально-болевого стресса. Обнаружены поражения в полях СА1 и СА3 гиппокампа с дистрофическими изменениями нейронов, их гибелью. Одновременно показано развитие поражения микрососудов, в основном капилляров и посткапиллярно-венулярного звена с разрушением структур гематоэнцефалического барьера. В статье обсуждается роль стресса как одного из триггерных факторов в старении структур гиппокампа и его поражении при болезни Альцгеймера. Полученные данные дают основания рассматривать в едином комплексе проблемы связанных или не связанных с возрастом нейродегенеративных поражений, изменений церебральной микроциркуляции, состояния гематоэнцефалического барьера и участия в них стресс-обусловленных механизмов.

Ключевые слова: стресс, гиппокамп, болезнь Альцгеймера, старение, гематоэнцефалический барьер, микрососудистое русло, повреждение нейронов.

MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE NEURAL AND VASCULAR STRUCTURES OF THE HIPPOCAMPUS DURING CHRONIC IMMOBILIZATION AND EMOTIONALLY PAINFUL STRESS IN THE EXPERIMENT AND THEIR ANALYSIS IN CONNECTION WITH THE AGING OF BRAIN AND PATHOGENESIS OF ALZHEIMER'S DISEASE

Dolzhikov A.A.¹, Bobytsev I.I.^{3,4}, Belykh A.E.^{3,4}, Dolzhikova I.N.²

¹ Department of Human Anatomy and Histology, ² Department of Pharmacology
of Belgorod State National Research University, Belgorod;

³ Department of Pathophysiology, ⁴ Research Institute of General Pathology of Kursk State Medical University, Kursk

The aim of the work was the studying of stress changes in the hippocampus microvascular bed in male rats under chronic immobilization and chronic emotionally painful stresses. Lesions were found in the hippocampus CA1 and CA3 fields accompanied by dystrophic changes in neurons and their death. Simultaneously, the development of microvascular involvement (mainly, capillaries and a postcapillary-venular part) with destruction of the blood-brain barrier structures is revealed. The article discusses the role of stress as one of the trigger factors in the aging of the hippocampus structures and its damage in Alzheimer's disease. The data obtained give reason to consider the problems of age-related neurodegenerative lesions, changes in cerebral microcirculation, the state of the blood-brain barrier and the participation of stress-related mechanisms in them as a single complex.

Keywords: stress, hippocampus, Alzheimer's disease, aging, blood-brain barrier, microvascular bed, neuronal damage.

Накопленные к настоящему времени клинические и экспериментальные данные по проблеме стресс-обусловленных изменений органов и систем, а также нейродегенеративных заболеваний и возрастных изменений головного мозга дают основания для их взаимосвязанного рассмотрения. Главные предпосылки для этого следующие. Во-первых, практически постулировано, что гиппокамп, относящийся к структурам головного мозга, участвующим в обеспечении механизмов долговременной памяти и поведенческих реакций, относится к кортикостероид-, а значит, и стресс-чувствительным структурам [26]. Во-вторых, наряду с фронтальной корой гиппокамп

рано подвергается структурным изменениям как при нормальном, так и патологическом старении, а также при болезни Альцгеймера (БА). В третьих, имеется достаточно большое количество данных, указывающих на кортикостероид-зависимые механизмы нормального и патологического старения головного мозга [30]. В понимании патогенеза БА к настоящему времени достигнут значительный прогресс, что отражено в целом ряде фундаментальных исследований [3, 18, 25]. При этом значительный интерес имеют представления о БА как следствии патологии гематоэнцефалического барьера [19], о чем свидетельствуют данные как морфологических [22], так и клинических иссле-

дований, полученных методами высокоразрешающей нейровизуализации [6, 9, 14]. В отечественной литературе имеются работы, демонстрирующие значимые изменения в гиппокампе, а также высокую чувствительность его нейронов к действию стресса у людей на фоне старения [1, 2]. Целью данного исследования являлось изучение изменений микрососудистого русла гиппокампа при стрессе с позиций современных представлений о механизмах нейродегенерации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на 40 крысах-самцах Вистар, разделенных на 3 группы: интактный контроль (20 особей), группы с моделированием хронического иммобилизационного стресса и хронического эмоционально-болевого стресса (по 10 животных в каждой).

Иммобилизационный стресс моделировали путем помещения животных в тесные индивидуальные боксы в положении на спине по два часа ежедневно пять суток подряд. Для создания эмоционально-болевого стресса использовали модификацию методики Matthews et al. [15]: в камеру с электрифицированным металлическим решетчатым полом помещали попарно сгруппированных животных, которым проводили электрокожное раздражение лап. С помощью программируемого электростимулятора на пол камеры в течение 30 минут подавались импульсы тока силой 0,2-0,3 мА и продолжительностью 5 сек с межимпульсным интервалом 15 сек. Данное воздействие выполняли ежедневно в течение 5 дней подряд.

Животных выводили из эксперимента обескровливанием под эфирным наркозом путем забора крови из правого желудочка сердца. Головной мозг извлекали целиком и фиксировали в 10% растворе формалина в течение 24 часов. Фиксированный мозг разрезали во фронтальной плоскости. Срез, содержащий гиппокамп, заливали в парафин стандартным способом. Корональные гистологические срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, тионином по Нисслию и галлоцианин-хромовыми квасцами по Эйнарсону. Готовые препараты сканировали с помощью системы для архивирования изображений «Mirax Desk» и в дальнейшем проводили морфометрию с помощью программы «Pannoramic Viewer 1.15.4». При этом измеряли линейные размеры и площади перикарионов нейронов, диаметры ядер, количество нейронов на 1000 мкм² площади среза. Количественные данные обработаны статистически с применением параметрических (t-критерий Стьюдента) и непараметрических (χ^2 Пирсона) методов оценки достоверности отличий.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У интактных животных нейрональные слои гиппокампа и расположенной рядом зубчатой извилины четко определяются при окрасках хроматофильного вещества в перикарионах (рис. 1). Преобладающие в полях СА1 и СА3 пирамидные нейроны (рис. 2) плотно расположены, имеют типичную форму, четкие контуры и хорошо различимые за счет хроматофильного вещества начальные участки боковых и апикального дендритов. В зубчатой извилине пирамидные нейроны аналогичного строения, нейроны зернистого слоя средних размеров, расположены плотно и нечетко отграничены от пирамидных. Среди пирамидных нейронов до не менее трети численности составляют двуядрышковые.

Кровеносное микрососудистое русло представлено артериолами, прекапиллярами, капиллярами, посткапиллярными, собирательными и мышечными венулами (рис. 2). На наружной поверхности артериальных и венозных сосудов определяются округлые и овальные ядра клеток типа перицитарных. Характерно обилие в белом веществе узких капилляров диаметром менее 7 мкм, не содержащих форменных элементов (рис. 3). Наружные контуры стенок кровеносных сосудов непосредственно окружены гомогенным или мелкозернистым при обычных окрасках белым веществом. На отдельных участках вокруг сосудов заметны фибриллярные радиальные структуры по типу ножек астроцитов (рис. 4).

