

# КРЫМСКИЙ Терапевтический Журнал

Crimean Journal of Internal Diseases

## Темы номера

*Европейский конгресс кардиологов 2018 г.*



*Неотложная терапия при анафилаксии  
– современное состояние проблемы*



*Кардиогенные инсульты: причины,  
механизмы развития, особенности течения*



*Неинвазивный мониторинг фиброза печени  
у пациентов с неалкогольной жировой  
болезнью печени*

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный  
университет имени В.И. Вернадского»  
Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

ISSN 2307-5236

# Крымский терапевтический журнал

*Журнал индексируется в  
научометрической базе  
«Российский индекс научного  
цитирования» (РИНЦ)*

## Crimean Journal of Internal Diseases

Общероссийский научно-практический журнал

### Выходные данные

Учредитель: ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Периодичность издания: 4 раза в год

Издаётся с 2004 года

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций России от 18.05.2015. Номер свидетельства ПИ № ФС 77 - 61812

Журнал внесен в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации от 01.12.2015. Группа научных специальностей: 14.01.00 – клиническая медицина.

### №3, 2018 г.

Издатель: ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины)

Адрес редакции: ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Республика Крым, Россия, 295051

Подписной индекс по каталогу Роспечати - 80109

Е-mail: [crimtj@mail.ru](mailto:crimtj@mail.ru)  
Интернет-сайт: [crimtj.ru](http://crimtj.ru)

Тираж: 1000 экз.

Телефон +7 9787340543

Ответственность за достоверность фактов, цитат, имен собственных и других данных несут авторы публикаций.

Редакция может не разделять точку зрения авторов статей.

При перепечатке ссылка на журнал обязательна.

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

Подписано в печать 25.09.2018 г.

Розничная цена свободная

### Главный редактор

И.Л. Кляритская, г. Симферополь

Зам. главного редактора

Ю.А. Мошко, г. Симферополь

Ответственный секретарь

И.А. Иськова, г. Симферополь

Ответственный редактор

Е.В. Максимова, г. Симферополь

### Редакционная коллегия:

О.Н. Крючкова, г. Симферополь

В.В. Килесса, г. Симферополь

Е.А. Ицкова, г. Симферополь

### Редакционный совет:

Н.В. Иванова, г. Симферополь

В.П. Чуланов, г. Москва

А.А. Шептулин, г. Москва

И.Г. Бакулин, г. Санкт-Петербург

А.С. Трухманов, г. Москва

Н.В. Костенко, г. Астрахань

М.В. Маевская, г. Москва

Н.Н. Каладзе, г. Симферополь

Hasan Ozkan, Анкара, Турция

А.В. Кубышкин, г. Симферополь

А.В. Петров, г. Симферополь

С.И. Жадько, г. Симферополь

©Крымский терапевтический журнал

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

ISSN 2307-5236

# Crimean Journal of Internal Diseases

*The journal is indexed in the  
scientometric database "Russian  
Science Citation Index"*

## Крымский терапевтический журнал

**Founder:** Crimean Federal University named after  
V.I. Vernadsky, Medical Academy named after  
S.I. Georgievsky

**Frequency:** quarterly

**Published from** 2004.

The magazine is registered by the Federal Service for Supervision  
of Communications, Information Technology and Mass  
Communications of the Russian Federation on 05/18/2015.  
Certificate number ФС 77 - 61812

The magazine is included in the List of peer-reviewed scientific  
publications Higher Attestation Commission of Ministry of  
Education and Science of the Russian Federation on 01/12/2015.  
The group of scientific specialties: 14.01.00 - clinical medicine

### #3, 2018

**Editor:** Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky,  
Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Department of  
therapy, gastroenterology, cardiology and general practice (family  
medicine)

**Editorial office:** Crimean Federal University named after  
V.I. Vernadsky, Medical Academy named after S.I. Georgievsky,  
Department of therapy, gastroenterology, cardiology and general  
practice (family medicine), bulv. Lenina, 5/7, Simferopol, Russia,  
295051

E-mail: [crimtj@mail.ru](mailto:crimtj@mail.ru)

Internet site: [crimtj.ru](http://crimtj.ru)

**Phone:** +7 9787340543

Responsibility for the accuracy of facts, quotations,  
proper names and other data are the authors of  
publications.

Editorial board can not share the views of the authors  
of articles.

It is the advertiser's responsibility to check the  
accuracy of the advertisement.

At a reprint the reference to the journal required

### Russian scientific-practical journal

#### Editor-in-Chief

Irina Kiliaritskaia, Simferopol

Assistant of editor-in-chief

YA Moshko, Simferopol

Executive secretary

IA Iskova, Simferopol

Executive editor

EV Maksimova, Simferopol

#### Editorial Board

ON Kryuchkova, Simferopol

VV Kilessa, Simferopol

EA Itskova, Simferopol

#### Editorial Council Members

NV Ivanova, Simferopol

VP Chulanov, Moscow

AA Sheptulin, Moscow

IG Bakulin, Sankt-Peterburg

AS Truhmanov, Moscow

NV Kostenko, Astrakhan

MV Mayevskaya, Moscow

NN Kaladze, Simferopol

Hasan Ozkan, Ankara, Turkey

AV Kubyshkin, Simferopol

AV Petrov, Simferopol

SI Zhadko, Simferopol

## Колонка главного редактора



### Уважаемые читатели!

Вы держите в руках номер Крымского терапевтического журнала, который посвящен знаменательному событию – 40-летию факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И.Георгиевского.

Факультет был создан как факультет усовершенствования врачей в 1978 г. при участии ректора профессора Зябкова Владимира Ивановича, проректора по учебной работе профессора Шаповалова Юрия Николаевича, профессора Бугаева Николая Поликарповича. Факультет начал работу с января 1979 г. Первым деканом факультета стал Бугаев Н.П. В разные годы факультет возглавляли доктор медицинских наук, профессор Кузнецов Н.С., Дударов А.В., Крючкова О.Н., Кляритская И.А.

В 1997 г. факультет был переименован и стал называться факультетом последипломного образования. С 2015 г. факультет называется факультетом подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования.

В настоящее время факультет занимается подготовкой медицинских кадров высшей квалификации по программам ординатуры по 32 специальностям, а также подготовкой магистров по

направлению «Государственное и муниципальное управление».

В данном выпуске Крымского терапевтического журнала представлены статьи сотрудников кафедр факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования: терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), стоматологии; хирургической стоматологии; стоматологии и ортодонтии; анестезиологии-реанимации и скорой медицинской помощи; государственного управления в сфере охраны здоровья; нервных болезней и нейрохирургии; акушерства, гинекологии и перинатологии. Крымский терапевтический журнал издается с 2004 года и благодаря высокому качеству научных публикаций включен Высшей аттестационной комиссией в перечень ведущих рецензируемых научных журналов, рекомендуемых для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата и доктора наук.

В Крымском терапевтическом журнале представлены, как лекции, обзоры, вести с самых последних симпозиумов и конференций, так и медицина в историческом аспекте, а также оригинальные исследования, проведенные молодыми учеными, и рассматриваются наиболее интересные клинические случаи с позиции опыта клиницистов. Наш журнал находится в тесной взаимосвязи между наукой и практикой, и все материалы, приведенные в статьях, базируются на принципах доказательной медицины.

В Крымском терапевтическом журнале публикуются аналитические обзоры и статьи, в которых освещаются разнообразные проблемы современной медицинской науки, что помогает нашим читателям лучше ориентироваться в сложном мире современных лекарственных средств. Принципом нашего журнала является оперативное реагирование на самые современные тенденции отечественной и зарубежной медицины, на изменения в стандартах диагностики и лечения внутренних болезней, что и отражается в наших публикациях.

За годы существования Крымский терапевтический журнал полюбился как читателям – врачам практического здравоохранения Республики Крым и других регионов России и Белоруссии, так и авторам, география которых постоянно расширяется.

Редакция Крымского терапевтического журнала от души поздравляет факультет подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования с юбилеем, желает дальнейшего процветания, благополучия и долгих лет существования и приглашает всех желающих к сотрудничеству с нашим журналом!

Профессор, доктор медицинских наук  
Кляритская Ирина Львовна

# Приветственное слово декана Факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования



*Этот номер Крымского терапевтического журнала посвящен замечательной дате – сорокалетию со дня образования факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».*

*Первоначально созданный в 1978 г. факультет усовершенствования врачей был одним из нескольких аналогичных факультетов Советского Союза, задачей которых было создание и развитие стройной системы последипломного образования медицинских кадров в стране. Своих первых слушателей кафедр факультета приняли из разных уголков Советского Союза, что способствовало активному обмену профессионального опыта и росту авторитета Крымской научной медицинской школы.*

*Заложенные традиции последипломного медицинского образования сохранялись и развивались в большинстве стран постсоветского пространства, в том числе в Российской Федерации и на Украине.*

*В связи с тем, факультет подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского, работая в тесном сотрудничестве с органами здравоохранения Крыма и Севастополя и учитывая растущие и меняющиеся потребности в видах дополнительного профессионального образования врачебного сообщества, значительно расширился и приобрел полессаюный опыт.*

*За быстро прошедшие 40 лет на десяти кафедрах факультета смогли повысить свою квалификацию более 120 тысяч врачей, подготовлено в ординатуре и интернатуре около 15 тысяч молодых специалистов, в том числе граждан дальнего и ближнего зарубежья.*

*Сегодня факультет активно участвует в развитии системы непрерывного медицинского образования и предоставляет возможность дополнительного профессионального образования, в том числе с применением дистанционных электронных образовательных технологий, по большинству врачебных специальностей.*

*Сорокалетний рубеж позволяет оглянуться назад и оценить, как много сделано всем коллективом факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского и как много нового и интересного еще можно сделать!*

*Сердечно поздравляю всех сотрудников кафедр и деканата и всех коллег, работавших в прошлые годы с замечательной дружбой датой!*

Профессор, доктор медицинских наук  
Крючкова Ольга Николаевна

# Содержание

---

## Лекции и обзоры

---

Современные взгляды на вопросы применения обогащенной тромбоцитами плазмы крови при эндодонтическом лечении хронического апикального периодонтита .....7  
*С.А. Демьяненко, Ю.В. Тофан*

Неотложная терапия при анафилаксии – современное состояние проблемы .....12  
*Н.Ю. Пылаева, А.В. Пылаев, П.В. Мельниченко, Е.Н. Казина*

---

## Вести с симпозиумов и конференций

---

Европейский конгресс кардиологов 2018 г. Главные результаты для практического врача .....16  
*О.Н. Крюкова, Е.А. Ицкова, Ю.А. Лутай, Э.Ю. Турна, Е.А. Костюкова*

---

## Оригинальные исследования

---

Клинико-антропометрическая оценка результатов лечения постэкстракционной атрофии альвеолярного отростка инъекционным введением остеопластических материалов .....23  
*С.Г. Безруков, О.В. Герасименко, Г.С. Безруков, А.А. Щепелев*

Динамика психосоматических состояний у пациентов с хирургической патологией в челюстно-лицевой области во временном аспекте.....28  
*А.А. Джерелей, И.Г. Романенко, Д.Ю. Крючков, С.М. Горобец*

Формирования медико-статистической информационной системы для принятия управленческих решений в здравоохранении.....34  
*В.И. Колесник*

Метаболически нездоровый фенотип ожирения как фактор риска развития и прогрессирования воспалительных заболеваний пародонта .....38  
*Д.Ю. Крючков, И.Г. Романенко, А.А. Джерелей, С.М. Горобец*

Изучение микробиологических параметров ротовой полости у ортопедических больных с гипертиреозом и с синдромом непереносимости .....44  
*А.С. Куликов, И.Г. Романенко, С.И. Жадько, К.Г. Кушнир*

Коррекция нарушений венозного кровотока головного мозга у больных с хронической обструктивной болезнью легких на этапе санаторно-курортного лечения.....48  
*И.В. Кунцевская, Г.М. Кушнир*

Кардиогенные инсульты: причины, механизмы развития, особенности течения .....53  
*Е.А. Савчук, И.В. Шевченко, О.М. Савчук*

Оценка степени экспрессии  $\alpha$ -эстрогеновых рецепторов и пролиферативной активности эндометрия при различных схемах заместительной гормональной терапии в криопотоколах у пациенток с многократными неудачными имплантациями .....59  
*А.Н. Сулима, А.Н. Рыбалка, В.В. Вороня, А.А. Давыдова, Д.А. Беглицэ*

---

## Опыт клинициста

---

Неинвазивный мониторинг фиброза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени: клинический случай .....64  
*И.Л. Клярская, Е.О. Шелихова, Е.В. Максимова, Е.И. Стилиди, Е.И. Григоренко*

# Contents

---

## Lectures and Reviews

---

- Modern views on the use of plasma-enriched plasma in dentistry .....7  
*S.A. Demyanenko, Yu.V. Tofan*
- Emergency therapy of anaphylaxis – current state of the problem .....12  
*N.Yu. Pylaeva, A.V. Pylaev, P.V. Melnichenko, E.N. Kazinina*

---

## News From Symposia and Conferences

---

- European congress of cardiology 2018. The main results for the practical physician .....16  
*O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, Yu.A. Lutai, E.Yu. Turna, E.A. Kostyukova*

---

## Original articles

---

- Clinical and anthropometric evaluation of the results of treatment of post-extraction atrophy of the alveolar process with injections of osteoplastic materials .....23  
*S.G. Bezrukov, O.V. Gerasimenko, G.S. Bezrukov, A.A. Schepelev*
- The dynamics of psychosomatic conditions in patients with surgical pathology in the maxillofacial region in the time aspect .....28  
*A.A. Dzhereley, I.G. Romanenko, D.Yu. Kryuchkov, S.M. Gorobets*
- Forming a medical and statistical information system for making managerial decisions in health care.....34  
*V.I. Kolesnik*
- Metabolic unhealthy phenotype of obesity as a risk factor for the development and progression of inflammatory periodontal diseases.....38  
*D.Yu. Kryuchkov, I.G. Romanenko, A.A. Dzhereley, S.M. Gorobets*
- The research of the oral microbiological parameters of orthopedic patients with the intolerance syndrome and thyroid dysfunction .....44  
*A.S. Kulikov, S.I. Gadko, I.G. Romanenko, K.G. Kushnir*
- Correction of disorders of venous blood flow of the brain in patients with chronic obstructive lung disease on the sanatorium-stage treatment .....48  
*I.V. Kuntsevskaya, G.M. Kushnir*
- Cardiogenic insults: causes, mechanisms of development, peculiarities of the current.....53  
*E.A. Savchuk, I.V. Shevchenko, O.M. Savchuk.*
- Evaluation of  $\alpha$ -estrogenic receptors' expression degree and proliferative endometrial activity in different schemes of hormonal replacement therapy in cryoprotocols at patients with multiple implantation failure .....59  
*A.N. Sulima, A.N. Rybalka, V.V. Voronaya, A.A. Davydova, D.A. Beglitse*

---

## Experience the Clinician

---

- Noninvasive monitoring of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a clinical case .....64  
*I.L. Kiliaritskaia, E.O. Shelikhova, E.V. Maksimova, E.I. Stilidi, E.I. Grigorenko*

# Современные взгляды на вопросы применения обогащенной тромбоцитами плазмы крови при эндодонтическом лечении хронического апикального периодонтита

С.А. Демьяненко, Ю.В. Тофан

## Modern views on the use of plasma-enriched plasma in dentistry

S.A. Demyanenko, Yu.V. Tofan

*Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь*

**Ключевые слова:** апикальный периодонтит, заапикальная терапия, остеопластический материал, обогащенная тромбоцитами плазма крови.

### Резюме

Современные взгляды на вопросы применения обогащенной тромбоцитами плазмы крови при эндодонтическом лечении хронического апикального периодонтита

*С.А. Демьяненко, Ю.В. Тофан*

Известно, что лечение хронического апикального периодонтита представляет существенные трудности, обусловленные особенностями патогенеза заболевания, а именно: вялотекущим течением хронического воспалительного процесса с периодическими обострениями; выраженными нарушениями в местном иммунитете; формированием значительных по объему дефектов альвеолярной кости в периапикальной зоне, нередко распространяющихся на тело челюсти; замедленным течением регенеративных реакций, завершающихся образованием неполноценного костного регенерата и сохранением прикорневого остаточного дефекта тканей.

Целью обзора явился поиск эффективного метода лечения больных хроническим апикальным периодонтитом посредством применения заапикальной, противовоспалительной, иммунокорректирующей и восстановительной терапии аутоплазмой, обогащенной тромбоцитами.

Ключевые слова: апикальный периодонтит, заапикальная терапия, остеопластический материал, обогащенная тромбоцитами плазма крови.

---

*Демьяненко Светлана Александровна* – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой стоматологии и ортодонтии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» Контактная информация: 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

*Тофан Юлия Владимировна* – ассистент кафедры стоматологии и ортодонтии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

## Abstract

## Modern views on the use of plasma-enriched plasma in dentistry

*S.A. Demyanenko, Yu.V. Tofan*

It is known that the treatment of chronic apical periodontitis presents significant difficulties due to the peculiarities of the pathogenesis of the disease, namely: a slow flow of the chronic inflammatory process with periodic exacerbations; expressed violations of local immunity; the formation of significant defects in the alveolar bone in the periapical zone, often extending to the body of the jaw; delayed course of regenerative reactions, resulting in the formation of defective bone regenerate and preservation of the radical residual tissue defect.

The aim of the review was to find an effective method of treating patients with chronic apical periodontitis by applying zapical, anti-inflammatory, immunocorrecting and restorative therapy with autoplasmal plasma enriched with platelets.

Keywords: apical periodontitis, zapakalnoe introduction, osteoplastic material, enriched with platelets blood plasma.

**Х**ронический апикальный периодонтит – распространенное заболевание, которое занимает в структуре стоматологической патологии до 48%. Причину апикального периодонтита связывают с кариозным процессом и проникновением из корневого канала в периодонтальную область патогенных микроорганизмов, действием факторов травматического и медикаментозного характера, способных вызвать деструктивные изменения в периодонте [4, 15].

Не выявленные и не запломбированные корневые каналы также являются источником инфицирования тканей периодонта, который, как известно, активно отвечает на любые раздражители местной реакцией [3].

В то же время, анатомо-топографические особенности периодонта, наличие в нем разнообразных клеточных элементов, замкнутое пространство периодонтальной щели, ограниченное кортикальной пластинкой стенок лунки, затрудняют элиминацию токсинов и способствуют их быстрому накоплению. Микроорганизмы из несанированного корневого канала продолжают распространяться в периодонтальную щель и периапикальные ткани. Пролонгированное действие их метаболитов и ферментов ведет к очаговой деструкции костной ткани, к тому же они нарушают соотношение активности остеобластов и остеокластов, что усугубляет формирование периапикального участка поражения. Если корневые каналы зубов при этом продолжают «поставлять» инфекционные раздражители, то здесь стимулируется процесс разрастания грануляционной ткани. Микроорганизмы и их токсины, попадая в инфицированную грануляционную ткань, инактивируются клетками защиты или связываются иммуноглобулинами. Активные клетки грануляционной ткани вызывают резорбцию окружающей кости, а также цемента и даже дентина за счет продуцирования так называемого остеокластического активизирующего агента. В результате формирует-

ся периапикальный очаг деструкции костной ткани с нечеткими контурами (вследствие ее деминерализации). При этом серозная имбиция поверхности кости выступает как защитный барьер при длительном хроническом воспалительном процессе [7, 12, 13].

В современных концепциях этиопатогенеза хронического гранулирующего периодонтита ведущим механизмом считают взаимосвязь микробного фактора с уровнем иммунологической резистентности организма. Реакция тканей периодонта на непрерывное раздражение антигенами, поступающими из корневой системы зуба, может проявляться в виде антителзависимых и клеточнообусловленных реакций. Известно, что у больных деструктивным периодонтитом в слюне повышается уровень маркеров воспаления, показателей микробной обсемененности и снижается активность защитных факторов [16].

Таким образом, опасность для организма представляют именно деструктивные хронические очаги, которые формируются в периапикальных тканях, поскольку они способны снижать специфическую резистентность, нарушать иммунологический статус организма и осложнять течение заболеваний внутренних органов и систем. Именно периодонт теперь становится постоянным источником инфекции, направленной на развитие воспалительных заболеваний в челюстно-лицевой области, а также возникновения общесоматической патологии [5]. В этой связи следует отметить, что треть всех стоматологических заболеваний составляют осложненные формы кариеса, из-за которых удаляется до 80% зубов [6].

Доказано, что основную этиологическую роль в развитии хронического апикального периодонтита играют факультативно-анаэробные и аэробные микроорганизмы, которые могут вегетировать в ассоциациях с актиномицетами, грибами рода *Candida* и пр. [15]. Поскольку микроорганизмы, инфициру-

ющие корневой канал, недоступны для действия иммунологических механизмов и системных антибиотиков, самопроизвольное разрешение периапикальных повреждений невозможно. Это и обуславливает необходимость проведения эндодонтического лечебного вмешательства [6].

Научно-практические достижения в эндодонтии включают в себя несколько направлений: усовершенствование методов медикаментозной инструментальной обработки корневого канала; создание новых лекарственных препаратов для лечения и пломбирования корневых каналов; изучение особенностей влияния таких материалов на макро- и микроорганизмы, а также на клетки и ткани периодонта [19].

Костная ткань человека в норме обладает высоким репаративным потенциалом, однако во многих случаях он не может быть в полной мере реализован. В связи с этим возникает необходимость в применении различных остеокондуктивных и остеиндуктивных материалов. Ключевой задачей является подбор адекватного репаративного агента, пути его внедрения в трансплантат с возможностью дальнейшего высвобождения в участке пораженной кости. Таким агентом может выступать обогащенная тромбоцитами плазма, полученная из собственной крови пациента или крови донора [18].

Повышение эффективности лечения больных хроническим периодонтитом продолжает оставаться актуальной задачей современной стоматологии. Традиционное эндодонтическое лечение заболевания включает в себя дезинфекцию корневых каналов, удаление некротизированных тканей, создание условий для заживления периапикального очага, но оно не всегда гарантирует положительный результат. В настоящее время пациенты крайне негативно относятся к удалению зуба, поэтому эндодонтическое лечение (в том числе повторное) и зубосохраняющие хирургические вмешательства остаются востребованными [16].

Использование собственной крови и ее препаратов в виде инъекций практикуется в медицине с конца XIX века. Если говорить о доказательной медицине, то первыми принято считать наблюдения немецкого хирурга Августа Бира, опубликованные в 1934 г. В.Ф. Войно-Ясинецким в «Очерках гнойной медицины» с описанием методики аутогемотерапии [16].

Наряду с совершенствованием методик медикаментозной инструментальной обработки и obturации корневых каналов большой интерес представляют разработка и изучение клинической эффективности лекарственных препаратов для внутриканального использования, особенно стимулирующих тканевую регенерацию и местный иммунитет в апикальном периодонте [2].

Проблема восстановления утраченных объемов кости после нанесенных повреждений является одной из древнейших в медицине и, несмотря на ее многовековую историю, остается не донца решен-

ной до настоящего времени. Стремления клиницистов создать условия для восстановления костной ткани и ее структуры пока не всегда реализуются. Мы еще не научились управлять остеогенезом. Регенерация костной ткани происходит неоднотипно, и часто желаемый результат остается недостижимым. Действительный интерес представляет целенаправленное воздействие на остеогенез. Важная роль в процессе репарации и регенерации костной и других поврежденных тканей отводится тромбоцитам. У этих клеток есть две основные задачи – это гемостаз и стимуляция процесса заживления травмированных тканей, как мягких, так и твердых. Тромбоциты циркулируют в кровяном русле, транспортируя факторы роста и высвобождая их вместе с факторами свертывания крови в тех участках, где ткани были повреждены. Факторы роста синтезируются мегакариоцитами, сохраняясь в  $\alpha$ -гранулах тромбоцитов. Они играют существенную роль в регуляции механизмов заживления и регенерации.

Следует отметить, что существует довольно широкий спектр биологических препаратов, которые получили общее название – «плазма обогащенная тромбоцитами (PRP)». В литературе можно встретить такие их варианты как: «тромбоцитарный концентрат», «тромбоцитарный гель» или «высвобожденные тромбоциты» [25].

В классификации, представленной Ehrenfest et al., авторы разделили препараты с различной концентрацией тромбоцитов на 4 категории, с учетом содержания фибрина и лейкоцитов:

1 категория: чистая плазма, богатая тромбоцитами (P-PRP);

2 категория: плазма, богатая тромбоцитами, + лейкоциты (L-PRF);

3 категория: чистая плазма, богатая фибрином (P-PRF);

4 категория: плазма, богатая фибрином, + лейкоциты (L-PRF) [11].

Тромбоциты относят к цитоплазматическим фрагментам мегакариоцитов. Они лишены ядра, содержат органеллы и структуры, такие как, митохондрии, микротрубочки и гранулы (трех видов:  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ ). В каждом тромбоците содержится от 50 до 80 гранул, и каждая гранула покрыта уникальной оболочкой. Диаметр  $\alpha$ -гранулы находится в пределах от 200 до 500 nm, она содержит более 30 биоактивных белков, многие из которых играют важную роль в остановке кровотечения и заживлении тканей. В норме концентрация тромбоцитов в кровяном русле составляет от 140 000 до 400 000 в одном кубическом сантиметре. В течение 10 дней старые тромбоциты разрушаются макрофагами, и на их место приходят новые [9].

Вследствие повреждения тканей и кровеносных сосудов кровь заполняет возникший дефект, образуя кровяной сгусток, который состоит преимущественно из тромбоцитов и фибриновых волокон, формирующих своеобразную сеть. В последующем эта сеть представляет собой биологическую ма-

трицу, предназначенную для миграции и пролиферации остеогенных клеток. В течение первого часа после формирования кровяного сгустка наступает его ретракция, сдавливающая тромбоциты. Они активируются, лопаются (дегранулируются), из их протоплазмы высвобождаются  $\alpha$ -гранулы, несущие факторы роста, которые присоединяются к рецепторам мембран соответствующих клеток и стимулируют их к дифференциации, миграции и пролиферации [14].

Мезенхимальные клетки дифференцируются в остеобласты, фибробласты, хондробласты и другие клетки, необходимые для регенерации соответствующего вида ткани [22].

*При этом, в регенерации тканей различают три основных фазы:*

- остеокондукция, которая характеризуется призывом остеогенных клеток к миграции в сторону дефекта;
- построение остеобластами новой костной матрицы;
- фаза ремоделирования костной ткани [2, 21].

Известно, что после центрифугирования нативной крови в каждой пробирке получают четыре фракции:

- плазма, обогащенная тромбоцитами (используется для смачивания лунки удаленного корня или поверхности дентального импланта);
- плазма, обогащенная фибрином (для приготовления фибриновой мембраны);
- плазма, обогащенная лейкоцитами (в виде белой полоски – скопления лейкоцитов);
- плазма, обогащенная эритроцитами (красные кровяные клетки) [20].

Следует отметить, что плазма, обогащенная фибрином, или PRGF – фибриновой матрицей, полученной из собственной крови пациента, также содержит большое количество факторов роста [2].

Считается, что трансплантаты, произведенные с помощью методов клеточных и тканевых технологий позволяют добиться сочетания таких полезных факторов, как биосовместимость (инертность и отсутствие реакций отторжения клеток и тканей реципиента), биodeградируемость (способность материала к постепенному расщеплению и элиминации из организма) и биоактивность (стимуляция репарации и регенерации поврежденной ткани). Придание биотрансплантатам остеоиндуктивных свойств до сих пор остается актуальной проблемой не только для медицины, но и для биоинженерии [2, 10].

В настоящее время известно свыше 300 типов биологически активных веществ, содержащихся в тромбоцитах человека. Структурно полноценные тромбоциты содержат факторы активации гемостаза и фибринолитики, белки адгезии, ростостимулирующие факторы, цитокины и хемокины, протеазы и их ингибиторы, антимикробные белки. Среди этих компонентов следует особо выделить факто-

ры, участвующие в процессах репарации и регенерации костной ткани. К ним относятся тромбоцитарный фактор роста (PDFG), фактор роста фибробластов (FGF), трансформирующий фактор роста (TGF- $\beta$ 1), инсулиноподобный фактор роста (IGF-1), факторы роста сосудов и эндотелия (VEGF, VEGF), цитокины (IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ ), белки, облегчающие адгезию к коллагену (фибронектин и витронектин). Доказано, что PDFG, FGF, TGF- $\beta$ 1, IGF-1 стимулируют пролиферацию, миграцию и дифференцировку по остеогенному пути мезенхимальных стволовых клеток, стимулируют рост остеобластов и синтез ими межклеточного матрикса; кроме того, TGF- $\beta$ 1 подавляет активность остеокластов, предотвращая резорбцию регенерирующей кости [2, 24].

Все перечисленные факторы содержатся в гранулах тромбоцитов и выходят наружу при активации этих клеток в процессе адгезии или агрегации либо при их разрушении. В ходе активации тромбоцитов большая часть содержащихся в гранулах биологически активных веществ выделяется через канальцевую систему с последующим слиянием мембран гранул с плазматической мембраной тромбоцита. В результате высвобожденные ростовые и другие факторы находятся непосредственно в зоне активации клеток. Часть гранул выходит, не сливаясь с плазматической мембраной, в результате чего снаружи тромбоцита образуются цельные одномембранные везикулы, содержащие биологически активные вещества. В литературе такие везикулы называют «экзосомы тромбоцитов», которые насыщены PDFG, FGF, TGF- $\beta$ 1, переносятся циркулирующей кровью и могут реализовывать биологическую активность содержащихся в них компонентов далеко от первоначального места дегрануляции тромбоцита [8, 17].

Таким образом, биоактивные вещества, выделяющиеся из тромбоцитов, могут оказывать лечебный эффект как местно, так и на расстоянии от места контакта PRP с поврежденной тканью. Многие исследователи считают, что для эффективной репарации кости человека концентрация тромбоцитов в используемой PRP должна составлять не менее  $10^6$ /мл, а общий объем – не менее 3-5 мл. При введении неактивированной PRP в зону повреждения кости (кортикальной или губчатой) стимуляция репарации может полностью отсутствовать. Это обусловлено разной адгезивной активностью тромбоцитов к различным поверхностям костной и хрящевой ткани. Так, тромбоциты человека хорошо адгезируют на гиалуроновых покрытиях и практически не фиксируются на костных трансплантатах, поэтому не дегранулируют при обычном контакте с костью. Следовательно, при костных дефектах для повышения эффективности лечения с использованием тромбоцитов следует обрабатывать кость в участке деструкции веществами, способствующими адгезии тромбоцитов (коллагеном или гиалуроновой кислотой), или смешивать используемую PRP с индуктором коагуляции (тромбин или хлорид каль-

ция), с целью стимуляции биологически активных веществ, содержащихся в тромбоцитах [7, 19, 24].

## Заключение

Таким образом, поиск эффективных способов лечения деструктивных форм хронического апикального периодонтита остается актуальным направлением в стоматологии. Обогащенная тромбоцитами аутоплазма обладает мощным репаративным потенциалом, кроме того, она безопасна, так как является продуктом собственной крови пациента. Компоненты, содержащиеся в плазме, естественны для человека, они не являются мутагенами и, по данным многочисленным исследователям, не вызывают неопластических процессов и других негативных реакций.