В экспериментальных группах при обоих видах стресса выявлены качественно сходные изменения нейрональных и сосудистых структур гиппокампа. В полях СА1 и СА3 выражены повреждения нейронов в виде дисхромии цитоплазмы, фокального хроматолиза, определяются очаги нейронального опустошения, разрежение структуры нейрональных слоев (рис. 5). При этом имеются признаки апоптотической гибели нейронов в виде кариопикноза и очагов со свободно расположенными в нейропиле пикнотичными ядрами. Наличие нейрональной гибели подтверждается достоверным уменьшением количества нейронов на 1000 мкм² площади среза, достоверно более выраженным в поле СА3 (14,7±7,7; в поле СА1 – 33,3±4,1). В перикарионах выражена дисхромия в виде сочетания очагов хроматолиза и, напротив, гиперхроматоза с формированием гомогенных гиперхромных веретеновидных и глобулярных структур. Уменьшены максимальные размеры перикарионов пирамидных нейронов, соответствующие линии их апикальных дендритов, и площади перикарионов. Видимые за счет хроматофильного вещества участки дендритов деформированы, часто имеют «ампутированный» вид.

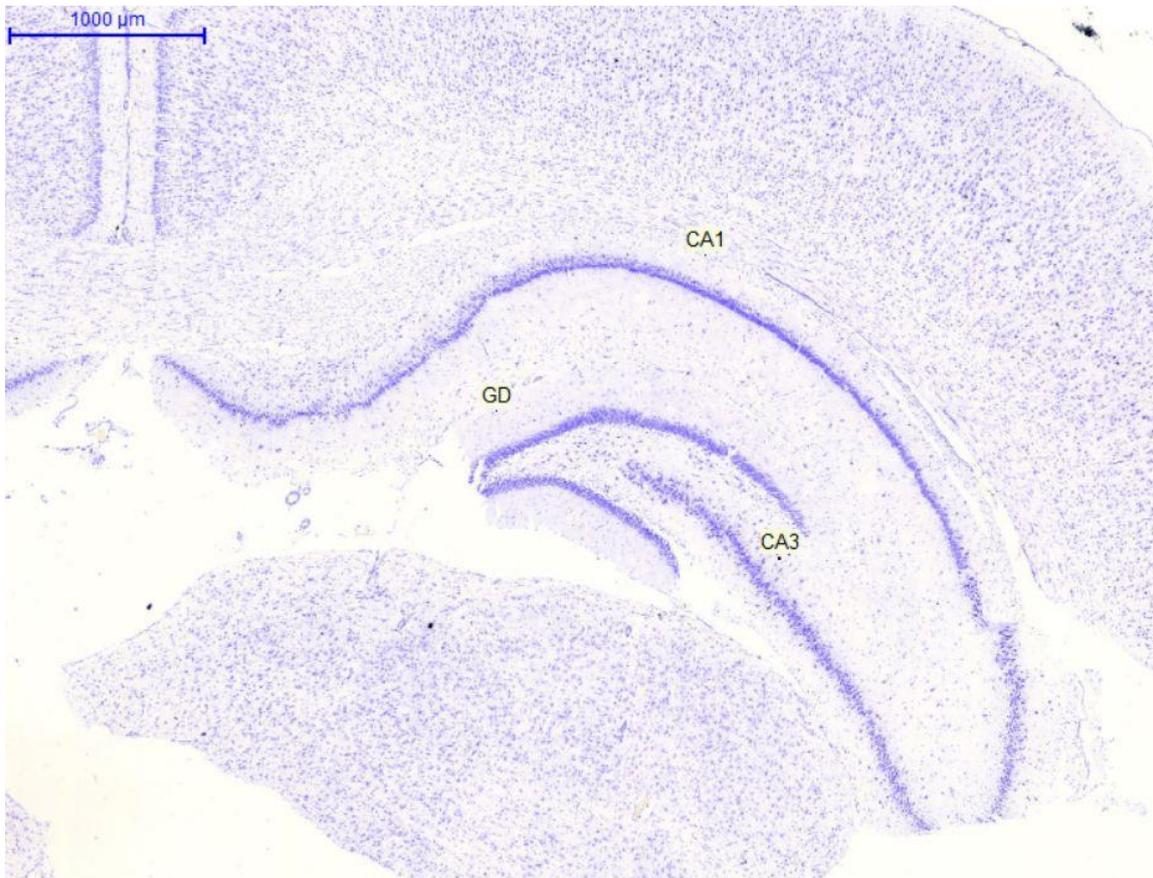


Рис. 1. Общая структура, топография полей изученных областей гиппокампа в норме: CA1 и CA3 – поля гиппокампа (Cornu Ammonis 1 и 3), GD – зубчатая извилина (Gyrus Dentatus), Ep – энториальная область коры. Окраска тионином по Нисслю. x 100.

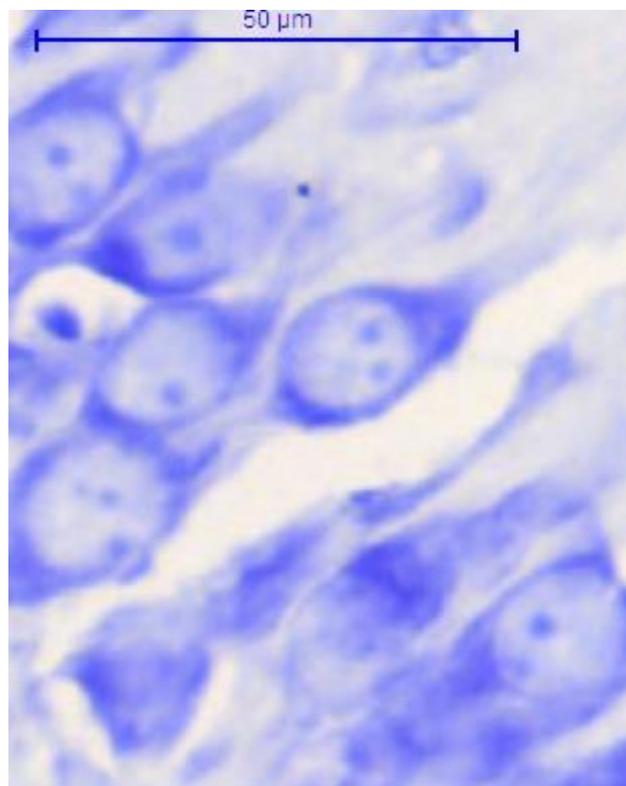


Рис. 2. Нейроны пирамидного слоя области CA3 гиппокампа в норме; большая часть нейронов в данном участке двудыршковые. Окраска тионином по Нисслю. x 400.