## Литература

1. Влияние сочетанного применения «Лизомукоида» и «Бактулина» на биохимические показатели слюны больных периодонтитом / Е.И. Жуничко, Н.П. Чепурова, О.А. Макаренко, И.А. Селиванская // *Вісник стоматології*. – 2011. – № 1. – С.26-29.
2. Замещение костного дефекта после удаления корня зуба остеотропным материалом easy-graft CRYSTAL с плазмой богатой факторами роста (PRGF) и аутогенной фибриновой мембраной / А.В. Павленко, В.Ф. Токаревский, Г.Б. Проуль, А. Shierenberg // *Современная стоматология*. – 2013. – № 5. – С.96-101.
3. Пиванченко О.Н. Результаты 10-летнего ретроспективного анализа лечения хронического периодонтита / О.Н. Пиванченко, С.В. Зубов // *Российский стоматологический журнал*. – 2015. – Т. 19. – № 6. – С.21-23.
4. Кошель И. В. Обоснование выбора препарата для временного пломбирования каналов при лечении деструктивных форм хронического периодонтита / И. В. Кошель, А. А. Адамчик, Т. А. Кобылкина // *Российский стоматологический журнал*. – 2016. – Том 20, №6. – С. 320-323.
5. Лечение хронического гранулирующего периодонтита с использованием обогащенной тромбоцитами плазмы крови / С.А. Демьяненко, Ю.В. Тофан // *Эндодонтия Today*. – 2017. – № 4. – С. 43.
6. Мозговая А.А. Оптимизация методов лечения хронических форм апикального периодонтита / А.А. Мозговая, Е.Ю. Косалатова, Т.П. Заборина // *Стоматология*. – 2012. – Т.91, № 5. – С.14-18.
7. Макаров М.С. Роль богатой тромбоцитами плазмы в репарации дефектов костной ткани / М.С. Макаров, И.Н. Пономарев // *Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова*. – 2015. – № 10. – С.94-99.
8. Моисеев С.В. Эволюция антитромбоцитарной терапии: вчера, сегодня и завтра / С.В. Моисеев // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2013. – Т. 22, № 3. – С.12-19.
9. Митченко О.В. Сучасний погляд на консервативний хірургічний метод лікування хронічних періодонтитів / О.В. Митченко, А.А. Лазар, А.В. Житарюк // *Український стоматологічний альманах*. – 2013. – № 2. – С.94-96.
10. Мастыков А.Н., Дейкало В.П., Самсонова И.В., Болобошко К.Б. Эффективность применения обогащенной тромбоцитами плазмы при лечении травматических дефектов хряща суставных поверхностей // *Новости хирургии*. – 2013. – № 21. – С.3-9.
11. Назаренко З.Ю. Сучасні аспекти епідеміології, етіології та патогенезу хронічних форм періодонтитів / З.Ю. Назаренко // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2011. – Випуск 1. – С. 23-27.
12. Ніколішин А.К. Сучасні методи медикаментозної обробки кореневих каналів при хронічних верхівкових періодонтитах / А.К. Ніколішин, Ю.В. Сідаш // *Український стоматологічний альманах*. – 2010. – № 3. – С.36-39.
13. Рябинин С. В. Клинический случай применения аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы в лечении тяжелого посттравматического артроза голеностопных суставов / С. В. Рябинин, В. Г. Самодай, М. Г. Толесский // *Практическая медицина*. – 2016. – Т. 2, N 2. – С. 62-64.
14. Силантьева Е.Н. Противовоспалительная и противомикробная терапия в комплексном лечении верхушечных периодонтитов / Е.Н. Силантьева, С.М. Кривонос, Н.В. Березина // *Стоматология для всех*. – 2015. – № 4. – С.6-8.
15. Салодкий В. Г. Применение тромбоцитарной аутологичной плазмы в практике хирургической стоматологии // *Пародонтология*. – 2016. – Т.21, № 3. – С. 62-66.
16. Трифаненко С.І. Ефективність застосування збагаченої тромбоцитами плазми для оптимізації репараційного остеогенезу при переломах нижньої щелепи з ускладненим клінічним перебігом / С.І. Трифаненко, М.П. Продан, Н.Б. Кузяк // *Буковинський медичний вісник*. – 2012. – Т. 16, № 4. – С.162-164.
17. Флейшер Г. М. Анализ эффективности лечения хронического верхушечного периодонтита гидроксилом кальция / Г. М. Флейшер // *Дентальная имплантология и хирургия*. – 2016. – № 3. – С. 88-86.
18. Ярова С.П. Використання багаті на тромбоцити плазми в стоматології / С.П. Ярова, Я.О. Коваленко, А.С. Максютенко // *Український стоматологічний альманах*. – 2013. – № 4. – С.36-37.
19. Farahat A. Evaluation of the clinical and histopathological effect of platelet rich plasma on chronic wound healing / A. Farahat, E. H. Salab, M. Al-Shraim // *J. of Basic and Clin. Studies*. – 2014. – Vol. 2, № 6. – P. 55-61.
20. Khoshbin A., Leroux T., Wasserstein D. et al. The efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: a systematic review with quantitative synthesis. *Arthroscopy*. 2013; 12:2037-2048.
21. Patel S., Dhillon M.S., Aggarwal S., Marmaha N., Jain A. Treatment with platelet-rich plasma is more effective than placebo for knee osteoarthritis: a prospective, double-blind, randomized trial. *Am. J. Sports Med*. 2013; 41:356-364.
22. Yao C., Murdiyati K., Kosugi-Tanaka C. Lipopolysaccharide-induced elevation and secretion of interleukin-1β in the submandibular gland of male mice // *Immunology*. – 2005. – V.116. – P.213-222.
23. <http://www.virtus.ua/prp-v-stomatologii/>
24. <http://www.garantclinic.com/orthopedy/prp-therapy/119-prp-ortopedia.html>

# Неотложная терапия при анафилаксии – современное состояние проблемы

Н.Ю. Пылаева, А.В. Пылаев, П.В. Мельниченко, Е.Н. Казинина

## Emergency therapy of anaphylaxis – current state of the problem

N.Yu. Pylaeva, A.V. Pylaev, P.V. Melnichenko, E.N. Kazinina

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь

**Ключевые слова:** анафилаксия, раннее лечение, неотложная терапия, адреналин.

### Резюме

#### Неотложная терапия при анафилаксии – современное состояние проблемы

Н.Ю. Пылаева, А.В. Пылаев, П.В. Мельниченко, Е.Н. Казинина

Несмотря на многочисленные национальные и международные рекомендации по диагностике и лечению анафилаксии, реализация указанных программ практическими врачами и представителями здравоохранения до настоящего времени остается неудовлетворительной, сохраняются заблуждения в вопросах организации неотложной помощи, диагностики и лечения тяжелых анафилактических реакций, что значительно ухудшает качество лечения данной группы пациентов. В настоящем обзоре представлены современные данные о принципах неотложной терапии тяжелых проявлений анафилаксии. Подчеркнута необходимость унифицированного подхода к диагностике и лечению анафилаксии согласно современным международным и национальным рекомендациям. Описана четкая последовательность действий при развитии анафилактических реакций, обособлена важность своевременного проведения реанимационных мероприятий, а также преимущества раннего внутримышечного введения адреналина по сравнению с его внутривенным применением при недостаточности витальных функций вследствие анафилаксии, а также необходимость использования оксигенотерапии и инфузионной терапии. Показана целесообразность использования адреналиновых автоинжекторов, применение которых сопровождается повышением показателей выживаемости при анафилаксии. Представлены варианты терапии бронхообструктивных осложнений анафилаксии с использованием агонистов бета-адренорецепторов посредством

**Пылаева Наталья Юрьевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: natalja.pylaewa@yandex.ua, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Пылаев Анатолий Викторович** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: pylaev.an@yandex.ua, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Мельниченко Павел Владимирович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: pavlo-mel@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Казинина Елена Николаевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии и ортодонтии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: kazinina@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

ингалятора, небулайзера или контура аппарата искусственной вентиляции легких. Подчеркнута второстепенное значение препаратов из группы ингибиторов гистаминовых рецепторов и глюкокортикоидов, которым отведена роль лекарственных веществ «второй линии», предназначенных для профилактики «бифазной» (рецидивирующей) анафилактической реакции. Приведены рекомендации по выбору препаратов для инфузионной терапии острой сердечно-сосудистой недостаточности, а также критерии эффективности проводимой терапии анафилаксии. Предложены варианты анестезиологического пособия у пациентов с развитием анафилаксии во время операции.

Ключевые слова: анафилаксия, раннее лечение, неотложная терапия, адреналин.

## Abstract

### Emergency therapy of anaphylaxis – current state of the problem

*N.Yu. Pylaeva, A.V. Pylaev, P.V. Melnichenko, E.N. Kazinina*

Despite numerous national and international recommendations for the diagnosis and treatment of anaphylaxis, the implementation of these programs by practical doctors and health care representatives is still unsatisfactory. Misconceptions are still left in the organization of emergency care, diagnosis and treatment of severe anaphylactic reactions, which significantly worsens the quality of treatment for this group of patients.

To tackle this problem, this review presents modern data on the principles of emergency treatment of severe manifestations of anaphylaxis. The need for a unified approach to the diagnosis and treatment of anaphylaxis in accordance with current international and national recommendations is underlined here.

The paper describes a clear sequence of actions in the development of anaphylactic reactions, justified the importance of timely resuscitation, as well as the benefits of early intramuscular injection of adrenaline compared with its intravenous use in the absence of vital functions due to anaphylaxis. It also explains the need for oxygen therapy and infusion therapy.

The article clarifies the expediency of using adrenaline autoinjectors, the use of which is accompanied by an increase in the survival rates for anaphylaxis. It presents variants of therapy of bronchial obstructive complications of anaphylaxis with the use of beta-adrenoreceptor agonists by means of an inhaler, nebulizer or contour of the ventilator. The secondary importance of drugs from the group of inhibitors of histamine receptors and glucocorticoids, which are assigned the role of second line drugs, intended for the prevention of the «biphasic» (relapsing) anaphylactic reaction, is suggested in the article.

The paper offers recommendations on the choice of drugs for infusion therapy of acute cardiovascular insufficiency, as well as criteria for the effectiveness of the therapy for anaphylaxis. Variants of anesthesia in patients with the development of anaphylaxis during the operation are also proposed in the paper.

Keywords: anaphylaxis; early treatment; emergency therapy, epinephrine.

## Введение

С момента описания феномена анафилаксии французскими физиологами Шарлем Робером Рише и Полем Портье в 1902 г. прошло более 100 лет. За это время изменились не только основные дефиниции и представления о патогенезе анафилаксии, но и подходы к ее неотложной терапии, позволившие достичь больших успехов в спасении жизней огромного числа пациентов.

В данном обзоре мы планируем представить, в первую очередь, результаты тех достижений современной медицинской науки, которые касаются вопросов экстренной помощи при развитии тяжелых проявлений анафилаксии, сопровождающихся недостаточностью витальных функций и требующих немедленных реанимационных мероприятий.

К сожалению, несмотря на многочисленные национальные и международные рекомендации с высокой степенью доказательности, реализация указанных программ врачами и представителями здравоохранения до настоящего времени остается неудовлетворительной, сохраняются заблуждения в вопросах организации неотложной помощи,

диагностика анафилаксии осложняется стрессовой ситуацией, отсутствием специфических лабораторных маркеров и ограниченностью времени, что значительно ухудшает качество лечения данной группы пациентов [1, 2, 3, 4].

## Эпидемиология анафилаксии

Один из первых вопросов, который требует дополнительного анализа – это совершенствование терминологии, касающейся тяжелых проявлений анафилаксии. По мнению некоторых авторов, новая система классификации анафилаксии, позволяющая отнести анафилаксию к особой категории редких заболеваний, а также более четкая формулировка критериев ее диагностики дадут возможность целенаправленно выделить ресурсы системы государственного здравоохранения не только для лучшего изучения вопросов национальной и мировой эпидемиологии анафилаксии, но и для проведения регулярных тренингов, обновляющих навыки оказания неотложной помощи при анафилаксии как у медицинских работников, так и граждан без меди-

цинского образования [5]. Кроме этого, указанные мероприятия позволят поддержать глобальную доступность адреналиновых автоинжекторов, необходимых пациентам с высокой степенью риска развития тяжелых анафилактических проявлений и доступных в настоящее время менее, чем в 35% всех стран мира [6]. Подобный опыт позитивно зарекомендовал себя, например, во Франции, где Министерство здравоохранения при содействии Государственного секретариата по вопросам высшего образования и исследований проводит активную политику, направленную не только на оптимизацию мультидисциплинарных образовательных программ, благодаря которым специалисты различных отраслей медицины используют унифицированную систему диагностики и терапии анафилаксии, но и финансирует обеспечение средствами индивидуальной неотложной помощи при этом угрожающем жизни состоянии [6].

### Алгоритм неотложных мероприятий при анафилаксии

Переходя к обзору неотложных терапевтических мероприятий при анафилаксии, необходимо подчеркнуть важность использования руководств и рекомендаций, предлагаемых авторитетными национальными и мировыми медицинскими профессиональными сообществами [7]. Так, к ведущим организациям, определяющим на сегодняшний день вопросы менеджмента анафилаксии, относятся Всемирная Организация Аллергии (WAO), Европейская Академия Аллергологии и Клинической Иммунологии (EAACI), а в Российской Федерации – Российская Ассоциация Аллергологов и Клинических Иммунологов, а также Федерация Анестезиологов и Реаниматологов России, являющиеся авторами Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и терапии анафилаксии и анафилактического шока [8,9].

Согласно указанным источникам, частота возникновения случаев анафилаксии, то есть анафилактических реакций, связанных с жизнеугрожающими нарушениями, составляет только 0,5-2% среди всех случаев анафилаксии, однако в последнее время наблюдается ее постоянный и неуклонный рост, преимущественно за счет пищевых провоцирующих факторов [10-13].

Среди лиц, принимающих лекарственные препараты, проявления анафилаксии встречаются у 1 из 3500-13000 пациентов, причем почти треть данных случаев приходится на период анестезиологического пособия при хирургических вмешательствах. Среди препаратов, вызывающих анафилаксию, лидируют миорелаксанты, без которых проведение общей анестезии возможно лишь в очень ограниченном числе случаев, а также нестероидные противовоспалительные препараты, общие и местные анестетики, наркотические анальгетики и антибактериальные препараты, что делает врачей ане-

стезиологической и хирургической службы специалистами, наиболее часто встречающимися с указанной проблемой [12, 13, 14]. Однако необходимо помнить, что молниеносное развитие анафилаксии может произойти после воздействия любого лекарственного препарата [15].

Говоря о состояниях с потенциально высокой летальностью, необходимо четко представлять последовательность первоочередных действий, направленных на поддержание функций жизненно важных органов и систем. Так, при анафилаксии, по мнению ведущих экспертов в этой области, такими мероприятиями являются немедленная оценка адекватности дыхательной функции и способности сердечно-сосудистой системы поддерживать микроциркуляцию в организме [16,17].

Для оценки указанных функций рекомендовано использование алгоритма, опубликованного Европейским советом по реанимации в 2015 году [18]. Важно подчеркнуть, что вне зависимости от вида факторов, вызвавших развитие анафилаксии и недостаточность систем дыхания и кровообращения, своевременное проведение базовых и расширенных реанимационных мероприятий в максимально полном объеме является залогом успешного лечения [18].

К следующим за выполнением сердечно-легочной реанимации или применяющимся одновременно с нею неотложным терапевтическим мерам, относится обязательная при наличии признаков дыхательной недостаточности оксигенотерапия – через лицевую маску, носовые канюли или контур аппарата искусственной вентиляции легких [16,17].

Говоря о фармакотерапии анафилаксии, необходимо подчеркнуть, что ее основой является максимально раннее применение адреналина [19-21]. Несмотря на то, что адреналин используется уже более века, врачи и медицинские сестры недостаточно информированы о времени, дозировке и способах его правильного введения в экстренной ситуации [22].

Для взрослых наиболее эффективно немедленное внутримышечное введение адреналина в дозе не менее 0,5 мг (0,5 мл использующегося в Российской Федерации 0,1% раствора адреналина) в область переднелатеральной поверхности бедра. Для детей доза адреналина – 0,3 мг [8, 9, 15].

При заранее обеспеченном внутривенном доступе допустимо внутривенное введение адреналина в дозе 0,1-0,2 мг, предварительно разведенного в изотоническом растворе натрия хлорида [8, 9, 15]. Однако нужно помнить, что меньшее количество осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдается именно при внутримышечном введении адреналина по сравнению с его внутривенной инъекцией, поэтому раннее внутримышечное введение адреналина – терапия выбора для пациентов с анафилактической реакцией [23].

Оценку эффективности и определение необходимости повторного использования адреналина про-

водят, измеряя артериальное давление и оценивая общее состояние пациента. При отсутствии эффекта, то есть позитивной динамики со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, введение адреналина повторяют каждые 3-5 минут до его достижения. Очень удобным, особенно в случае внегоспитальной манифестации анафилаксии, является применение автоинжектора с адреналином [24].

Следующим, влияющим на выживаемость при тяжелых проявлениях анафилаксии мероприятием, наряду с сердечно-легочной реанимацией, оксигенотерапией и введением адреналина, является максимально быстрая инфузия кристаллоидных растворов, объем которых определяется с учетом сопутствующей патологии пациента, особенно наличия сердечно-сосудистой недостаточности, если эти данные доступны при оказании экстренной помощи, и обычно составляет около 1000-2000 мл (20-25 мл/кг) [8, 9].

При наличии признаков бронхоспазма в симптомокомплексе системных проявлений анафилаксии рекомендовано введение агонистов бета-адренорецепторов, например, сальбутамола через ингалятор, небулайзер или контур аппарата искусственной вентиляции легких [8, 9].

Использование препаратов из группы глюкокортикоидов и антигистаминных препаратов, по современным представлениям, не является первоочередным и рассматривается только как профилактика бифазной (рецидивирующей) анафилаксии, поэтому может использоваться после вышеперечисленных мероприятий [25-27].

Если признаки анафилаксии возникли во время операции или манипуляции с применением внутривенных анестетиков и миорелаксантов, необходимо немедленно прекратить их введение, а для поддержания анестезии – начать использование ингаляционных анестетиков (севофлюран) [8, 28].

## Выводы

Таким образом, резюмируя вышесказанное, надо подчеркнуть, что в настоящее время накоплен большой опыт лечения тяжелых проявлений анафилаксии, изложенный в рекомендациях ведущих мировых и национальных научных сообществ, использование которых позволяет минимизировать время и усилия по оказанию неотложной терапии, повышая качество оказания помощи пациентам с угрожающими жизни анафилактическими проявлениями.

## Литература

1. Anagnostou, K., Turner, P.J. Myths, facts and controversies in the diagnosis and management of anaphylaxis. *Archives of Disease in Childhood*. 16 June 2018. DOI:10.1136/archdischild-2018-314867
2. De Feo, G., Parente, R., Triggiani, M. Pitfalls in anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18 (5):382-386.
3. Castilano, A., Sternard, B., Cummings, E.D. et al, Pitfalls in anaphylaxis diagnosis and management at a university emergency department. *Allergy Asthma Proc*. 2018;39(4):316-321.
4. Graudins, L.V., Trubiano, J.A., Zubrinich, C.M. et al, Medication-related anaphylaxis treated in hospital: Agents implicated, patient outcomes, and management lessons. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018; 27(9):1029-1033.
5. Tunno, L.K., Bierrenbach, A.L., Simons, F.E.R. et al, Critical view of anaphylaxis epidemiology: open questions and new perspectives. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14:12.
6. Tunno, L.K., Simons, F.E.R., Cardona, V., et al, Applying prevention concepts to anaphylaxis: a call for worldwide availability of adrenaline auto-injectors. *Clin Exp Allergy*. 2017; 47:1108-14.
7. Основы доказательной медицины. Учебное пособие для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей / Под общей редакцией академика РАМН, профессора Р.Г. Оганова. М.: Спасский-Полиграф, 2010. 136 с
8. Федеральные клинические рекомендации по анафилактическому шоку. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2015.
9. Клинические рекомендации по профилактике и лечению анафилаксии. Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов», 2016.
10. Turner, P.J., Gowland, M.H., Sharma, V. et al. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: an analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992–2012. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:956-63.
11. Lee, S., Hess, E.P., Lobse C. et al. Trends, characteristics, and incidence of anaphylaxis in 2001–2010: a population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139(1):182-188.e2.
12. Rudders, S.A., Arias, S.A., Camargo, C.A. Trends in hospitalizations for food-induced anaphylaxis in US children, 2000–2009. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:960-2.
13. Lieberman, P., Camargo, C.A., Boblke, K. et al, Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97:596-602.
14. Savic, L.C., Kaura, V., Yusuf, M. et al, Incidence of suspected perioperative anaphylaxis: A multicenter snapshot study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3:454-5.e1.
15. Simons F.E.R., Ebisawa M., Sanchez-Borges M. et al, 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organization Journal*. 2015; 8:32.
16. Sadleir, P.H.M., Clarke, R.C., Bozic, B. et al, Consequences of proceeding with surgery after resuscitation from intra-operative anaphylaxis. *Anaesthesia*. 2018;73(1):32-39.
17. Takazawa, T., Oshima, K., Saito, S. Drug-induced anaphylaxis in the emergency room. *Acute Med Surg*. 2017;4(3):235-245.
18. Gavin, D., Perkins, A.B., Anthony, J. et al, European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 2. Adult basic life support and automated external defibrillation Soar n on behalf of the Adult basic life support and automated external defibrillation. *Resuscitation*. 2015;95:e81-e69.
19. Dhami, S., Panesar, S.S., Roberts, G. et al, Management of anaphylaxis: a systematic review. *Allergy*. 2014;69:168–75.
20. Fleming, J.T., Clark, S., Camargo, C.A. et al, Early treatment of food-induced anaphylaxis with epinephrine is associated with a lower risk of hospitalization. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3:57–62.
21. Xu, Y.S., Kastner, M., Harada, L. et al, Anaphylaxis-related deaths in Ontario: a retrospective review of cases from 1986 to 2011. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014;10:38.
22. Ring, J., Klimek, L., Worm, M. Adrenaline in the Acute Treatment of Anaphylaxis. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(31-32):528-34.
23. Campbell, R.L., Bellolio, M.F., Knutson, B.D. et al, Epinephrine in anaphylaxis: higher risk of cardiovascular complications and overdose after administration of intravenous bolus epinephrine compared with intramuscular epinephrine. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3:76–80.
24. Chime, N.O., Riese, V.G., Scherger, D.J. et al, Epinephrine Auto-Injector Versus Drawn Up Epinephrine for Anaphylaxis Management: A Scoping Review. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(8):764-769.
25. Muraro, A., Roberts, G., Worm, M. et al, Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014;69:1026-45.
26. Lieberman, P., Nicklas, R.A., Randolph, C. et al, Anaphylaxis – a practice parameter update 2015. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115(5):341-84.
27. Campbell, R.L., Li, J.T., Nicklas, R.A., et al, Emergency department diagnosis and treatment of anaphylaxis: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113:599-608.
28. Ye, L., Liu, Y.F., Zhu, T. Inhaled sevoflurane for lower gastrointestinal endoscopy with possible propofol anaphylaxis. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(10):3609-11.

## Европейский конгресс кардиологов 2018 г. Главные результаты для практического врача

О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Ю.А. Лутай, Э.Ю. Турна, Е.А. Костюкова

## European congress of cardiology 2018. The main results for the practical physician

O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, Yu. A. Lutai, E.Yu. Turna, E.A. Kostyukova

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7.

**Ключевые слова:** кардиология, конгресс, ацетилсалициловая кислота, ривароксабан, реваскуляризация миокарда, миокардиальное повреждение

### Резюме

#### Европейский конгресс кардиологов 2018 г. Главные результаты для практического врача

О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Ю.А. Лутай, Э.Ю. Турна, Е.А. Костюкова

В ходе работы Европейского конгресса кардиологов 2018 г. широко обсуждались результаты ряда крупных международных рандомизированных, плацебо контролируемых исследований, посвященных использованию ацетилсалициловой кислоты и омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) в первичной профилактике сердечно-сосудистых событий, применению при сердечной недостаточности ривароксабана с целью улучшения прогноза, а также исследование по долгосрочной монотерапии тикагрелором после чрескожного коронарного вмешательства.

Одним из важных итогов ежегодного Европейского конгресса кардиологов стало принятие новых рекомендаций по ведению пациентов с артериальной гипертензией, диагностике и лечению синкопальных состояний, реваскуляризации миокарда. Кроме того, представлены протоколы «Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда» и «Сердечно-сосудистые заболевания во время беременности».

Центральным событием конгресса стало утверждение новой версии совместных рекомендаций по ведению артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертензии (АГ). В сравнении с европейскими рекомендациями по АГ 2013 г., внесены изменения в раздел диагностики АГ, определения целевых уровней артериального давления (АД) и стратегий ведения пациентов.

---

**Ицкова Елена Анатольевна**, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Доцент, кандидат медицинских наук E-mail: [Corpulmo@yandex.ru](mailto:Corpulmo@yandex.ru)

**Костюкова Елена Андреевна**, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) ассистент, кандидат медицинских наук E-mail: [Corpulmo@yandex.ru](mailto:Corpulmo@yandex.ru)

**Крючкова Ольга Николаевна**, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Профессор, доктор медицинских наук E-mail: [kryuchkova62@yandex.ru](mailto:kryuchkova62@yandex.ru)

**Лутай Юлия Александровна**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук E-mail: [Corpulmo@yandex.ru](mailto:Corpulmo@yandex.ru)

**Турна Эльвира Юсубовна**, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования (ДПО) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Контактная информация: [turna-e@yandex.ru](mailto:turna-e@yandex.ru), 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Ключевые слова: европейские рекомендации, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, острый коронарный синдром, синкопальные состояния, реваскуляризация миокарда, беременность.

## Abstract

### European congress of cardiology 2018. The main results for the practical physician

*O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, Yu. A. Lutai, E.Yu. Turna, E.A. Kostyukova*

During the work of the European Congress of Cardiology in 2018, the results of a number of large international, randomized, placebo-controlled studies on the use of acetylsalicylic acid and omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) in primary prevention of cardiovascular events, the use of rivaroxaban in heart failure to improve the prognosis, as well as a study long-term monotherapy with ticagrelor after percutaneous coronary intervention.

One of the important outcomes of the annual European Congress of Cardiologists was the adoption of new recommendations on the management of patients with arterial hypertension, diagnosis and treatment of syncopal conditions, myocardial revascularization. In addition, the protocols «Fourth universal definition of myocardial infarction» and «Cardiovascular diseases during pregnancy» were presented.

The central event of the congress was the adoption of a new version of the joint recommendations on the management of hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society for arterial hypertension (AH). In comparison with the European recommendations on AH 2013, changes have been made to the diagnostics section of AH, determination of target blood pressure levels (BP) and patient management strategies.

**Keywords:** European recommendations, cardiovascular diseases, arterial hypertension, acute coronary syndrome, syncopal conditions, myocardial revascularization, pregnancy.

В конце лета ежегодно традиционно проводится Европейский конгресс кардиологов. И в этом году ежегодный конгресс состоялся 25-29 августа в столице Баварии – г. Мюнхене. Этот город уже не в первый раз принимает представителей европейских кардиологических школ, последний раз Европейский конгресс кардиологов в Мюнхене проводился в 2012 г. Значимость этого крупнейшего международного научного кардиологического события могут продемонстрировать несколько цифр. Так, в 2018 г. в работе конгресса приняли участие более 31 тысячи делегатов из 150 стран. Обширная научная программа включала более 500 симпозиумов и сессий, на которых обсуждались свыше 400 актуальных тем кардиологии и смежных специальностей.

Итоги работы Европейского конгресса кардиологов имеют огромное значение для практических врачей Российской Федерации, т.к. Российское кардиологическое общество является одной из самых крупных аналогичных общественных научных организаций, входящих в состав Европейского общества кардиологов, и все Национальные рекомендации базируются на принятых Европейских протоколах. Признанием важной роли Российского кардиологического общества стало вручение в рамках церемонии открытия Европейского конгресса кардиологов президенту Российского кардиологического общества, академику РАН Шляхто Е.В. золотой медали – высшей награды европейского кардиологического сообщества.

В ходе работы Европейского конгресса кардиологов широко обсуждались результаты ряда крупных международных рандомизированных, плацебо контролируемых исследований. Исследования ARRIVE (Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events), ASCEND (A randomized trial of aspirin versus placebo for primary cardiovascular prevention in 15,480 people with diabetes), ASCEND (A randomized trial of omega-3 fatty acids (fish oil) versus placebo for primary cardiovascular prevention in 15,480 people with diabetes) ставили своей целью изучить возможность повышения эффективности первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2, 3].

Эффективность ацетилсалициловой кислоты в настоящее время бесспорна при вторичной профилактике коронарных и цереброваскулярных заболеваний, что было установлено в результате более 200 исследований с участием 200 000 пациентов. Однако использование аспирина в первичной профилактике острого коронарного и цереброваскулярного события остается спорным [4]. Целью исследования ARRIVE (Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events) стала оценка эффективности и безопасности 100 мг кишечнорастворимого аспирина по сравнению с плацебо в профилактике первого острого сердечно-сосудистого события у пациентов с умеренным оценочным риском (20-30% 10-летний сердечно-сосудистый риск), не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний и диабета. Однако результаты исследования показали, что лечение аспи-

рином не привело к значительному снижению частоты сердечно-сосудистых событий (HR 0,96, 95% ДИ 0,81-1,13,  $P = 0,60$ ). Результаты безопасности также соответствовали предыдущим исследованиям первичной профилактики, демонстрирующим повышенный риск нефатальных кровотечений (HR 2.11, 95% CI 1,36-3,28,  $P = 0,0007$ ). В связи с этим использование аспирина в первичной профилактике, по-прежнему, остается индивидуальным решением, которое должно учитывать оценку кардиоваскулярных и онкологических рисков против рисков кровотечения, предпочтений пациентов, стоимости и других факторов [1].

В исследовании ASCEND (A randomized trial of aspirin versus placebo for primary cardiovascular prevention in 15,480 people with diabetes), ASCEND (A randomized trial of omega-3 fatty acids (fish oil) versus placebo for primary cardiovascular prevention in 15,480 people with diabetes) была предпринята попытка изучить возможность повышения эффективности первичной профилактики при использовании ацетилсалициловой кислоты против плацебо и омега-3 ПНЖК против плацебо у пациентов с диабетом. Наблюдение за 15 480 пациентами с диабетом без известного сердечно-сосудистого заболевания показало, что применение аспирина ассоциировалось с 12%-ным относительным снижением основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по сравнению с плацебо и 29%-ным относительным увеличением основных случаев желудочно-кишечного кровотечения по сравнению с плацебо. В связи с чем, использование аспирина у пациентов с диабетом без известного сердечно-сосудистого заболевания так же необходимо индивидуализировать. Применение в этой категории пациентов омега-3 ПНЖК не влияло на первичный исход серьезных сосудистых событий, смертность от рака, общего или конкретного заболевания [2, 3].

Исследование COMMANDER HF (Randomized Study Comparing Rivaroxaban with Placebo in Subjects with Heart Failure and Significant Coronary Artery Disease Following an Episode of Decompensated Heart Failure) было посвящено тяжелой категории пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка, имеющих значительное поражение коронарных артерий и перенесших эпизод декомпенсации. Несмотря на достигнутые в последние десятилетия успехи в лечении сердечной недостаточности, в случае развития декомпенсации прогноз сердечно-сосудистой и внезапной смерти у таких пациентов остается плохим. Идея, что тромбино-опосредованные пути могут играть решающую роль в прогрессировании заболевания и стала предпосылкой для проведения данного исследования, в котором сравнивали Ривароксабан с плацебо у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), имеющих значительное поражение коронарных артерий и перенесших эпизод декомпенсации. Результат показал, что у пациентов с ХСН и

низкой ФВ ЛЖ остается высокий долгосрочный риск смерти и сердечно-сосудистых событий, несмотря на предпринятое лечение ривароксабаном. Отрицательный результат свидетельствует о необходимости поиска новых подходов к снижению заболеваемости и смертности у данного контингента пациентов [5].

В исследовании GLOBAL LEADERS TRIAL (A randomized comparison of 24 month ticagrelor and 1 month aspirin versus 12 month dual antiplatelet therapy followed by aspirin monotherapy) была изучена возможность долгосрочной монотерапии тикагрелором у пациентов, подвергшихся чрезнажному коронарному вмешательству. Изучаемый 24-месячный антитромботический режим тикагрелором и одним месяцем ацетилсалициловой кислоты по сравнению с обычной двойной антиагрегантной терапией у пациентов после стентирования продемонстрировал, что долгосрочная монотерапия тикагрелором не улучшает результаты против стандартной двойной антиагрегантной терапии у данного контингента пациентов [6].

Достаточно неожиданными стали результаты проспективного эпидемиологического исследования PURE (Association of dietary quality and risk of cardiovascular disease and mortality in more than 218,000 people from over 50 countries). Наблюдение в течение 7 лет за 135 335 пациентами, которые в результате самооценки пищевых предпочтений были распределены в группы исследования по количеству потребляемых углеводов, жира и белка показало, что группа с наибольшей долей своих калорий, поступающих из углеводов, имела 28-процентную общую смертность, чем группа с самым низким. Между тем, группа с самой высокой долей калорий из жира была на 23% ниже общей смертности, чем группа с самой низкой. Увеличение потребления каждого из трех типов жира (насыщенных, мононенасыщенных и полиненасыщенных) было связано с более низкой общей смертностью [7].

Одним из важных итогов ежегодного Европейского конгресса кардиологов стало принятие новых рекомендаций по ведению пациентов с артериальной гипертензией (АГ), диагностике и лечению синкопальных состояний, реваскуляризации миокарда. Кроме того, были представлены протоколы «Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда» и «Сердечно-сосудистые заболевания во время беременности».

Несомненно, центральным событием конгресса стало утверждение новой версии совместных рекомендаций по ведению артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов и Европейского общества по АГ (ESC/ESH). В сравнении с европейскими рекомендациями по АГ 2013 г., внесены изменения в раздел диагностики АГ, определения целевых уровней артериального давления (АД) и стратегий ведения пациентов [8, 9]. Результаты исследования SPRINT и появление новых рекомендаций Американского Колледжа карди-

Классификация клинического артериального артериального давления

| Категория                      | САД,<br>мм рт.ст. |       | ДАД,<br>мм рт.ст. |
|--------------------------------|-------------------|-------|-------------------|
| Оптимальное                    | <120              | И     | <80               |
| Нормальное                     | 120–129           | и/или | 80–84             |
| Высокое нормальное             | 130–139           | и/или | 85–89             |
| АГ 1 степени                   | 140–159           | и/или | 90–99             |
| АГ 2 степени                   | 160–179           | и/или | 100–109           |
| АГ 3 степени                   | ≥180              | и/или | ≥110              |
| Изолированная систолическая АГ | ≥140              | и     | <90               |

Табл. 2

Диагностические критерии АГ по данным СМАД и амбулаторного измерения АД

| Категория               | САД,<br>мм рт.ст. |       | ДАД,<br>мм рт.ст. |
|-------------------------|-------------------|-------|-------------------|
| Клиническое АД          | ≥140              | и/или | ≥90               |
| СМАД                    |                   |       |                   |
| Дневное (бодрствование) | ≥135              | и/или | ≥85               |
| Ночное (сон)            | ≥120              | и/или | ≥70               |
| Суточное                | ≥130              | и/или | ≥80               |
| Домашнее АД             | ≥135              | и/или | ≥85               |

Табл. 3.