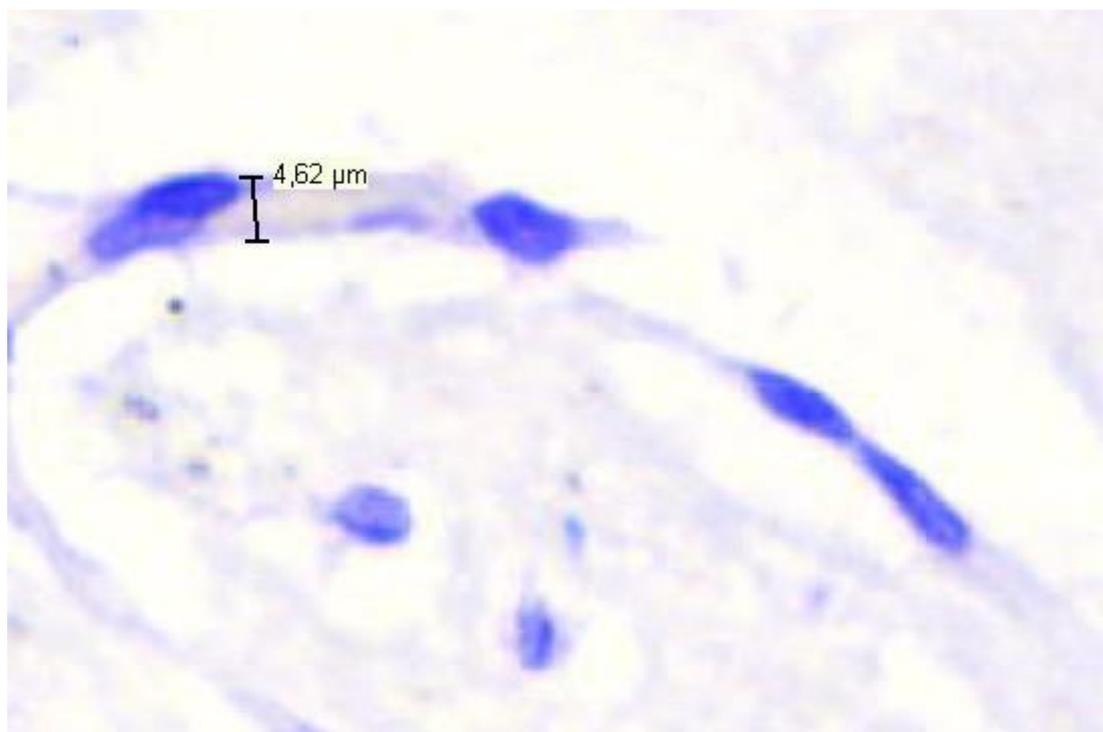


Рис. 3. Капилляры и перикапиллярные пространства в белом веществе гиппокампа в норме. Окраска галлоцианином по Эйнарсону. x 400.

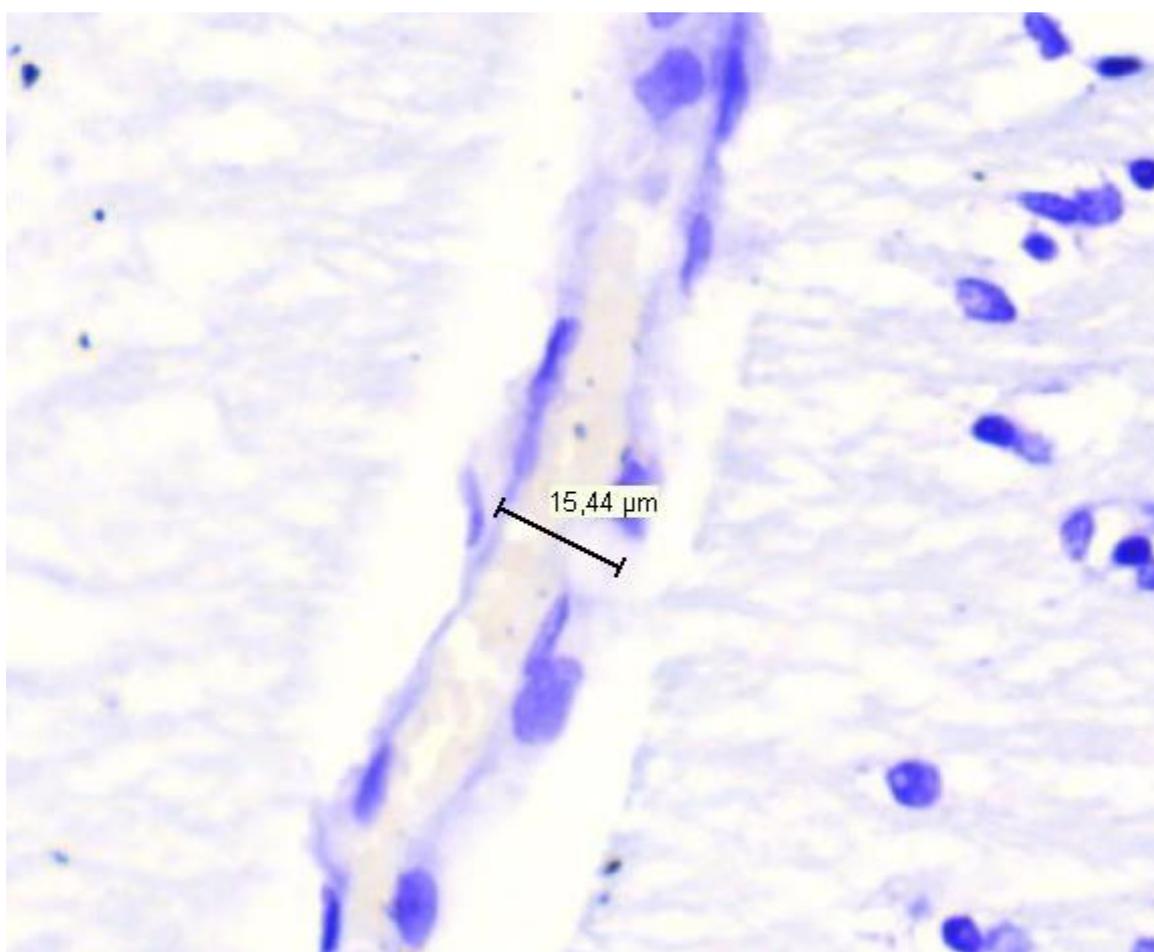


Рис. 4. Посткапиллярная вена и перивенулярное пространство в гиппокампе в норме; в перивенулярном пространстве по наружному контуру стенки вены определяются фибриллярные структуры ножек астроцитов. Окраска галлоцианином по Эйнарсону. x 400.

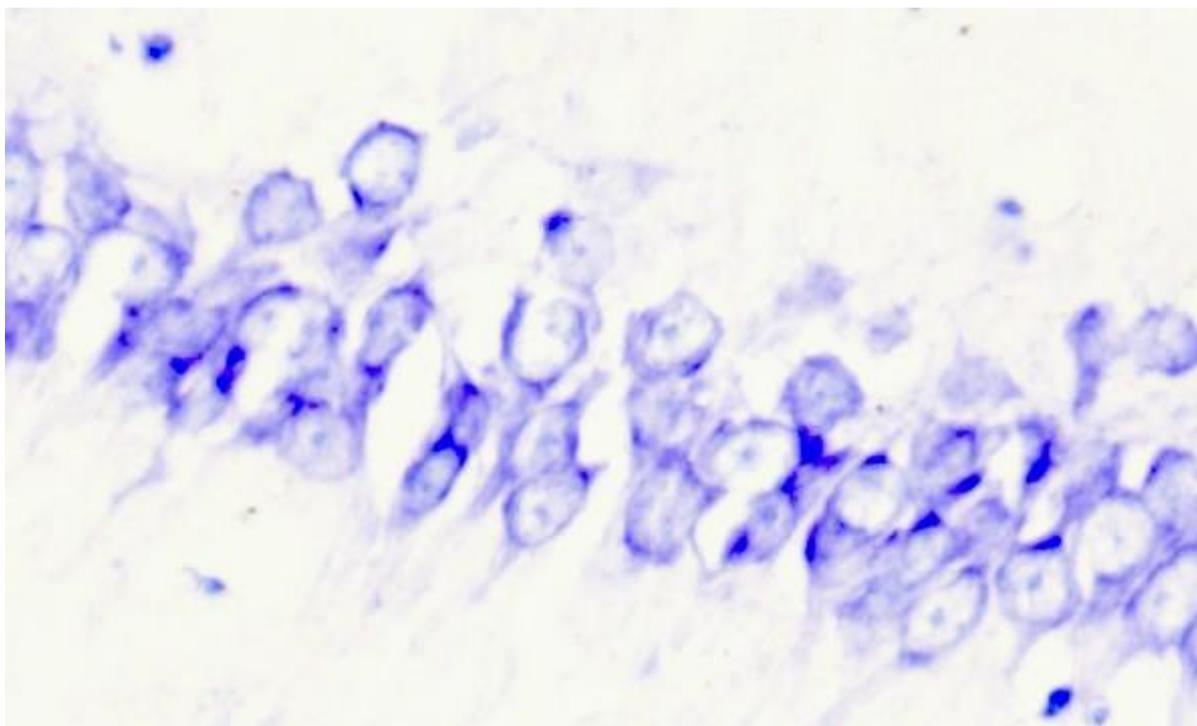


Рис. 5. Изменения нейронов при иммобилизационном стрессе: очаги нейронального опустошения, дисхромия, фокальный хроматолиз в перикарионах пирамидных нейронов в поле СА1. Окраска галлоцианином по Эйнарсону. х 400.

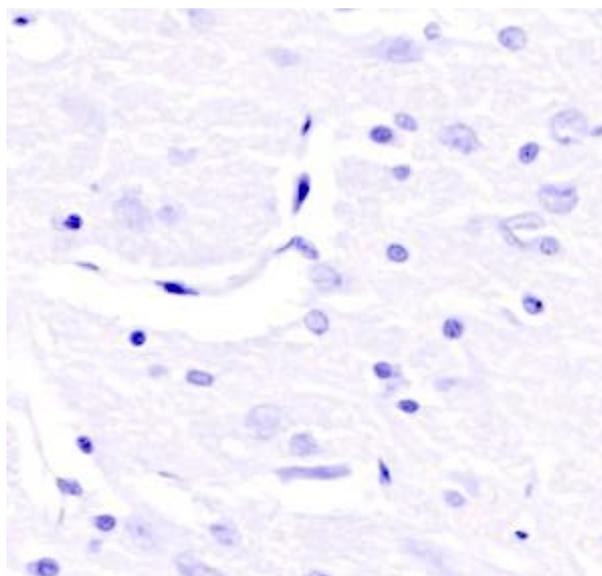


Рис. 6. Изменения микрососудов гиппокампа при стрессе: капилляры с десквамированным эндотелием, ядра которого свободно расположены в белом веществе и перикапиллярных пространствах. Окраска гематоксилином и эозином. х 400.

Значимые изменения выявлены и в микрососудистом русле (рис. 6, 7). Имеются признаки гемореологических нарушений в виде сладжей эритроцитов, в отдельных венулах выявлены пристеночные фибриновые тромбы. В капиллярах выражена десквамация эндотелия, за счет чего в отдельных участках поврежденные капилляры определялись в виде изолированно лежащих в белом веществе ядер эндотелиоцитов. Диссоциированы контакты стенок сосудов с прилежащим

белым веществом, что проявляется фрагментированностью, бахромчатым видом адвентициальной части стенок сосудов, наличием щелевидных и кривозонных периваскулярных пространств, особенно выраженных вокруг собирательных венул (рис. 7) и капилляров. В отдельных сегментах капилляров создается картина их компрессии и неравномерного сужения просвета.

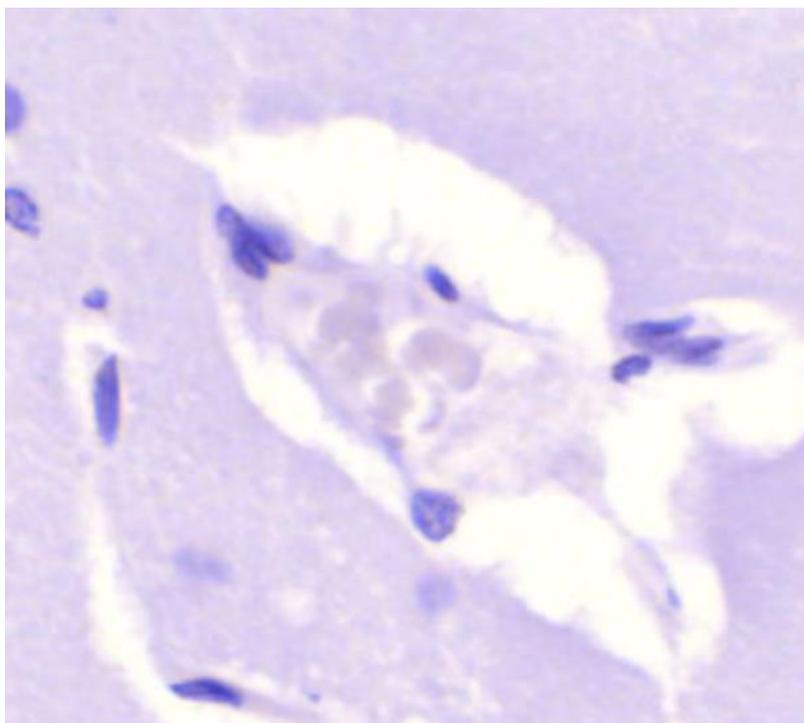


Рис. 7. Изменения микрососудов гиппокампа при стрессе: диссоциация перивенулярных глиальных структур, расширенные перивенулярные пространства, в просвете венулы сладж эритроцитов. Окраска гематоксилином и эозином. х 400.

Полученные нами данные свидетельствуют о развитии в гиппокампе значимых нейрональных повреждений как при иммобилизационном, так и эмоционально-болевым стрессе. При этом они качественно сходны, что отражает неспецифичность стрессовых воздействий и универсальность повреждающего фактора, в роли которого, с учетом данных литературы, наиболее вероятно выступает повышение уровня кортикостероидов.

В литературе в настоящее время в целом постулированы следующие факты. Во-первых, гиппокамп является областью мозга с наибольшей концентрацией кортикостероидных рецепторов. Во-вторых, хронический стресс вызывает нарушение когнитивных функций, ответственным за которые является гиппокамп, например, пространственное обучение [23, 26]. При этом адреналэктомия перед моделированием стресса предупреждает данный эффект. Повреждение гиппокампальных нейронов при стрессе доказано морфологическими исследованиями как отечественных [1, 2], так и зарубежных авторов [22]. Нами и другими отечественными авторами [2] выявлена наибольшая степень повреждений в поле СА3 гиппокампа с наличием признаков апоптотической гибели нейронов. При этом в основном повреждались пирамидные нейроны, их перикарионы и дендриты, что может быть основой нарушений интегративной функции гиппокампа на уровне известной межнейронной последовательности: зубчатая извилина – пирамидные нейроны поля СА3 – нейроны поля СА1 – энториальная

кора [26]. Выявленные нами морфологические картины дают основания предполагать в качестве основного механизма гибели нейронов апоптоз. На это указывают и данные других авторов [2], изучавших экспрессию в нейронах факторов апоптотического каскада. Наблюдавшиеся нами картины гиперхроматоза перикарионов с формированием глобулярных и веретеновидных структур с учетом использованных методов окраски соответствуют агрегатам гранулярной эндоплазматической сети, однако напоминают нейрофибрилярные агрегаты (клубки), формирующиеся в результате нейродегенерации при БА.