Классификация АГ по стадиям заболевания и уровню риска с учетом уровня АД, наличия факторов риска, влияющих на прогноз, поражения органов-мишеней, ассоциированного с АГ, и коморбидных состояний

| Стадия гипертонической болезни | Другие ФР, ПОМ и заболевания                | Высокое нормальное АД  | АГ 1 степени           | АГ 2 степени           | АГ 3 степени               |
|--------------------------------|---------------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|----------------------------|
| Стадия 1 (неосложненная)       | Других ФР нет                               | Низкий риск            | Низкий риск            | Умеренный риск         | Высокий риск               |
|                                | 1-2 ФР                                      | Низкий риск            | Умеренный риск         | Умеренный-высокий риск | Высокий риск               |
|                                | 3 и более ФР                                | Низкий-умеренный риск  | Умеренный-высокий риск | Высокий риск           | Высокий риск               |
| Стадия 2 (бессимптомная)       | АГ-ПОМ, ХБП 3 стадии или СД без ПОМ         | Умеренный-высокий риск | Высокий риск           | Высокий риск           | Высокий-очень высокий риск |
| Стадия 3 (осложненная)         | Симптомные ССЗ, ХБП ≥ 4 стадии или СД с ПОМ | Очень высокий риск     | Очень высокий риск     | Очень высокий риск     | Очень высокий риск         |

ПОМ – поражение органов-мишеней, АГ-ПОМ – поражение органов-мишеней, связанное с АГ, ФР – факторы риска, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, СД – сахарный диабет, ХБП – хроническая болезнь почек

ологов и Американской Ассоциации Сердца 2017 г. способствовали ожиданиям изменения классификации АГ и в новой версии Европейских рекомендаций [10, 11, 12]. Однако, европейские эксперты оставили без изменений классификацию уровней АД и определение АГ и по-прежнему рекомендует классифицировать АД как оптимальное, нормальное, высокое нормальное и выделять 1-ю, 2-ю и 3-ю степень АГ (класс рекомендаций I, уровень доказательности C) (табл.1).

Но, в сравнении с рекомендациями 2013 г. расширены возможности для использования суточного мониторинга АД и самоконтроля АД в диагностике АГ. Диагноз АГ, по-прежнему, основывается на

данных клинического измерения АД; при этом использование амбулаторных методов измерения АД поощряется и подчеркивается взаимодополняющее значение суточного мониторинга АД (СМАД) и домашнего измерения АД. Приведены диагностические критерии постановки диагноза АГ по данным СМАД и домашнего измерения АД (табл.1).

В разделе определения степени риска новых рекомендаций европейскими экспертами ведено традиционное для российской кардиологической научной школы деление АГ по стадиям (табл.3.).

Для начала антигипертензивной терапии всем пациентам рекомендуется модификация образа жизни. Использование лекарственной терапии (одномо-

ментно с немедикаментозными вмешательствами или отсроченно) определяется уровнем клинического АД, сердечно-сосудистого риска, наличием поражения органов-мишеней или сердечно-сосудистых заболеваний. Так, части пациентов с высоким нормальным АД, в отличие от рекомендаций 2013 г., рекомендуется рассмотреть медикаментозную терапию. Это касается больных очень высокого риска, имеющих установленное сердечно-сосудистое заболевание, прежде всего ИБС. Пациентам с 1-й степенью АГ, имеющим признаки высокого и очень высокого риска, рекомендуется безотлагательная медикаментозная терапия, в то время как пациентам умеренного и низкого риска в течение 3-6 месяцев должна предприниматься попытка модификации образа жизни, и только в случае неэффективности контроля АД может быть использована лекарственная терапия. При 2-й и 3-й степени АГ, независимо от уровня риска, рекомендовано безотлагательное медикаментозное лечение с целью достижения целевого уровня АД в течение 3-х месяцев [8].

Наиболее существенные изменения в новых рекомендациях коснулись определения целевых уровней АД. Эксперты признают существование убедительных доказательств пользы от снижения САД ниже 140 и даже 130 мм рт.ст. Приводятся данные крупного мета-анализа рандомизированных клинических исследований, показавшего значимое уменьшение риска развития основных ассоциированных с АГ сердечно-сосудистых осложнений при снижении САД на каждые 10 мм рт.ст. при исходном уровне 130-139 мм рт.ст. (то есть при достижении на лечении уровня САД менее 130 мм рт.ст.): риска ИБС на 12%, инсульта – на 27%, сердечной недостаточности – на 25%, основных сердечно-сосудистых событий – на 13%, смерти от любой причины – на 11% [13]. Но в тоже время отмечают, что доказательства пользы более низких целевых уровней АД менее убедительны в нескольких важных субпопуляциях пациентов с АГ: пожилых, с СД, ХБП, ИБС.

В Рекомендациях по ведению артериальной гипертензии ESC/ESH 2018 г. предложен подход определения дифференцированного целевого уровня АД, который зависит от возраста и такой сопутствующей патологии, как сахарный диабет, хроническая болезнь почек, ишемическая болезнь сердца, перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака. При выборе тактики ведения пациентов пожилого и старческого возраста рекомендуется ориентироваться не столько на хронологический, сколько на биологический возраст пациента, который предполагает оценку способности к самообслуживанию, переносимости терапии, выраженности старческой астении.

Так у пациентов возрастного диапазона от 18 до 65 лет с артериальной гипертензией без сопутствующей патологии и при наличии сахарного диабета, ишемической болезни сердца, после перенесенного инсульта или транзиторной ишемической атаки цель лечения АГ – снижение САД менее 130 мм рт.ст.

или ниже, при хорошей переносимости лечения, но не ниже 120 мм рт.ст. При наличии ХБП – менее 140 до 130 мм рт.ст. если переносится.

Пациентам в возрасте 65-79 лет, а также пациентам старше 80 лет во всех клинических ситуациях рекомендован целевой уровень 130-139 мм рт.ст. если переносится. Более низкие уровни САД у пациентов такого возраста не рекомендуются. Целевой уровень диастолического АД для пациентов любого возраста и во всех клинических ситуациях одинаков – 70-79 мм рт.ст.

Изменения в новых рекомендациях по артериальной гипертензии коснулись и раздела лечения. Предложена стратегия «одной таблетки» с использованием фиксированных комбинаций 2-х, а при необходимости 3-х лекарственных препаратов. Начало терапии с 2-х препаратов в 1 таблетке рекомендовано для большинства пациентов. Так же упрощены терапевтические алгоритмы. Предпочтение у большинства пациентов должно быть отдано комбинациям блокатора РААС и антагониста кальциевых каналов или диуретика. Бета-адреноблокаторы должны назначаться только в специфических клинических ситуациях. При неэффективности стартовой терапии двумя препаратами рекомендуется тройная терапия, так же предпочтительно в составе фиксированной комбинации – блокатора РААС, антагониста кальциевых каналов и диуретика. Если и в этой ситуации не удастся достигнуть контроля АД, рекомендуется рассмотреть назначение верошпирона [8].

Основными новыми положениями «Четвертого универсального определения инфаркта миокарда» стало разграничение понятий инфаркта миокарда и миокардиального повреждения. Подчеркивается вероятность перипроцедурного миокардиального повреждения после кардиологических и некардиологических вмешательств.

Термин «миокардиальное повреждение» должен применяться, когда имеется повышение значений сердечных тропонинов, где как минимум одно значение будет выше 99й перцентили верхней границы нормы. Термин «острый инфаркт миокарда» должен применяться, когда имеется острое миокардиальное повреждение с клиническими данными острой ишемии миокарда и с обнаружением подъема и/или падения значений сердечных тропонинов, где как минимум одно значение будет выше 99й перцентили верхней границы нормы при наличии как минимум одного из следующих критериев: симптомы ишемии миокарда; нововыявленные ишемические изменения на ЭКГ; развитие патологических зубцов Q; наличие в данных методов визуализации признаков нововыявленной потери жизнеспособного миокарда, либо нововыявленное нарушение региональной подвижности стенок по типу, характерному для ишемической этиологии. Новой является также рекомендация по применению МРТ для определения этиологии миокардиального повреждения и КТ коронарной ангиографии при подозре-

нии на инфаркт миокарда [14].

В новых рекомендациях 2018 г по диагностике и ведению пациентов с синкопальными состояниями представлена классификация причин обморока, приведены критерии дифференциальной диагностики обморока и схожих клинических состояний, в том числе временной потери сознания. Предложены критерии определения уровня риска пациента, в том числе риска внезапной смерти и лечебный подход в зависимости от степени риска. Кроме подробного протокола неотложной помощи при обмороке на основе оценки клинического риска представлены так же рекомендации по предотвращению рецидивов обморока. Обсуждается также проблема создания такой структуры, как клинический блок синкопальных состояний, задачей которого является диагностика и дифференциальная диагностика синкопальных состояний неясной этиологии и ведение пациентов высокого риска, в том числе применение методов профилактики внезапной смерти [15].

В совместных рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардио-торакальных хирургов 2018 г. нашли отражение все последние результаты исследований, посвященных проблеме реваскуляризации миокарда, а также те изменения, которые уже звучали в новых европейских рекомендациях по ведению пациентов с острым коронарным синдромом и рекомендациях по двойной антитромбоцитарной терапии. Пациентов, у которых рассматривается многосудистая реваскуляризация, рекомендуется при выборе тактики вмешательства оценить по шкале риска Syntax и систематически оценивать после реваскуляризации. У стабильных больных с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST реваскуляризация миокарда рассматривается и выполняется в соответствии с принципами лечения больных со стабильной ИБС. У больных ИБС, сердечной недостаточностью с ФВ ЛЖ 35% и менее предпочтение должно отдаваться аортокоронарному шунтированию (АКШ), а в целом чреозожное коронарное вмешательство (ЧКВ) является альтернативой АКШ. Кроме того, предпочтительна полная реваскуляризация, а не обособленное вмешательство только на инфаркт-связанной артерии; при всех клинических ситуациях должен рассматриваться лучевой доступ и использование стентов с лекарственным покрытием [16].

При обсуждении антитромботической терапии сопровождения отмечается, что у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий, подвергающихся реваскуляризации миокарда, используется антиагрегантная и антикоагулянтная терапия, и новые оральные антикоагулянты в данной ситуации предпочтительны перед варфарином. У больных с ОКС, подвергающихся ЧКВ и принимающих P2Y12-ингибиторы, определены показания для использования кангрелора и GP IIb/IIIa ингибиторов [16].

В последние десятилетия и в России, и в Европе

прослеживается тенденция увеличения среднего возраста первородящих матерей до 28-31 лет. А наступление беременности в более позднем репродуктивном периоде чаще ассоциируется с увеличением распространенности сердечно-сосудистых факторов риска, особенно на фоне сахарного диабета, артериальной гипертензии и патологического ожирения. Кроме того, все большее число женщин с врожденными пороками сердца достигают детородного возраста, что является главной причиной материнской смертности во время беременности. Эти тенденции и привели к утверждению в 2018 г. Национальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний у беременных, разработанных Комитетом экспертов Российского кардиологического общества [17].

На Европейском конгрессе кардиологов 2018 так же принят протокол по ведению беременных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, совершенно созвучный с последними российскими рекомендациями. Рассмотрены вопросы эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний у беременных, патогенетические механизмы адаптации сердечно-сосудистой системы во время беременности. Значительное внимание уделено аспектам планирования беременности и проведения пренатальной диагностики возможных наследственных врожденных заболеваний, в том числе с использованием методов медико-генетического консультирования. Приведены критерии оценки риска осложнений у матери и плода при различных сроках беременности, методы их профилактики и коррекции, в том числе с использованием кардиохирургических и малоинвазивных вмешательств. Даны рекомендации по выбору метода родоразрешения и ведения послеродового периода, вскармливания со смещением акцентов в большинстве клинических ситуаций на родоразрешение через естественные родовые пути, ассоциирующееся с меньшей кровопотерей, меньшим риском инфицирования и более низкой частотой венозного тромбоза [18].

### Литература

1. ARRIVE (Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events). ARRIVE Executive Committee. European Society of Cardiology. August 26 2018. *Доступно по:* [http://www.clinicaltrialsresults.org/Slides/ESC2018/ARRIVE\\_Gaziano.pdf](http://www.clinicaltrialsresults.org/Slides/ESC2018/ARRIVE_Gaziano.pdf).
2. Bowman L., Mafham M., Stevens W., Haynes R., Aung T., Chen F., Buck G., Collins R., Armitage J., ASCEND Study Collaborative Group. ASCEND: A Study of Cardiovascular Events in Diabetes: Characteristics of a randomized trial of aspirin and of omega-3 fatty acid supplementation in 15,480 people with diabetes. *Доступно по:* <https://www.ndph.ox.ac.uk/publications/810726>.
3. ASCEND (A randomized trial of omega-3 fatty acids (fish oil) versus placebo for primary cardiovascular prevention in 15,480 people with diabetes). Jane Armitage and Louise Bowman on behalf of the ASCEND Study Collaborative Group. *Доступно по:* [https://www.aac.org/~media/Clinical/PDF-Files/Approved-PDFs/2018/08/21/ESC-2018-Slides/Aug26-Sun/1045amET\\_ASCEND\\_Omega-3.pdf](https://www.aac.org/~media/Clinical/PDF-Files/Approved-PDFs/2018/08/21/ESC-2018-Slides/Aug26-Sun/1045amET_ASCEND_Omega-3.pdf).
4. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002; 324: 71–86.
5. COMMANDER HF (Randomized Study Comparing Rivaroxaban with Placebo in Subjects with Heart Failure and Significant Coronary Artery

- Disease Following an Episode of Decompensated Heart Failure). *European Society of Cardiology*. August 2018. Доступно по: [https://www.escardio.org/static\\_file/Escardio/Press/ESC%20Congress/2018%20Slides/ZannadPressSlides.pdf](https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Press/ESC%20Congress/2018%20Slides/ZannadPressSlides.pdf).
6. GLOBAL LEADERS TRIAL (A randomized comparison of 24 month ticagrelor and 1 month aspirin versus 12 month dual antiplatelet therapy followed by aspirin monotherapy). *European Society of Cardiology*. August 2018. Доступно по: [https://www.escardio.org/static\\_file/Escardio/Press/ESC%20Congress/2018%20Slides/ZannadPressSlides.pdf](https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Press/ESC%20Congress/2018%20Slides/ZannadPressSlides.pdf).
7. Dehghan M, Mente A, Zhang X, Swaminathan S, Li W, Mohan V, Iqbal R, Kumar R, Wentzel-Viljoen E, Rosengren A, Amma LI, Avegum A, Chifamba J, Diaz R, Khatib R, Lear S, Lopez-Jaramillo P, Liu X, Gupta R, Mohammadifard N, Gao N, Ogun A, Ramli AS, Seron P, Sun Y, Szuba A, Tsolekile L, Wielgosz A, Yusuf R, Hussein Yusufali A, Teo KK, Rangarajan S, Dagenais G, Bangdiwala SI, Islam S, Anand SS, Yusuf S; Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study investigators. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2017; 390(10107):2050-2062.
8. ESC/EAH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J*. 2018; 39 (33): 3021-3104.
9. ESC/EAH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 2013; 31 (7):1281-1357
10. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L., Cooney M.T., Corra U., Cosyns B., Deaton C., Graham I., Hall M.S., Hobbs F.D.R., Lochen M.L., Lollgen H., Marques-Vidal P., Perk J., Prescott E., Redon J., Richter D.J., Sattar N., Smulders Y., Tiberi M., van der Worp H.B., van Dis L., Verschuren W.M.M., Binno S. ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur. Heart J*. 2018; 39 (29): 2315-2381.
11. The SPRINT Research Group. N. Engl. J. Med. 2015; 373: 2103-2116. *Journal of Hypertension* 2013; 31 (7):1281-1357.
12. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., Casey D.E.Jr., Collins K.J., Dennison Himmelfarb C., DePalma S.M., Gidding S., Jamerson K.A., Jones D.W., MacLaughlin E.J., Muntner P., Orbiagele B., Smith S.C.Jr., Spencer C.C., Stafford R.S., Taler S.J., Thomas R.J., Williams K.A.Sr., Williamson J.D., Wright J.T.Jr. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/ NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018; 71 (6): e13-e115.
13. Etehad D., Emdin C.A., Kiran A., Anderson S.G., Callender T., Emberson J., Chalmers J., Rodgers A., Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957-967.
14. Kristian Thygesen Joseph S Alpert Allan S Jaffe Bernard R ChaitmanJeroen J Bax David A Morrow Harvey D White ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). Доступно по: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehy462/5079081>.
15. Michele Brignole Angel Moya Frederike J de Lange Jean-Claude Debaro Perry M Elliott-Alessandra Fanciulli Artur Fedorowski Raffaello Furlan Rose Anne Kenny Alfonso Martin. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur. Heart J*. 2018; 39 (21): 1883-1948.
16. Franz-Josef Neumann Miguel Sousa-Uva Anders Ahlsson Fernando Alfonso Adrian P Banning Umberto Benedetto Robert A Byrne Jean-Philippe Collet Volkmar Falk Stuart J Head. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Доступно по: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehy462/5079081>.
17. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2018. Национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал 2018, 3 (155): 91-134.
18. Vera Regitz-Zagrosek Jolien W Roos-Hesselink Johann BauersachsCarina Blomström-Lundqvist Renata Cifková Michele De Bonis Bernard IungMark Richard Johnson Ulrich Kintscher Peter Kranke. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur. Heart J*. 2018; 39 (34): 3165-3241.

# Клинико-антропометрическая оценка результатов лечения постэкстракционной атрофии альвеолярного отростка инъекционным введением остеопластических материалов

С.Г. Безруков, О.В. Герасименко, Г.С. Безруков, А.А. Щепелев

## Clinical and anthropometric evaluation of the results of treatment of post-extraction atrophy of the alveolar process with injections of osteoplastic materials

S.G. Bezrukov, O.V. Gerasimenko, G.S. Bezrukov, A.A. Schepelev

Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ имени В. И. Вернадского», г. Симферополь

**Ключевые слова:** клинико-антропометрическое исследование, остеопластические материалы, инъекционное поднадкостничное введение, альвеолярная часть челюсти.