Отечественными авторами показано, что стресс-обусловленные повреждения гиппокампа более выражены на фоне возрастных изменений [2]. В связи с последним заслуживает внимания анализ экспериментальные данных и гипотезируемых в литературе теоретических положений относительно влияния стресса на механизмы старения мозга о значимых индивидуальных отличиях в этих процессах. Несмотря на тот факт, что экспериментальные животные в среднем демонстрируют ухудшение выполнения когнитивных тестов, выявлено, что некоторые животные сохраняют когнитивные способности, сопоставимые с таковыми у молодых особей, тогда как у других они резко нарушены. Этот феномен описан у приматов [21], грызунов [11, 17], наблюдается и у человека [7, 13]. Одним из факторов его проявления предполагаются индивидуальные отличия в стрессовой системе. Они могут быть свя-

заны как с естественными генетическими отличиями, так и с неодинаковой степенью действия стрессовых факторов среды обитания на протяжении жизни индивидов [23]. Гиппокамп является кортикостероид-чувствительной структурой и при этом обеспечивает ингибирующий контроль активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [9]. При старении он подвергается наиболее выраженным изменениям. Хронический стресс вызывает, как указано выше, нарушение когнитивных функций. Это же происходит и при старении.

Вышеизложенные факты способствовали обоснованию глюкокортикоидной гипотезы старения [11, 12, 13, 16, 23], согласно которой даже физиологический уровень кортикостероидов, но действующий в течение всей жизни индивида, приводит к их накоплению и повреждающему действию в стероид-чувствительных структурах мозга, таких как гиппокамп. В свою очередь повреждения гиппокампа обуславливают нарушение механизма отрицательной обратной связи.

Кроме нейрональных повреждений нами выявлены значимые изменения в микрососудистом русле гиппокампа. В частности, установлены признаки гемореологических нарушений с тромбообразованием в посткапиллярно-венулярном и венозном сегментах сосудистого русла. Наблюдаются признаки потери интегрированности сосудистой стенки в глиальном окружении белого вещества, повреждения эндотелиальной выстилки капилляров, что в конечном итоге является основой утраты функциональной целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Обусловленные гемореологическими нарушениями затруднения оттока в дренажном сегменте микроциркуляторного русла приводят к повышению внутривенулярного/венозного и интракапиллярного давления, транссудации жидких компонентов крови и формированию периваскулярных пространств, патогномичных для разрушения ГЭБ. В свою очередь, накопление продуктов транссудации в перикапиллярных пространствах может приводить к компрессии капилляров, еще большему повышению сопротивления кровотоку в сегментах капиллярного ложа, вторичным прекапиллярно-артериолярным спастическим реакциям. Все это может приводить к локальным ишемическим повреждениям. В аспекте патогенеза БА и для сопоставления с полученными нами данными необходимо привести следующие сведения. О повреждениях ГЭБ как патогенетическом факторе БА свидетельствуют многие литературные данные [19]. Нейровизуализационные исследования у индивидов с умеренными когнитивными нарушениями и ранней болезнью Альцгеймера показали разрушение гематоэнцефалического

барьера в гиппокампе и многочисленных областях серого и белого вещества [6, 9, 27, 28, 29] перед развитием атрофии головного мозга и деменции. Эти исследования использовали высокоинформативные методы динамической контрастированной магнитно-резонансной томографии для демонстрации нарушений проницаемости ГЭБ к контрастному веществу – гадолинию. Увеличение церебральных микрокровоизлияний, свидетельствующее о потере цереброваскулярной интеграции было также продемонстрировано при МРТ исследовании у 25% индивидов с умеренными когнитивными нарушениями и у 45-78% пациентов с ранней БА перед деменцией [6, 9, 31].

Разрушение ГЭБ при БА было доказано более чем в 20 независимых посмертных патоморфологических исследованиях [22], выявивших капиллярную экстрavasацию, периваскулярные скопления фибриногена, тромбина, альбумина и иммуноглобулина G (IgG), депозиты гемосидерина, дегенерацию перицитов и эндотелиоцитов, разрушение плотных контактов и диапедезные кровоизлияния. Кроме того, имеются данные о корреляции расширения периваскулярных пространств с когнитивными функциями у здоровых индивидов в старческом возрасте [14].

Таким образом, поражение кровеносных сосудов и ГЭБ являются важнейшими звеньями патогенеза БА, и не только в связи с развивающейся при ней амилоидной ангиопатией. В достаточной степени продемонстрированы повреждения гиппокампальных структур при стрессе и участие стресс-обусловленных механизмов в старении мозга. Полученные нами данные свидетельствуют о развитии значимых повреждений нейронов и микрососудистого русла гиппокампа. Генез повреждений нейронов, вероятно, является как первичным в силу их кортикостероид-чувствительности, так и вторичным в результате микроциркуляторных нарушений. В целом полученные нами данные дают основания рассматривать в едином комплексе проблемы связанных или не связанных с возрастом нейродегенеративных поражений, изменений церебральной микроциркуляции, состояния гематоэнцефалического барьера и участия в них стресс-обусловленных механизмов. Сходный подход реализуется в серии исследований, объединяемых под единым фундаментальным направлением и соответствующим изданием «Progress in the brain research» [3].

Одним из значимых и перспективных направлений исследований, которое осталось за рамками данной работы, является изучение возрастных когнитивных особенностей в связи с морфологическими изменениями гиппокампа и других

функционально ассоциированных с ним мозговых структур при стрессе, а также при различных методах профилактики вызываемых им повреждений.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Горелик Е.В., Смирнов А.В., Григорьева Н.В., Шмидт М.В., Рогова Л.Н., Александрова Л.И., Гуров Д.Ю., Яковлев А.Т., Должиков А.А. Полуколичественная характеристика гиппокампа у людей пожилого возраста с церебральным атеросклерозом // Морфология. – 2016. – Т. 149, № 3. – С. 65-65а. [Gorelik Ye.V., Smirnov A.V., Grigoriyeva N.V., Shmidt M.V., Rogova L.N., Aleksandrova L.I., Gurov D.Yu., Yakovlev A.T., Dolzhikov A.A. The semi-quantitative characterization of the hippocampus in the individuals of advanced age with cerebral atherosclerosis. *Morfologiya*. 2016; 149(3): 65-65a (in Russ.)].
2. Смирнов А.В., Григорьева Н.В., Экова М.Р., Шмидт М.В., Медников Д.С., Тюренков И.Н., Куркин Д.В., Волотова Е.В., Замараев В.С. Морфофункциональные изменения дорсального и вентрального отделов гиппокампа крыс при моделировании комбинированного стресса с учетом экспрессии CASPASE-3 и GFAP // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2018. – № 1 (65). – С. 82-85. – DOI: 10.19163/1994-9480-2018-1(65)-82-86. [Smirnov A.V., Grigorieva N.V., Ekova M.R., Schmidt M.V., Mednikov D.S., Tyurenkov I.N., Kurkin D.V., Volotova E.V., Zamaraev V.S. Morphofunctional changes of the dorsaland ventral hippocampus of rats in modeling the combined stress with CASPASE-3 and GFAP expression. *Vestnik VolgGMU*. 2018; 65(1): 82-85 (in Russ.)].
3. Aging of the Brain and Alzheimer's Disease // Progress in the brain research / D.F. Swaab, E. Fliers, M. Mirmiran, W.A. Van Gool, F. Van Haaren, editors. – Elsevier, 1986. – Vol. 70. – 543 p.
4. Alzheimer's Disease: A Century of Scientific and Clinical Research / G. Perry, J. Avila, J. Kinoshita, M.A. Smith, editors. – IOS Press, 2006 – 468 p.
5. Bodnoff S.R., Humphreys A.G., Lehman J.C., Diamond D.M., Rose G.M., Meaney M.J. Enduring effects of chronic corticosterone treatment on spatial learning, synaptic plasticity, and hippocampal neuropathology in young and mid-aged rats // *J Neurosci*. – 1995. – Vol. 15, N 1, Pt 1. – P. 61-69.
6. Brundel M., Heringa S.M., de Bresser J., Koek H.L., Zwanenburg J.J., Jaap Kappelle L., Luijten P.R., Biessels G.J. High prevalence of cerebral microbleeds at 7Tesla MRI in patients with early Alzheimer's disease // *J Alzheimers Dis*. – 2012. – Vol. 31, N 2. – P. 259-263. – DOI: 10.3233/JAD-2012-120364.
7. Cabeza R., Anderson N.D., Locantore J.K., McIntosh A.R. Aging gracefully: compensatory brain activity in high-performing older adults // *Neuroimage*. – 2002. – Vol. 17, N 3. – P. 1394-1402.
8. Conrad C.D., Galea L.A., Kuroda Y., McEwen B.S. Chronic stress impairs rat spatial memory on the Y maze, and this effect is blocked by tianeptine pretreatment // *Behav Neurosci*. – 1996. – Vol. 110, N 6. – P. 1321-1334.
9. Heringa S.M., Reijmer Y.D., Leemans A., Koek H.L., Kappelle L.J., Biessels G.J.; Utrecht Vascular Cognitive Impairment (VCI) Study Group. Multiple microbleeds are related to cerebral network disruptions in patients with early Alzheimer's disease // *J Alzheimers Dis*. – 2014. – Vol. 38, N 1. – P. 211-221. – DOI: 10.3233/JAD-130542.
10. Hranilovic D., Bucan M., Wang Y. Emotional response in dopamine D2L receptor-deficient mice // *Behav Brain Res*. – 2008. – Vol. 195, N 2. – P. 246-250. – DOI: 10.1016/j.bbr.2008.09.007.
11. Issa A.M., Rowe W., Gauthier S., Meaney M.J. Hypothalamic-pituitary-adrenal activity in aged, cognitively impaired and cognitively unimpaired rats // *J Neurosci*. – 1990. – Vol. 10, N 10. – P. 3247-3254.
12. Landfield P.W. An endocrine hypothesis of brain aging and studies on brain-endocrine correlations and monosynaptic neurophysiology during aging // *Adv Exp Med Biol*. – 1978. – Vol. 113. – P. 179-199.
13. Lehmann H.E. Successful cerebral aging: clinical and pharmacological approaches to the aging brain // *J Psychiatr Pract*. – 2000. – Vol. 6, N 1. – P. 33-38.
14. MacLulich A.M., Wardlaw J.M., Ferguson K.J., Starr J.M., Seckl J.R., Deary I.J. Enlarged perivascular spaces are associated with cognitive function in healthy elderly men // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2004. – Vol. 75, N 11. – P. 1519-1523. – DOI: 10.1136/jnnp.2003.030858.
15. Matthews D.B., Morrow A.L., O'Buckley T., Flanagan T.J., Berry R.B., Cook M.N., Mittleman G., Goldowitz D., Tokunaga S., Silvers J.M. Acute mild foot-shock alters ethanol drinking and plasma corticosterone levels in C57BL/6J male mice, but not DBA/2J or A/J male mice // *Alcohol*. – 2008. – Vol. 42, N 6. – P. 469-476. – DOI: 10.1016/j.alcohol.2008.05.001.
16. McEwen B.S., Weiss J.M., Schwartz L.S. Selective retention of corticosterone by limbic structures in rat brain // *Nature*. – 1968. – Vol. 220, N 5170. – P. 911-912.
17. Meaney M.J., O'Donnell D., Rowe W., Tannenbaum B., Steverman A., Walker M., Nair N.P., Lupien S. Individual differences in hypothalamic-pituitary-adrenal activity in later life and hippocampal aging // *Exp Gerontol*. – 1995. – Vol. 30, N 3-4. – P. 229-251.
18. Molecular neurobiology of Alzheimer disease and related disorders / M. Takeda, T. Tanaka, R. Cacabelos, editors. – Karger, 2004. – 312 p.
19. Montagne A., Zhao Z., Zlokovic B.V. Alzheimer's disease: A matter of blood-brain barrier dysfunction? // *J Exp Med*. – 2017. – Vol. 214, N 11. – P. 3151-3169. – DOI: 10.1084/jem.20171406.

20. Nelson A.R., Sweeney M.D., Sagare A.P., Zlokovic B.V. Neurovascular dysfunction and neurodegeneration in dementia and Alzheimer's disease // *Biochim Biophys Acta*. – 2016. – Vol. 1862, N 5. – P. 887-900. – DOI: 10.1016/j.bbadis.2015.12.016.
21. Rapp P.R., Amaral D.G. Recognition memory deficits in a subpopulation of aged monkeys resemble the effects of medial temporal lobe damage // *Neurobiol Aging*. – 1991. – Vol. 12, N 5. – P. 481-486.
22. Sapolsky R.M., Krey L.C., McEwen B.S. Prolonged glucocorticoid exposure reduces hippocampal neuron number: implications for aging // *J Neurosci*. – 1985. – Vol. 5, N 5. – P. 1222-1227.
23. Sapolsky R.M., Krey L.C., McEwen B.S. The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis // *Endocr Rev*. – 1986. – Vol. 7, N 3. – P. 284-301. – DOI: 10.1210/edrv-7-3-284.
24. Song L., Che W., Min-Wei W., Murakami Y., Matsu-moto K. Impairment of the spatial learning and memory induced by learned helplessness and chronic mild stress // *Pharmacol Biochem Behav*. – 2006. – Vol. 83, N 2. – P. 186-193. – DOI: 10.1016/j.pbb.2006.01.004.
25. The Handbook of Alzheimer's Disease and Other Dementias / A.E. Budson, N.W. Kowall, editors. – Wiley-Blackwell, 2011. – 648 p.
26. The hippocampal book / P. Andersen, R. Morris, Amaral D., Bliss T., J. O'Keefe, editors. – Oxford University Press, 2007. – 832 p.
27. van de Haar H.J., Burgmans S., Jansen J.F., van Osch M.J., van Buchem M.A., Muller M., Hofman P.A., Verhey F.R., Backes W.H. Blood-Brain Barrier Leakage in Patients with Early Alzheimer Disease // *Radiology*. – 2016. – Vol. 281, N 2. – P. 527-535. – DOI: 10.1148/radiol.2016152244.
28. van de Haar H.J., Jansen J.F.A., Jeukens C.R.L.P.N., Burgmans S., van Buchem M.A., Muller M., Hofman P.A.M., Verhey F.R.J., van Osch M.J.P., Backes W.H. Subtle blood-brain barrier leakage rate and spatial extent: Considerations for dynamic contrast-enhanced MRI // *Med Phys*. – 2017. – Vol. 44, N 8. – P. 4112-4125. – DOI: 10.1002/mp.12328.
29. van de Haar H.J., Jansen J.F.A., van Osch M.J.P., van Buchem M.A., Muller M., Wong S.M., Hofman P.A.M., Burgmans S., Verhey F.R.J., Backes W.H. Neurovascular unit impairment in early Alzheimer's disease measured with magnetic resonance imaging // *Neurobiol Aging*. – 2016. – Vol. 45. – P. 190-196. – DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.06.006.
30. Wisniewski H.M., Terry R.D. Morphology of the aging brain, human and animal // *Progress in Brain Research* / D.M. Ford, editor. – Amsterdam : Elsevier, 1973. – P. 167.
31. Yates P.A., Desmond P.M., Phal P.M., Steward C., Szoek C., Salvado O., Ellis K.A., Martins R.N., Masters C.L., Ames D., Villemagne V.L., Rowe C.C.; AIBL Research Group. Incidence of cerebral microbleeds in preclinical Alzheimer disease // *Neurology*. – 2014. – Vol. 82, N 14. – P. 1266-1273. – DOI: 10.1212/WNL.0000000000000285.