### Резюме

Клинико-антропометрическая оценка результатов лечения постэкстракционной атрофии альвеолярного отростка инъекционным введением остеопластических материалов

С.Г. Безруков, О.В. Герасименко, Г.С. Безруков, А.А. Щепелев

Изучены местные воспалительные и восстановительные реакции, возникающие в тканях альвеолярной части челюсти больных после поднадкостничного инъекционного введения остеопластических материалов по данным визуальных, пальпаторных и антропологических исследований. Установлено, что на фоне сочетанного использования биопластов (обогащенная тромбоцитами плазма и взвесь мелкодисперсного порошка Коллапан) регенеративные процессы протекают более активно и выражено (основная группа, n=38), в сравнении с монотерапевтическими воздействием аутогенной обогащенной тромбоцитами плазмы крови (PRP) (контрольная группа, n=30), что ведет к формированию костного регенерата. Завершаются восстановительные реакции в 30-е-60е сутки после инъекционной остеопластики. При инъекционном введении под надкостницу обогащенной тромбоцитами аутоплазмы, прирост объемов кости по итогам трехмесячных наблюдений составляет 3,67% по вертикали и 13,56% по горизонтали. Наиболее выраженный эффект локальной аугментации альвеолярной кости получен при инъекционном применении комбинации остеопластических материалов, обладающих индуктивными и кондуктивными дей-

---

**Безруков Сергей Григорьевич** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургической стоматологии Медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского». Контактная информация: 295051, г. Симферополь, бул. Ленина 5/7, Медицинская академия им. С. И. Георгиевского  
**Герасименко Ольга Васильевна** – ассистент кафедры хирургической стоматологии Медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского». Контактная информация: 295051, г. Симферополь, бул. Ленина 5/7, Медицинская академия им. С. И. Георгиевского, e-mail: olga\_gk1@mail.ru

**Безруков Григорий Сергеевич** – к.м.н., доцент кафедры детской стоматологии Медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского». Контактная информация: 295051, г. Симферополь, бул. Ленина 5/7, Медицинская академия им. С. И. Георгиевского.

**Щепелев Александр Александрович** – аспирант кафедры хирургической стоматологии Медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского». Контактная информация: 295051, г. Симферополь, бул. Ленина 5/7, Медицинская академия им. С. И. Георгиевского.

ствиями (7,28% по вертикали и 26,99% по горизонтали).

**Ключевые слова:** клинико-антропометрическое исследование, остеопластические материалы, инъекционное поднадкостничное введение, альвеолярная часть челюсти.

#### Abstract.

### Clinical and anthropometric evaluation of the results of treatment of post-extraction atrophy of the alveolar process with injections of osteoplastic materials

*S.G. Bezrukov, O.V. Gerasimenko, G.S. Bezrukov, A.A. Schepelev*

Local inflammatory and restorative reactions in the tissues of the alveolar part of the jaw in the patients after subperiosteal injection of osteoplastic materials were studied based on the findings of visual and anthropological examinations and palpation. Regeneration has been established to develop more actively and vigorously in case of the combined use of bioplastics (platelet-rich plasma (PRP) and suspension of finely dispersed Collapan powder) (the main group,  $n = 38$ ), than in monotherapy with autologous platelet-rich plasma (the control group,  $n = 30$ ), which leads to bone regenerate formation. Rehabilitation reactions are completed within 30-60 days after injection osteoplasty. When platelet-rich autologous plasma was injected under the periosteum, the increase in bone volume three months later was 3.67% in the vertical dimension and 13.56% in the horizontal dimension. The most pronounced effect of alveolar bone augmentation was achieved through injecting a combination of osteoplastic materials with inductive and conductive properties (7.28% in the vertical dimension and 26.99% in the horizontal dimension).

**Key words:** clinical anthropometric study, osteoplastic materials, subperiosteal injection, the alveolar part of the jaw.

Послеоперационная атрофия альвеолярной кости продолжает оставаться серьезным препятствием при планировании и проведении ортопедического лечения стоматологических больных, особенно при использовании зубных имплантов. До настоящего времени устранение атрофических деформаций и послеоперационных дефектов челюстей осуществляли хирургическим методом с применением ауто-, алло-, ксенотрансплантатов и синтетических остеопластических материалов. При этом необходимость проведения операции у большей части пациентов вызывает их нежелание на фоне развития тревожно-фобических состояний, усиливающееся тем фактом, что выполнение хирургического вмешательства не гарантирует достижения планируемого эстетического и функционального эффекта [4, 11].

Существует большое количество остеопластических материалов, применяемых в хирургической стоматологии [2, 8, 10, 11, 13, 14, 16, 17]. При этом, многие авторы отмечают значительное ускорение процесса регенерации, минерализации и структуризации альвеолярной кости при местном применении остеокондуктивных материалов в комбинации с аутогенной обогащенной тромбоцитами плазмы крови (PRP), содержащей высокую концентрацию факторов роста, лейкоциты и фибрин [1, 7, 9, 18].

Инъекционный метод устранения локальных дефектов мягких тканей [1, 3, 15] и альвеолярной кости (при прогрессирующем пародонтите и периодонтите [5, 6, 12], основанный на введении малых доз остеопластов, уже продемонстрировал положительные результаты, что дает основание продол-

жить исследования в этом направлении.

В доступной литературе нам не встречались работы, в которых при реконструкции формы и объемов альвеолярной части челюсти использовали инъекционный метод введения остеопластических материалов. Таким образом, поиск нового технического решения при устранении сформировавшегося послеоперационного дефекта челюсти, снижающего уровень травматичности процедуры, риск развития осложнений и возникновения рецидивов, является актуальной задачей в стоматологии.

### Цель исследования

– разработка и внедрение инъекционного метода поднадкостничного введения остеопластических материалов, повышающего эффективность и снижающего травматичность лечения хирургических стоматологических больных с ограниченной постэкстракционной атрофией и деформацией альвеолярного отростка челюсти.

### Материал и методы

В основу клинического исследования легли данные, полученные в ходе лечения 68 пациентов обоего пола в возрасте от 20 до 50 лет, обратившихся в Симферопольскую городскую стоматологическую поликлинику для зубного протезирования в связи с частичной вторичной адентией. При этом в группы наблюдений включали пациентов с неограниченными дефектами зубного ряда (с отсутствием от 1 до 3 зубов) и клинически выявленными призна-

ками умеренно выраженной локальной атрофии и деформации альвеолярного отростка, что вызывало трудности для планирования и проведения зубной имплантации и/или протезирования. Все больные были направлены стоматологом-ортопедом или имплантологом для проведения хирургического лечения. Методом случайной выборки все пациенты были рандомизированы на две группы сравнения: первая (контрольная) группа (больным поднадкостнично вводили плазму, обогащенную тромбоцитами (PRP)); вторая (основная) группа (поднадкостнично вводили PRP и взвесь препарата Коллапан в изотоническом растворе натрия хлорида).

Стоматологическое обследование больных включало осмотр лица и зубных рядов. В процессе лечения обращали внимание на характер постинъекционных болевых ощущений, длительность течения местных воспалительных реакций. Оценивали состояние тканей в участке проведенных инъекций, учитывали результат пальпации тканей пародонта, плотность постинъекционного инфильтрата (регенерата), формирующегося в зоне расположения остеопластического материала.

Изменения параметров альвеолярного отростка (высоты и ширины), происходящие на фоне лечения, определяли на гипсовых моделях челюстей [3].

В контрольной группе больных (n=30) коррекцию формы альвеолярного отростка проводили с помощью поднадкостничных инъекций PRP. В зависимости от распространенности участка локальной атрофии костной ткани, одновременно вводили от 2 до 4 мл PRP.

В основной группе (n=38) местную инъекционную аугментирующую терапию осуществляли путем сочетанного поднадкостничного введения PRP и взвеси синтетического остеопластического препарата (Коллапан). При этом, остеопласты использовали раздельно в равных дозах. Вначале инъекционно вводили плазму, обогащенную тромбоцитами (1-2 мл), а затем, через 1-2 мин. поднадкостнично размещали взвесь мелкодисперстного порошка Коллапана в изотоническом растворе натрия хлорида (в соотношении 1:2) объемом 1-2 мл.

Все манипуляции проводились под инфильтрационным местным обезболиванием 0,5% раствором лидокаина (2-3 мл). Для достижения планируемого терапевтического остеопластического результата больным проводили дополнительные инъекционные процедуры (но не более трех), с перерывом в 2 недели.

Плазму, обогащенную тромбоцитами, получали из крови пациента, которую брали из локтевой вены одноразовой иглой-катетером в 2-4 стерильные вакуумные пробирки (по 9 мл в каждую). Для торможения гемокоагуляции в каждую пробирку предварительно вводили 0,05 ED гепарина. Герметично закрытые емкости помещали в центрифугу (Hettich Ева-20, Германия). Кровь центрифугировали в два этапа: 10 минут при 2000 об/мин (получали в верх-

нем слое плазму с незначительным содержанием тромбоцитов и отбирали ее шприцем), затем ещё 15 минут при 4000 об/мин (в верхнем слое собиралась плазма, обогащенная тромбоцитами, ее также собирали в шприц). Из каждой пробирки отбирали 1-1,3 мл PRP. Полученный материал вводили поднадкостнично с помощью инсулинового шприца (1 мл) с несъемной иглой.

Больным в основной группе PRP готовили по вышеописанной методике, но вводили в поднадкостничное пространство в половинной дозе (в сравнении группой контроля), после чего вторым шприцем через иглу с широким диаметром (0,5 мм) в тот же участок инъецировали такой же объем взвеси мелкодисперстного остеопластического порошка (Коллапан с объемом частиц 40-60 микрон) в изотоническом растворе натрия хлорида (в соотношении 1:2).

В основу методик лечения использованных в нашей работе легли рекомендации по применению PRP, имеющиеся в доступной литературе и инструкция по применению препарата Коллапан (утверждена приказом МЗ РФ от 25.06.2010, регистрационное свидетельство № 9438/2010).

## Результаты исследования и их обсуждение

В ходе выполнения клинко-лабораторного исследования было установлено следующее. Через одни сутки после инъекционной остеопластики местные воспалительные реакции присутствовали у большей части представителей групп сравнения. Достоверные межгрупповые различия выявлялись со 2-х по 5-6-е сутки лечения и зарегистрированы по всем анализируемым признакам (отек, гиперемия, воспалительный инфильтрат). Причем, более выраженными местные постинъекционные реакции были в основной группе, где использовалось сочетанное поднадкостничное введение остеопластических препаратов. Эта реакция тканей была для нас предсказуемой, т.к. предложенная методика помимо использования двух разнородных материалов включала в себя также дополнительные травматичные элементы, так же как: микротуннелирование и гипертензия тканей с гиперкорректирующим введением остеопластов. К тому же, местные воспалительные реакции носили сугубо локальный характер и не вели к развитию осложнений. При этом, методика лечения использованная в основной группе больных была направлена на реализацию основной задачи исследования – формирование костного регенерата, способного устранить ограниченный дефект альвеолярного отростка. Результаты, полученные на 14-е сутки наблюдений, свидетельствовали о полном стихании местных воспалительных реакций. На этом фоне в участке остеопластики визуально и пальпаторно определяли признаки формирования костного регенерата, более выраженные в основной группе. Здесь полное устранение

Табл. 1

**Антропометрические показатели прироста высоты и ширины альвеолярных отростков (в мм) у представителей групп сравнения до лечения и в отдаленные сроки наблюдений**

| Сроки наблюдений                       | Группы сравнений     |                      |                      |                      |
|----------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
|                                        | Основная             |                      | Контрольная          |                      |
|                                        | высота*              | ширина               | высота*              | ширина               |
| До лечения                             | 8,24±0,08<br>(n=38)  | 8,15±0,12<br>(n=38)  | 8,17±0,06<br>(n=30)  | 8,26±0,14<br>(n=30)  |
| 1 месяц                                | +0,51±0,06<br>(n=38) | +1,94±0,06<br>(n=38) | +0,23±0,06<br>(n=30) | +0,85±0,07<br>(n=30) |
| 3 месяца                               | +0,63±0,05<br>(n=35) | +2,36±0,05<br>(n=35) | +0,38±0,04<br>(n=27) | +1,19±0,04<br>(n=27) |
| 6 месяцев                              | +0,61±0,06<br>(n=34) | +2,22±0,02<br>(n=34) | +0,31±0,04<br>(n=23) | +1,12±0,04<br>(n=23) |
| Различия с** показателями до лечения ± | 0,073<br>p1 > 0,05   | 0,27<br>p1 < 0,05    | 0,037                | 0,136                |

Примечания – p<sub>1</sub> – достоверность различий в сравнении с аналогичным показателем в контрольной группе;

\* – под высотой альвеолярного гребня подразумевается расстояние, определенное линией между окклюзионной поверхностью и слизистой оболочкой гребня альвеолярного отростка в участке максимального углубления;

\*\* – представлены различия между средними показателями до лечения и через 6 месяцев после инъекционной остеопластики.

деформации после первого этапа лечения удалось достичь у 44, 73% больных (против 16, 67%, при p < 0,05 – в контроле).

Отдаленные результаты лечения оценивали с помощью клинических наблюдений и антропометрических измерений параметров альвеолярного отростка в участках инъекционной остеопластики.

Данные измерений антропометрических показателей альвеолярных отростков, выполненных в участках постэкстракционной их деформации, позволили установить, что процесс формирования вновь образованной кости на фоне проводимых инъекционных процедур наиболее активно протекает в первые три месяца лечения, после чего наблюдается фаза стабилизации. В группах сравнения выраженность восстановительных реакций имела существенные различия (Табл. 1). Наибольший прирост костной ткани в зоне остеопластики был выявлен в основной группе через 3 месяца после инъекций по показателю ширины альвеолярного отростка (+2,36 ± 0,05 мм, или + 26, 99%). В контроле средние значения этого параметра оказались достоверно ниже (+1,19 ± 0,04 мм, или + 13, 56%, при p < 0,05).

Важно отметить, что по параметрам прироста высоты альвеолярного отростка мы не получили достоверных различий как при межгрупповых сравнениях, так и при сопоставлении полученных итоговых данных с исходными. Этот результат также является для нас ожидаемым, так как остеопластические материалы вводились нами в ткани альвеолярного отростка только в проекции поверхности вестибулярной его стенки и, соответственно, основные, наиболее выраженные реакции происходили в этих же участках. К тому же, размещение любых биоактивных препаратов в области гребня альвеолярного отростка вызывает объективные трудности анатомо-топографического характера (наличие

острого костного угла, проблемы с туннелированием и мобилизацией надкостницы).

Таким образом, анализ антропометрических показателей (ширины и высоты) альвеолярной части челюсти позволяет заключить, что инъекционное поднадкостничное введение остеопластических материалов вызывает комплекс местных восстановительных реакций, инициирующих формирование костного регенерата частично или полностью устраняющего ограниченную исходную деформацию. При этом эффективность лечебных процедур, по данным показателя прироста ширины альвеолярного отростка, была достоверно выше у представителей основной группы.

## Выводы

- Инъекционный поднадкостничный метод устранения постэкстракционной атрофии и деформации альвеолярных отростков показан к применению для предпротезной и предимплантационной подготовки стоматологического больного с ограниченным (в проекции 1–3 зубов) умеренно выраженным дефицитом костной ткани. Поднадкостничное размещение остеопластов в рекомендованных объемах (до 2-х мл для введения в проекции одного отсутствующего зуба) обеспечивает надежную их фиксацию и оптимизирует течение регенеративных реакций.

- Динамика результатов клинических осмотров больных в группах сравнения, свидетельствует о том, что местные воспалительные реакции, развивающиеся в ответ на инъекционное поднадкостничное введение остеопластических материалов, протекают умеренно выражено у представителей обеих групп сравнения и завершаются к 5-м – 7-м суткам наблюдений. Более яркий эффект прироста кости вызывает сочетанное использование PRP и синтети-

ческого препарата (Коллапан). Появление участка новообразованной плотной ткани в зоне инъекции, по данным визуально-пальпаторного контроля, определяется на 10-е сутки постинъекционного периода и прослеживается на протяжении всего срока наблюдений (6 месяцев).

• Процесс восстановления утраченного вследствие постэкстракционной атрофии костной ткани объема альвеолярного отростка на фоне инъекционной остеопластической терапии, по данным антропометрических измерений его высоты и ширины в различные сроки наблюдений, наиболее интенсивно происходит в течение первых трех месяцев после проведения процедур. При инъекционном введении под надкостницу обогащенной тромбоцитами аутоплазмы, прирост объемов кости по итогам трехмесячных наблюдений составляет 3,67% по вертикали и 13,56% по горизонтали. Наиболее выраженный эффект локальной аугментации альвеолярной кости получен при инъекционном применении комбинации остеопластических материалов, обладающих индуктивными и кондуктивными действиями (7,28% по вертикали и 26,99% по горизонтали).