Поступила в редакцию 21.07.2018

Подписана в печать 20.12.2018

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЖУРНАЛА "КУРСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК "ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ"

Настоящие правила основаны на «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов (www.icmje.org).

Все публикации в журнале являются бесплатными.

1. В журнале «Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье» печатаются ранее не опубликованные работы в области экспериментальной биологии и медицины, клинической медицины, общественного здоровья и фармации. Публикации могут быть представлены в виде оригинальных исследований, научно-методологических статей, обзоров литературы, дискуссионных статей, лекций, кратких сообщений, отчетов о конгрессах, съездах, симпозиумах и конференциях. Направляемые оригинальные работы должны давать полное представление о методах исследования, собранном материале и его статистической обработке (включая указание конкретных статистических критериев).

Не принимаются к печати статьи:

- выполненные с нарушением Правил и норм гуманного обращения с объектами исследования;
- напечатанные ранее в других изданиях или отправленные для публикации.

Ставя подпись под статьей, автор тем самым:

- передает права на издание и переводы своей работы редакции (включая возможность направления в научно-информационные базы и пр.);

- гарантирует оригинальность статьи и соблюдение международных и российских правовых норм при экспериментальных, доклинических и клинических исследованиях;

- несет полную ответственность за целостность данных и точность их анализа;

- дает согласие для передачи статьи третьим лицам на внешнее рецензирование и возможность публикации любой информации, полученной редакцией (в частности, адресов электронной почты);

- дает согласие на обработку представленных персональных данных;

- полностью принимает настоящие правила.

Организация, направляющая статью, наряду с авторами несет за нее ответственность.

Авторы, если это необходимо, должны обозначить возможные конфликты интересов, связанные с данной работой, а также потенциальные причины для их возникновения. Кроме того, в ряде случаев возможно указание лиц, кому, по мнению авторов, не стоит предлагать рецензировать рукопись с объяснением причин.

Также следует указывать все представления рукописи и предшествующие работы (если таковые были), которые могут быть расценены как дублирующая публикация той же или очень похожей работы.

2. В редакцию представляются:

- официальное направление от учреждения, в котором выполнена работа (с подписью и печатью руководителя) – 1 экземпляр (кроме работ, выполненных только в КГМУ);

- при необходимости – экспертное заключение (с подписью и печатью) – 1 экземпляр;

- статья (+ таблицы, рисунки, диаграммы и пр.) – 2 экземпляра, с подписями всех авторов на одном из них и визой руководителя учреждения;

- рефераты на русском и английском языках – 2 экземпляра;

- сведения об авторах (фамилия, имя, отчество полностью, ученая степень и должность, контактные номера телефонов (мобильные и рабочие), адреса электронной почты, место работы, домашний адрес). Отдельно указывается автор, ответственный за переписку и автор (поручитель), ответственный за целостность работы как таковой (по умолчанию, это одно лицо, если не указано иное);

- согласие на обработку персональных данных по форме, представленной на сайте журнала;

- диск (CD-R, CD-RW, DVD-R, DVD-RW) или USB-флеш-накопитель, содержащие в отдельных файлах электронные версии: статьи, таблиц, рисунков, диаграмм, рефератов, сведений об авторах в формате *.doc или *.rtf.

Электронный и печатный варианты должны быть полностью идентичны по содержанию и оформлению. Для удобства рецензирования и редактирования страницы рукописи нумеруются, начиная с первой.

3. Материалы представляются в формате *.doc или *.rtf с использованием шрифта Times News Roman. Страница формата А4, расположение листа – книжное, размер шрифта – 14, межстрочный интервал – полуторный (не более 30 строк на странице), поля – 2 см, отступ в абзаце – 1,25 см, без переносов.

Не допускается использовать:

- разбивку на страницы;
- пронумерованные списки;
- альбомное расположение страниц;
- макросы и стили;
- надписи в колонтитулах;
- более одного пробела подряд (вместо них необходимо использовать автоматическое выравнивание, табуляцию, абзацные отступы);

4. Рефераты как на русском, так и на английском языках обязательно должны иметь следующую структуру (от начала к окончанию):

- УДК (указывается только в реферате на русском);

- название статьи (НЕ ДОПУСКАЕТСЯ использование только ЗАГЛАВНЫХ букв);

- фамилия, а затем инициалы автора (ов);

- полное название учреждений и структурных подразделений, в которых выполнена работа, город, страна.

Не следует указывать универсальные префиксы, говорящие о форме собственности, организационно-правовых и иных неспецифических особенностях данного заведения (например, ГБОУ, ВПО, ФГБУ и т.д.).

Вначале в именительном падеже указывается название подразделения, а затем в родительном падеже

же – учреждения (например, Кафедра патофизиологии Курского государственного медицинского университета, Курск).

При наличии нескольких – в верхнем регистре арабскими цифрами указывается принадлежность авторов соответствующим организациям/подразделениям:

- контактный e-mail автора, осуществляющего переписку (указывается только в реферате на русском);
- аннотация;
- ключевые слова или словосочетания через запятую (до 7).

Аннотации должны быть объемом от 600 до 1000 символов, в общих чертах соответствовать структуре статьи и представлять собой 1 абзац логически цельного текста (без выделения подзаголовков). Необходимо учитывать, что достаточно часто аннотация является единственным источником информации о статье в российских и международных научно-информационных базах и служит основой для цитирования работы. Важно использовать официально принятые английские варианты наименований учреждений, правильно транслитерировать фамилии и инициалы авторов.

5. Статьи должны иметь следующую структуру:

- название (ЗАГЛАВНЫМИ буквами с выравниванием по центру) – должно точно отражать содержание статьи;
- фамилия, инициалы автора (ов);
- название учреждения и структурного подразделения, в котором выполнена работа; после чего размещается пустая строка
- далее идет собственно текст работы. Статья должна содержать следующие разделы: введение с четкой формулировкой цели исследования, материалы и методы исследования, полученные результаты и их обсуждение с заключением или выводами, список литературы.

В статье желательно наличие только 3 заголовков: «МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ», «РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ», «ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES». Не стоит дополнительно вводить другие заголовки и подзаголовки (напр., «Введение», «Актуальность» и др.).

В разделе «Материалы и методы исследования» должна содержаться информация в таком объеме и с такой детализацией, чтобы обеспечить возможность повторяемости полученных результатов для любых сторонних исследователей.