### Литература

1. Безруков С. Г. Результаты поднадкостничного инъекционного введения остеопластических материалов в альвеолярную часть челюсти экспериментальных животных / С. Г. Безруков, О. В. Герасименко, Т. С. Саенко // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2018. – Т. 8, № 1. – С. 11–15.
2. Исследование влияния нового биокомпозиционного материала на основе гиалуроновой кислоты и недеминерализованного костного коллагена на восстановление костных дефектов / С. Ю. Иванов [и др.] // Российский вестник дентальной имплантологии. – 2016. – Т. 2, № 34. – С. 21–30.
3. Кошель И. В. Оценка эффективности использования тканеинженерной конструкции на основе эктомезенхимальных стволовых клеток и гидрогеля *rigidmatrix*/3DM в эксперименте на животных / И. В. Кошель, Т. А. Кобылкина // Научный альманах. – 2016. – № 3–3(17). – С. 320–326.
4. Кулаков А. А. Хирургические методы реабилитации пациентов с выраженной костной атрофией верхней и нижней челюстей / А. А. Кулаков, А. Амхадова, В. М. Королев // Пародонтология. – 2006. – № 1. – С. 67–70. 42.
5. Лайпанова Ф. М. Купирование воспаления в периодонте и оптимизация репаративного остеогенеза при альвеолите / Ф. М. Лайпанова // Научный альманах Медицинские науки. – 2016. – № 5–3(19). – С. 268–273.
6. Лайпанова Ф. М. Лечение хронического периодонтита с использованием современных остеопластических материалов / Ф. М. Лайпанова // Научный альманах Медицинские науки. – 2016. – № 5(19). – С. 274.
7. Лелев В. Н. Использование остеопластических материалов в стоматологии / В. Н. Лелев, Ф. М. Лайпанова // Научный альманах Медицинские науки. – 2016. – № 5(19). – С. 292–297.
8. Михалев П. В. Экспериментально-клиническое обоснование выбора остеопластических материалов при различных методах аугментации альвеолярных отростков челюстей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14 / П. В. Михалев. – Казань, 2012. – 22 с.
9. Пертунгаро П. С. Применение богатой тромбоцитами плазмы с факторами роста (аутогенный тромбоцитарный гель) для улучшения заживления твердых и мягких тканей при наращивании кости в области пневматизированной пазухи / П. С. Пертунгаро // DENTAL-MARKET. – 2003. – Вып. 1. – С. 12–16.
10. Янушевич, О. О. Использование остеотропных материалов при лечении заболеваний пародонта хирургическими методами / О. О. Янушевич, Г. С. Рунова, Е. И. Выборная // Медицинский совет. – 2011. – № 7/8. – С. 101–103.
11. Alfaro F. H. Total reconstruction of the atrophic maxilla with intra-oral bone grafts and biomaterials: a prospective clinical study with cone beam computed tomography validation / F. H. Alfaro, M. S. Puchades, R. G. Martínez // Int. J. Oral Maxillofac. implants – 2013. – V. 28. – P. 241–251
12. Bioceramics in endodontics – a review / S. S. Ragbavendra, G. R. Jadhav, K. M. Gathani, P. Kotadia // Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry. – 2017. – Vol. 51 (3 Suppl 1). – P. S128–S137.
13. Bone healing and soft tissue contour changes following single-tooth extraction: a clinical and radiographic 12-month prospective study / L. Schropp [et al.] // Int. J. Periodontics Restorative Dent. – 2003. – Vol. 23. – P. 313–323.
14. Bone regeneration with micro/nano hybrid-structured biphasic calcium phosphate bioceramics at segmental bone defect and the induced immunoregulation of MSCs / Zbu [et al.] // Biomaterials. – 2017. – Vol. 147. – P. 133–144.
15. Cytokine, Chemokine, and Growth Factor Profile Characterization of Undifferentiated and Osteoinduced Human Adipose-Derived Stem Cells / F. Mussano [et al.] // Stem Cells Int. – 2017. – Vol. 2017. – P. 1–11.
16. Duraccio D. Biomaterials for dental implants: Current and future trends / D. Duraccio, F. Mussano, M. G. Faga // J. Mater. Sci. – 2015. – Vol. 50. – P. 4779–4812.
17. Ebrahimi M. Biphasic calcium phosphates bioceramics (HA/TCP): Concept, physicochemical properties and the impact of standardization of study protocols in biomaterials research / M. Ebrahimi, M. G. Botelho, S. V. Dorozhkin // Mater. Sci. Eng. – 2017. – Vol. 71. – P. 1293–1312.
18. Platelet-functionalized three-dimensional poly-ε-caprolactone fibrous scaffold prepared using centrifugal spinning for delivery of growth factors / M. Ramprabova [et al.] // Int. J. Nanomedicine. – 2017. – Vol. 12. – P. 347–361.

# Динамика психосоматических состояний у пациентов с хирургической патологией в челюстно-лицевой области во временном аспекте

А.А. Джерелей, И.Г. Романенко, Д.Ю. Крючков, С.М. Горобец

## The dynamics of psychosomatic conditions in patients with surgical pathology in the maxillofacial region in the time aspect

A.A. Dzhereley, I.G. Romanenko, D.Yu. Kryuchkov, S.M. Gorobets

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь

**Ключевые слова:** стоматология хирургическая, психологические реакции, челюстно-лицевая область

### Резюме

Динамика психосоматических состояний у пациентов с хирургической патологией в челюстно-лицевой области во временном аспекте.

А.А. Джерелей, И.Г. Романенко, Д.Ю. Крючков, С.М. Горобец

Психосоматические состояния у пациентов челюстно-лицевого профиля разнообразны и характеризуются высокой степенью выраженности, сопровождаются специфическим влиянием на течение раневого процесса, обменные процессы, показатели артериального давления и активность свертывающей системы организма. Палитра психологических реакций представлена повышенным вниманием, тревогой к своему заболеванию, адекватной – гармоничной реакцией или пренебрежением к нему. Однако, наше исследование показало, что соотношение этих реакций изменяется с течением времени, так частота встречаемости тревожно-обсессивно-фобического психосоматического состояния снизилась на 7,09%, эйфорически-анозогнозического – на 14,62%, а гармоничного увеличилось на 21,8%, и обусловлено это, по нашему мнению, повышением уровня информированности пациентов о новых технологиях и развитии и достижениях малоинвазивной хирургии.

Ключевые слова: стоматология хирургическая, психологические реакции, челюстно-лицевая область.

---

**Джерелей Андрей Александрович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: andfu2605@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Романенко Инесса Геннадьевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: mail: romanenko-inessa@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Крючков Дмитрий Юрьевич** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: dmitri.kryuchkov@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Горобец Светлана Михайловна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: gorobets0869@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

## Abstract

## The dynamics of psychosomatic conditions in patients with surgical pathology in the maxillofacial region in the time aspect

*A.A. Dzhereley, I.G. Romanenko, D.Yu. Kryuchkov, S.M. Gorobets*

Psychosomatic conditions in patients with maxillofacial profile are diverse and characterized by a high degree of severity, accompanied by a specific effect on the course of the wound process, metabolic processes, blood pressure indicators and activity of the organism's coagulation system.

The palette of psychological reactions is represented by increased attention, anxiety to one's own disease, adequate – a harmonious reaction or disregard for it. However, our study showed that the ratio of these reactions varies over time, so the incidence of anxiety-obsessive-phobic psychosomatic state decreased by 7.09%, euphoric-anosognosic – by 14.62%, and the harmonious increased by 21.8%, and this is due, in our opinion, to raising the awareness of patients about new technologies and the development and achievements of minimally invasive surgery.

Key words: surgical dentistry, psychological reactions, maxillofacial region.

**П**роблема влияния психики на течение соматического заболевания в медицинской практике и в челюстно-лицевой хирургии, в частности, посвящены многочисленные научные работы [1, 2, 3]. В стоматологии эта проблема представляется наиболее актуальной, поскольку, проблема стоматофобии является очень часто встречающейся и значительно выраженной и может приводить к развитию психоэмоционального стресса, который оказывает выраженное влияние на биохимические процессы, протекающие в организме во время операции и в течении всего раневого процесса.

Психологические реакции у пациентов челюстно-лицевого профиля разнообразны и характеризуются высокой степенью выраженности, так как поражение тканей лица приводит к изменению внешнего вида больного. Палитра психологических реакций представлена повышенным вниманием, тревогой к своему заболеванию, адекватной – гармоничной реакцией или пренебрежением к нему.

В ходе изучения возможных вариантов психологической реакции у больных, поступивших на лечение в клинику челюстно-лицевой хирургии в период с 2003 по 2006 годы, нами было диагностировано 10 типов психологических паттернов (рис.1). Самую представительную группу – 118 человек (37,82%) составили пациенты с тревожно-обсессивно-фобической реакцией. Вторая группа – 89 больных (28,53%) включила в себя пациентов с эйфорической и анозогнозической реакцией. Третью группу составили 34 человека (10,9%) с гармоничной реакцией. Позднее все диагностированные психологические паттерны по особенностям клинко-лабораторных показателей были объединены в три психосоматические группы: тревожно-обсессивно-фобическую (56,09%), эйфорически-анозогнозическую (33,02%) и гармоничную (10,9%) [4].

Возрастной показатель у пациентов тревожно-обсессивно-фобической психосоматической группы находился в пределах 21-50 лет. В эйфорически-ано-

зогнозической группе встречались пациенты в возрасте 21-59 лет, а в гармоничной – 16-60 лет.

В исследование вошли пациенты с атеромами, липомами, дермоидными кистами и хроническим гиперпластическим лимфаденитом лица и шеи (табл.1).

При первичном осмотре нами были выявлены опухолеподобные образования, диаметр которых находился в пределах 1,5-5 см. При осмотре кожа в зоне локализации патологического процесса имела физиологическую окраску. При пальпации образования были плотно-эластической консистенции (в случаях с липомами – тестоватой консистенции), безболезненные, подвижные, не спаянные с окружающими тканями (кроме атером, которые прочно фиксировались к коже) [5].

Хирургические вмешательства – удаление новообразований – были проведены только на мягких тканях при близком по объему уровню травматичности. Сопоставимыми для сравнения были и другие условия, сопровождающие операцию: качественные характеристики инструментов, шовных материалов, швов. Обязательным считали предварительную инфильтрацию тканей, окружающих образование, раствором местного анестетика. Распределение больных по психосоматическим группам и нозологическим формам заболеваний представлено в таблице 2.

Полученные данные указывают на прямую зависимость психологической реакции от вида заболевания (его происхождения), степени деформации лица, длительности течения, развития возможных последствий. На наш взгляд, именно в этой связи тревожно-обсессивно-фобическая реакция чаще наблюдалась при дермоидах и липомах. Слово «опухоль», имеющее отношение к диагнозу, для многих пациентов являлось шокирующим, повышало уровень тревоги, поскольку представляло собой витальную угрозу, которую больной самостоятельно разрешить не способен.

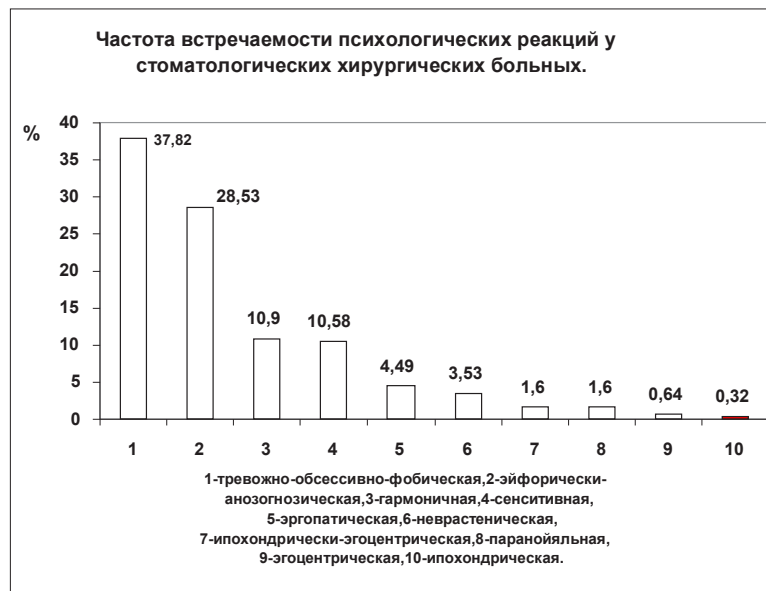


**Рис 1. Частота встречаемости различных психологических реакций у стоматологических хирургических больных**

Наше исследование доказало и влияние психологического состояния на течение раневого процесса, обменные процессы в послеоперационном периоде, что послужило основанием для формирования психосоматических групп среди пациентов с хирургической патологией в челюстно-лицевой области.

Так, тревожно-обсессивно-фобическая психосоматическая группа характеризовалась повышением артериального давления в среднем на  $21 \pm 0,31/18 \pm 0,3$  мм рт. ст. перед оперативным вмешательством. Показатели протромбина достоверно снизились на  $18,81 \pm 0,63\%$ , фибрина – на  $5,51 \pm 0,15$  мг. Время свертывания удлинилось на  $1 \text{ мин. } 46 \pm 0,06$ , снизилось количество общих липидов плазмы крови, значительно повысилось количество первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), выраженными были послеоперационный отек, болевые ощущения, локальная температура в зоне хирургической травмы. Показатели ширины послеоперационного рубца через 6 месяцев после операции соответствовали: тонкому в  $23,52\%$ , среднему – в  $38,82\%$  и широкому – в  $37,65\%$  случаев [4].

Психологический фон у пациентов этой группы сопровождался непрерывным беспокойством. Пациенты нуждались в дополнительной информации о болезни. Часто отмечалось сосредоточение на субъективных болезненных и иных неприятных ощущениях. Отмечались вспышки раздражения при болях. Весьма характерна тревожная мнительность и чрезмерная озабоченность о возможном неблагоприятном впечатлении, которое могут произвести на окружающих сведения о своей болезни.

Вторая психосоматическая группа – эйфорически-анозогнозическая. В ней повышение артериального давления перед оперативным вмешательством составило всего  $9,8/3$  мм рт. ст. Показатели протромбина достоверно снизились на  $7,56 \pm 0,82\%$ , фибрина – на  $0,34 \pm 0,13$  мг. Время свертываемости

увеличилось на 19 секунд. Содержание общих липидов плазмы крови сохранялось на более высоком уровне, а первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов – на более низком, по сравнению с первой психосоматической группой. Отек, выраженность болевых ощущений, изменения локальной температуры в зоне хирургической травмы соответствовали аналогичным показателям первой психосоматической группы. Ширина послеоперационного рубца через 6 месяцев после операции соответствовала: тонкому и среднему рубцам в  $32\%$ , широкому – в  $36\%$  [4].

Психологическими особенностями этой группы являлись: необоснованно-повышенное настроение, нередко наигранное; пренебрежение, легкомысленное отношение к болезни и лечению; легкость нарушения режима; надежда на то, что “само все пройдет”; активное отбрасывание мысли о болезни, о возможных последствиях, отрицание очевидного в проявлениях болезни, приписывание их случайным обстоятельствам, отказом от обследования и лечения. Значительная часть пациентов характеризовалась уходом от болезни в работу.

Третью психосоматическую группу сформировали пациенты с гармоничной реакцией. Анализ показателей артериального давления позволил установить, что повышение артериального давления перед оперативным вмешательством в среднем отмечено на  $7,6/5,6$  мм рт. ст. Показатели протромбина достоверно снизились на  $6\%$ . Показатели фибрина продемонстрировали отсутствие достоверных изменений в  $100\%$  случаев. Время свертываемости увеличилось на 31 секунду, при минимальном снижении общих липидов плазмы крови и незначительном повышении первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов. Воспалительные изменения имели адекватную объему и характеру хирургической травмы выраженность, а состояние мягких тканей в зоне хирургической травмы нор-

Распределение больных по виду заболевания

| Вид заболевания                          | Общее количество больных |       |
|------------------------------------------|--------------------------|-------|
|                                          | абс.                     | %     |
| Атеромы лица и шеи                       | 82                       | 26,28 |
| Дермоидные кисты                         | 81                       | 25,96 |
| Липомы                                   | 69                       | 22,12 |
| Хронический гиперпластический лимфаденит | 80                       | 25,64 |
| ВСЕГО                                    | 312                      | 100   |

Табл. 2

Распределение больных по психосоматическим группам и нозологическим формам заболеваний

| Вид заболевания<br>Психологическая реакция | Атерома<br>ЧЛО | Хр.гиперпластический<br>лимфаденит | Липома ЧЛО  | Дермоидная киста<br>ЧЛО | Итого      |
|--------------------------------------------|----------------|------------------------------------|-------------|-------------------------|------------|
| Тревожно-обсессивно-фобическая             | 46 (39%)       | 34 (29%)                           | 47 (40%)    | 54 (45,8%)              | 118*<br>-1 |
| Эйфорически-анозогнозическая               | 23 (26%)       | 34 (38,2%)                         | 16 (18%)    | 24 (27%)                | 89*        |
| Гармоничная                                | 10<br>-0,294   | 12<br>-0,353                       | 6<br>-0,176 | 6<br>-0,176             | 34*        |
| Всего                                      | 79             | 80                                 | 69          | 84                      | 312        |

Примечание: \* – процентные соотношения указаны по типам психологических реакций.