По желанию авторов в текст статьи может быть включен раздел «БЛАГОДАРНОСТИ», для чего необходимо заручиться письменным согласием (в редакцию не предоставляется) перечисляемых лиц.

Объем статей с результатами оригинальных исследований не должен превышать (включая таблицы, список литературы, подписи к рисункам и резюме) 15 страниц;

- обзоров, лекций и проблемных статей – до 20 страниц;

Рукописи большего размера, предоставленные без согласования с редакцией, не рассматриваются.

6. Микрофотографии и рисунки предоставляются черно-белыми в форматах jpg или tiff с разрешением не менее 300 dpi. На обороте только второго экземпля-

ра рисунков карандашом указываются номер рисунка, фамилия автора и название статьи, словом обозначается верх рисунка. После каждого изображения должна быть общая подпись и объяснения всех кривых, букв, цифр и прочих сокращений. В подписях к микрофотографиям необходимо указывать увеличение и метод окраски или импрегнации. Иллюстрации в черно-белом варианте должны быть ясными и разборчивыми, а обозначения на них – контрастными и четко идентифицируемыми.

Число рисунков к статьям не должно превышать 5. Данные рисунков не должны повторять материалы таблиц. По просьбе редакции к каждому графику прилагаются цифры для его построения.

Не допускается использовать:

- автофигуры для формирования элементов изображения;
- цветные варианты изображений.

7. Таблицы (не более 5) должны содержать обобщенные и статистически обработанные материалы исследования, иметь номер и заголовок. В таблицах все графы должны иметь заголовки, цифры и единицы измерения соответствовать тексту, сокращения слов не допускаются. Повторять одни и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует.

8. В статье сокращение слов допускается только с первоначальным указанием полного названия или в соответствии с перечнем, принятым Комитетом стандартов. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц СИ. Фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции. Химические и математические формулы должны быть тщательно выверены. Греческие буквы подчеркиваются красным цветом, латинские – синим.

9. Список литературы приводится в виде полного библиографического описания работ в алфавитном порядке (сначала русского, а затем латинского алфавита).

При оформлении ссылок курсивом указываются ВСЕ АВТОРЫ используемой работы! Обязательным является указание DOI при его наличии у статьи.

Примеры оформления списка литературы

Для журнальных статей:

Калюжнин О.В., Гитлин И.Г., Калина Н.Г., Мулик Е.Л., Народицкий Б.С., Логунов Д.Ю., Тахватулин А.И. Влияние композиции клеточных стенок *Bifidobacterium bifidum* и *Saccharomyces cerevisiae* на выживаемость мышей в условиях экспериментального сепсиса // Курск. науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – 2012. – № 3. – С. 10-14.

Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Швалев В.Н., Космачевская О.В., Крушинский А.Л., Кузенков В.С., Свинов М.М., Косицын Н.С. Возможная роль диоксида азота, образующегося в местах бифуркации сосудов, в процессах их повреждения при геморрагических инсультах и образовании атеросклеротических бляшек // Успехи физиол. наук. – 2012. – Т. 43, № 4. – С. 73-93.

Для книг:

Березов Т.Т., Коровин Б.Ф. Биологическая химия : учебник. – 3-е изд., стереотип. – М. : Медицина, 2012. – 704 с.

Акуленко Л.В., Угаров И.В. Медицинская генетика / под ред. О.О. Янушевич, С.Д. Арутюнова – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 208 с.

Патофизиология: учебник: в 2 т. / под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. – 4-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. 1. – 848 с.: ил.

Главы в книге:

Еникеев Д.А. Патофизиология экстремальных состояний // Патологическая физиология / под ред. А.И. Воложина, Г.В. Порядина – М. : МЕДпресс, 1998. – Т. 1. – С. 447-473.

Электронные источники:

Катетеризация сердца через артерию предплечья [Электронный ресурс] // Российское агентство медико-социальной информации АМИ. – Режим доступа: <http://ria-ami.ru/news/86706>, свободный (07.04.2013).

Швейцарцы предложили диагностировать болезни по дыханию [Электронный ресурс] // Медпортал.ру. – Режим доступа: <http://medportal.ru/mednovosti/news/2013/04/05/breathprints/>, свободный (02.04.2013).

Патенты:

Способ изготовления гибких трубок : заявка 54-161681 Япония, МКИ В 29 D 23/18 / Йосиаки Инаба. – № 53-69874 ; заявлено 12.06.78 ; опубл. 21.12.79, Бюл. № 34. – 4 с.

Multi-layer polyolefin shrink film : пат. 4194039 США, МКИ В 32 В 7/2, В 32 В 27/08 / W.B. Muelier. – № 896963 ; заявлено 17.04.78 ; опубл. 18.03.80, Бюл. № 9. – 3 с.

Число ссылок не должно превышать 30, для обзорных статей – 100. В тексте в квадратных скобках дается ссылка на порядковый номер работы в списке литературы. НЕ ДОПУСКАЮТСЯ ссылки на материалы конференций, диссертации, авторефераты диссертаций, неопубликованные работы.

Ответственность за правильность и точность библиографических данных возлагается на автора.

10. Присланные материалы обязательно проходят процедуру внешнего рецензирования, являющегося

конфиденциальным. При несогласии с мнением рецензента, авторы вправе изложить мотивированный ответ на рецензию.

Все поступающие рукописи в обязательном порядке проходят экспертизу на соблюдение этических норм при выполнении научных исследований и корректность заимствований.

Если в процессе подготовки к печати у редакторов возникают вопросы, в статье обнаруживаются смысловые или технические дефекты, она может быть возвращена автору для исправления. Редакция также оставляет за собой право корректировать и сокращать принятые материалы, если это необходимо. Кроме того, если это потребует, автор обязуется предоставить первичные данные. В случае возврата статьи на переработку ее предварительное рецензирование не означает, что статья принята к печати. После получения нового текста вместе с первоначальным экземпляром и ответом на все замечания рецензента работа вновь рассматривается редколлегией. После внесения исправлений автор направляет в редакцию полный вариант статьи, включая рисунки, таблицы, диаграммы и пр., а не только части, в которых были внесены изменения. Датой поступления статьи считается день получения редакцией окончательного текста.

Возможность любых несоответствий с правилами для авторов должна согласовываться с редакцией.

При отсутствии реакции на замечания редакции со стороны авторов более 6 месяцев статья автоматически считается снятой с рассмотрения. Статьи, не соответствующие обозначенным выше правилам, могут быть отклонены редакцией без разъяснения причин.

Редакция обеспечивает сохранность представленных персональных данных.

Примерный срок от момента подачи статьи до ее опубликования может составлять до 8 месяцев. Периодичность издания журнала – 4 раза в год.

Адрес редакции: 305041, Курск, ул. К. Маркса, 3, редакция журнала "Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье".

Тел. (4712) 58-81-48. Факс (4712) 58-81-37.

E-mail: kursk-vestnik@mail.ru

Контактная информация: кафедра патофизиологии, к. 336, профессор Игорь Иванович Бобынцев, доцент Андрей Евгеньевич Белых.

Издательство Курского государственного медицинского университета
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3.

Лицензия ЛР № 020862 от 30.04.99 г.
Формат 60x84¹/₈. Усл. печ. л. 18,0.
Тираж 1000 экз.

Подписано в печать 20.12.2018.
Отпечатано в типографии КГМУ.
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3.

Заказ № .