Табл. 3

Распределение больных по виду заболевания

| Вид заболевания                          | Общее количество больных |       |
|------------------------------------------|--------------------------|-------|
|                                          | абс.                     | %     |
| Атеромы лица и шеи                       | 14                       | 43279 |
| Дермоидные кисты                         | 10                       | 43210 |
| Липомы                                   | 15                       | 43281 |
| Хронический гиперпластический лимфаденит | 10                       | 43210 |
| ВСЕГО                                    | 49                       | 100   |

Табл. 4

Распределение больных по психосоматическим группам и нозологическим формам заболеваний

| Вид заболевания<br>Психологическая реакция | Атерома<br>ЧЛО | Хр.гиперпластический<br>лимфаденит | Липома ЧЛО | Дермоидная киста<br>ЧЛО | Итого     |
|--------------------------------------------|----------------|------------------------------------|------------|-------------------------|-----------|
| Тревожно-обсессивно-<br>фобическая         | 6 (25%)        | 4 (16,7%)                          | 10 (41,6%) | 4 (16,7%)               | 24*<br>-1 |
| Эйфорически-<br>анозогнозическая           | 3 (33,3%)      | 2 (22,2%)                          | 2 (22,2%)  | 2 (22,2%)               | 9*        |
| Гармоничная                                | 5 (31,3%)      | 2 (12,5%)                          | 3 (18,8%)  | 4 (25%)                 | 16*       |
| Всего                                      | 14             | 10                                 | 15         | 10                      | 49        |

Примечание: \* – процентные соотношения указаны по типам психологических реакций.

мализовалось к пятым суткам послеоперационного периода.

При анализе данных, полученных в гармоничной группе, через 6 месяцев после операции тонкий рубец выявлен в 52,94%, средний – в 35,29% и широкий – в 11,76% случаев [4].

Для психологического статуса характерна трезвая оценка своего состояния, без склонности преувеличивать его тяжесть, но и без недооценки тяжести болезни [6, 7, 8, 9, 10].

Исследование тех лет позволило обратить внимание на невысокий процент встречаемости гармоничной реакции, что может косвенно указывать на недоверие врачам, на высокий уровень невротизации человека в современном обществе, слабую информированность пациентов о своей болезни. Необходимо отметить, что нами не было зарегистрировано ни одного случая апатической, меланхолической реакций, что дает основания утверждать, что психика каждого пациента активно реагирует



**Рис. 2 Динамика психосоматических состояний**

Ряд 1 – тревожно-обсессивно-фобическая группа.

Ряд 2 – эйфорически-анозогнозическая группа.

Ряд 3 – гармоничная группа.

на хирургическую патологию челюстно-лицевой области. Этот факт мотивировал продолжить наше исследование и изучить динамику психосоматических состояний во временном аспекте.

## Цель исследования

Изучить частоту встречаемости различных психосоматических состояний у больных с хирургической патологией в челюстно-лицевой области (ЧЛЮ), провести сравнительный анализ показателей во временном аспекте.

## Материал и методы

Исследование проводилось на базе челюстно-лицевых отделений города. Обследованию были подвергнуты 49 пациентов, возраст которых колебался в пределах 20-61 год. Преобладали больные до 50 лет (81,6%) – т.е. в том возрасте, когда косметические требования к послеоперационным рубцам на лице особенно высоки. По виду заболевания больные распределились следующим образом: атеромы – 14 человек, дермоидные кисты – 10, липомы – 15 и хронический гиперпластический лимфаденит – 10 (табл.3).

Тестирование проводилось с помощью Личностного опросника Бехтеревского института (ЛОБИ) [4].

Распределение больных по психосоматическим группам и нозологическим формам заболеваний в текущий период времени представлено в таблице 4.

## Результаты и их обсуждение

Результаты проведенного психологического тестирования с помощью ЛОБИ показали, что структура психосоматических состояний изменилась. Так, количество больных тревожно-обсессивно-фобической группы снизилось и составило 24 человека (49%), также мы наблюдали значительное сокращение больных с эйфорически-анозогнозическим психосоматическим состоянием – 9 человек (18,4%).

Самым значимым изменением был рост количества больных с гармоничным психосоматическим состоянием – 16 человек (32,7%). Динамика психосоматических состояний представлена на рис 2.

Как видно из рис.2, количество больных с тревожно-обсессивно-фобическим психосоматическим состоянием сократилось на 7,09%, эйфорически – анозогнозическим – на 14,62%, а с гармоничным увеличилось на 21,8%.

Это указывает на то, что пациенты стали более внимательно относиться к своему здоровью (эйфорически-анозогнозическая группа). Об этом свидетельствует снижение уровня комплаентности в эйфорически-анозогнозической группе. Так, в 2003-2006 годах она составляла 100%, из них 44,2% больных пропускали назначенные процедуры, не принимали прописанные им медикаментозные средства, не являлись на перевязки и контрольные осмотры, 37,2% больных не принимали назначенные медикаментозные средства, не являлись на перевязки и контрольные осмотры, 18,6% не являлись на перевязки и контрольные осмотры. Соответственно, в текущий период комплаентность снизилась до 78,2%, хотя структура ее осталась прежней.

Таким образом, в нашем исследовании выявлены изменения в структуре психосоматических состояний у больных с хирургической патологией в челюстно-лицевой области. Мы наблюдаем значительное снижение (на 14,6%) частоты встречаемости эйфорически-анозогнозического психосоматического состояния и соответственно фиксируем снижение уровня комплаентности, а вот количество пациентов с гармоничным психосоматическим состоянием значительно увеличилось и превысило 32%. Это свидетельствует о снижении невротизации общества, повышении ценности здоровья и, скорее всего, повышении информированности пациентов о новых технологиях и развитии малоинвазивной хирургии.

## Литература

1. Айлер У. Психология в стоматологической практике. СПб: Питер; 2008.
2. Антропов Ю.Ф., Шевченко Ю.С. Психосоматические расстройства и патологические привычные действия у детей и подростков. М.: Изд-во Пн-та психотерапии; 2000.
3. Елфимова Е.В. Личность и болезнь: внутренняя картина болезни, качество жизни и приверженность лечению. Зам. гл. врача. 2009;11:2-14.
4. А.А. Джерелей Клинико-лабораторная оценка результатов прогнозирования и коррекции типов психологических реакций на хирургическое вмешательство у стоматологических больных: Дис... канд. мед наук. — Киев., 2007. — С.34-37, 41-72, 118-119, 120-130, 161-168.
5. Dzhereley A.A., Romanenko I.G., Kryuchkov D.Yu., Gorobets S.M. Psychosomatic peculiarities of lipomas course in the maxillofacial area. Journal of Education, Health and Sport. 2015;5(7):163-170. ISSN 2391-8306. DOI10.5281/zenodo.19470
6. Джерелей А.А. Особенности психоэмоционального состояния пациентов с челюстно-лицевой патологией, требующих хирургического лечения и принципы общей терапии. // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. — 1998. — Т.134, ч.2. — С.347-352
7. Романенко И.Г., Джерелей А.А. Стандартизованная оценка гармоничного психосоматического состояния у больных с хирургической патологией челюстно-лицевой области // Вісник стоматології. — № 2. — 2011. — С.49-58
8. Безруков С.Г., Джерелей А.А. Динамика показателей свертывающей системы крови при различных видах психологических реакций у больных с хирургической патологией ЧЛЮ // Современная стоматология. — 2004. — № 2. — С.70-72
9. Безруков С.Г., Джерелей А.А. Выраженность воспалительного процесса при различных психологических реакциях у хирургических стоматологических больных // Вісник стоматології. — 2007. — № 2. — С.33-37.
10. Безруков С.Г., Джерелей А.А. Характеристика послеоперационного рубца у хирургических стоматологических больных в разных психосоматических подгруппах // Дентальные технологии. — 2007. — № 03. — С.47-50.

# Формирования медико-статистической информационной системы для принятия управленческих решений в здравоохранении

В.И. Колесник

## Forming a medical and statistical information system for making managerial decisions in health care

V.I. Kolesnik

*Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, г. Симферополь*

**Ключевые слова:** медико-статистическая информация, достоверность, управленческие решения, статистические методы, медицинская организация

### Резюме

Формирования медико-статистической информационной системы для принятия управленческих решений в здравоохранении

*В.И. Колесник*

Целью данной работы является научное обоснование необходимости формирования достоверной медико-статистической информационной системы для принятия управленческих решений. Представлены результаты анализа проблем формирования такой системы. Определены основные пути повышения достоверности медико-статистической информации. Рассмотрены возможности применения различных методов статистического анализа. Представлен разработанный алгоритм медико-статистического исследования. Установлено, что адекватность выбора статистических методов обработки и анализа показателей, полученных в ходе клинических исследований, является определяющим в правильной интерпретации полученных данных

**Ключевые слова:** медико-статистическая информация, достоверность, управленческие решения, статистические методы, медицинская организация

### Abstract

Forming a medical and statistical information system for making managerial decisions in health care

*V.I. Kolesnik*

The purpose of this work is a scientific evidence of the necessity to form the authentic medical-statistical system for making managerial decisions. The results of the analysis of the problems of forming of such system are presented. Main ways of improving the authenticity of medical-statistical information are determined. The possibilities of using different methods of statistical analysis are considered. The developed pattern of medical-statistical research is presented. It was stated that the appropriateness of

---

*Колесник Валентина Илиодоровна – доктор экономических наук, профессор кафедры государственного управления в сфере охраны здоровья Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: kafedra.gosupr@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

the choice of statistical methods of processing and analysis of the indicators that were received during clinical research, is the key factor in correct interpretation of the received data.

Key words: medical organization, medical-statistical information, authenticity, managerial decisions, statistical methods.

## Постановка проблемы

Принятие управленческих решений играет важную роль в деятельности каждой организации. Технология принятия решений включает диагностику проблемы, выявление возможных способов ее решения, оценку различных вариантов и выбор варианта, который позволит выгодным для экономической системы способом решить проблему.

Любое управление представляет собой воздействие на определенные объекты, осуществляется на основе определенных действий, которые являются результатом анализа имеющихся информационных потоков. Отсутствие информации не позволяет управленческому персоналу принимать сознательные и аргументированные решения. Одним из таких информационных потоков является статистическая информация.

В связи с этим, целью данной работы является научное обоснование необходимости формирования достоверной медико-статистической информационной системы для принятия управленческих решений.

Изложение основных результатов и их обоснование. Для принятия эффективных управленческих решений в сфере здравоохранения необходимо наличие медико-статистической информации, которая бы отражала реальное состояние уровня здравоохранения на всех территориях, реальную картину заболеваемости и смертности населения, доступности и качества медицинской помощи. Такая информация должна поступать как от государственных, так и от частных лечебных учреждений. В связи с этим возникает необходимость усиления контроля достоверности отчетных данных.

Для решения этих вопросов Росздравнадзором разработан регламент. В этом документе установлены сроки и последовательность процедур и действий, направленных на выполнение контрольных действий за уровнем достоверности первичных статистических данных, которые предоставляются медицинскими организациями всех форм собственности. Кроме этого, установлены права и обязанности как проверяющих, так и лиц, в отношении которых осуществляются мероприятия по контролю.

Выбор правильного решения осуществляется с учетом результатов статистического анализа уровня определенных показателей относительно критериев времени, величины и вероятности получения необходимого результата.

Для принятия оперативного и эффективного решения, управленческий персонал должен исследовать определенную информацию, которая формируется подразделениями на разных уровнях деятельности медицинской организации. В данном

случае информация выступает связующим звеном и основой процесса управления. Для обеспечения принятия правильных управленческих решений информационный блок должен содержать достоверные и своевременные сведения, необходимые для оценки ситуации.

Рассмотрим определение: «Информационный поток – стабильное движение информации, направленной от источника информации к получателю, определенное функциональными связями между ними» [2]. Слово «информация» в переводе с латинского языка означает «осведомленность», «давать сведения о чем-либо». Статистическая информация (статистические данные) – первичный статистический материал, формирующийся в процессе статистического наблюдения, который затем подвергается систематизации, сводке, обработке, анализу и обобщению. Первичный статистический материал – это фундамент статистического исследования. Статистическая информация – первичный статистический материал о социально-экономических явлениях, формирующийся в процессе статистического наблюдения, который затем подвергается систематизации, сводке, анализу и обобщению. Официальная статистическая информация – сводная агрегированная документированная информация о количественной стороне массовых социальных, экономических, демографических, экологических и других общественных процессов в Российской Федерации, формируемая субъектами официального статистического учета в соответствии с официальной статистической методологией.

Для принятия управленческих решений административному персоналу необходима статистическая информация о количественных и качественных характеристиках деятельности предприятия. Одним из источников получения этой информации являются статистические методы, которые представляют собой способ познания явлений природы и общественной жизни. Итак, можно сказать, что статистический метод – это способ исследования определенных статистических данных.

В современной экономической теории можно проследить наличие значительного количества статистических методов для исследования определенного объекта. Какой именно метод использовать, решает субъект, который непосредственно занят в сборе информации, ее исследовании и дальнейшей передаче управленческому персоналу. Соответственно, чем быстрее такая информация дойдет до конечного потребителя, тем лучше, поскольку решение будет принято быстрее. Однако, уделяя значительное внимание оперативности, сле-

дует не забывать о качественной характеристике такой информации. Поэтому управленческий персонал, которому адресована информация, должен дополнительно ее проанализировать по качеству, поскольку от принятого решения зависит дальнейшее благополучие медицинской организации.

Однако статистические методы необходимо использовать не только на этапе сбора информации, но и в процессе реализации управленческих решений в рамках контроля за их выполнением и оценки эффективности полученных результатов.

Использование в управленческой деятельности конкретных статистических методов определяется поставленными при этом задачами, сутью и особенностями исследуемого явления и зависит от характера исходной информации.

*В ходе выполнения медико-статистического исследования целесообразно использовать предлагаемый алгоритм, который состоит из пяти блоков.*

- **Первый блок** включает такие задачи: определение цели, постановка задачи, разработка программы и плана исследования.
- **Второй блок** включает выполнения работ по сбору информации и подготовки ее к обработке.
- На **третьем этапе** исследования осуществляется группировка данных и обобщение материалов наблюдения.
- **Четвертый этап** – это специальная обработка полученных материалов наблюдения.
- На **пятом этапе** выполняются аналитические и оформительские работы.

Весь процесс медико-статистического исследования состоит из нескольких составляющих, однако он является целостной системой, основой которого является системный подход к исследуемому объекту.

Медицинская статистика изучает массовые процессы, которые происходят в сферах, оказывающих медицинскую помощь, а также при выполнении санитарно-противоэпидемических мероприятий. Анализ получаемых данных позволяет выполнить характеристику количественных закономерностей изменения уровня здоровья населения в целом по государству, а также по отдельным группам населения. Результаты мониторинга определяют особенности видов и форм заболеваемости, состояние и динамику здоровья населения. При этом учитываются экономические и природные условия, демографические процессы, физическое развитие, заболеваемость населения, временная нетрудоспособность, инвалидность.

С целью качественного выполнения вышеуказанных видов работ разрабатываются специфические методы и приемы сбора, обработки, анализа и оценки медико-статистической информации.

*К основным методам, применяемым при статистических исследованиях, относятся:*

- организация статистического наблюдения;
- сбор и обработка первичной информации;
- определения уровня достоверности информации;
- статистический анализ полученных показателей;
- оценка тесноты связей показателей и результативного признака.

В ходе применения вышеперечисленных методов и получения обобщающих показателей, возможно изучение важнейших процессов, которые происходят в отрасли.

В нынешних условиях реализации программ развития здравоохранения, которые предусматривают мероприятия по информатизации отрасли здравоохранения, возникает необходимость тесного сочетания медицинских и статистических знаний. При этом использование и развитие статистических методов обеспечивает выполнение качественного мониторинга показателей состояния общественного здоровья населения.

Информационная база статистики здравоохранения является основой для принятия решений в ходе управления функционированием лечебного учреждения, обеспечивает возможность оценить уровень эффективности лечебно-профилактической работы. Такая информация используется для анализа изменения сети и структуры учреждений здравоохранения.

Важное место в медицинской статистике занимают фактические медико-статистические данные, которые регулярно собираются, обрабатываются, анализируются и используются в повседневной оперативной работе учреждениями и органами здравоохранения, а также направляются в строго установленном порядке подчиненности в виде специальных документов государственной медицинской отчетности.

Важной предпосылкой для принятия эффективных управленческих решений является контроль деятельности отдельных подразделений организации, а также циклов хозяйственной деятельности предприятия, таких как снабжение, производство и реализация. Такие контрольные меры за деятельностью отдельных подразделений осуществляется в соответствии с утвержденной структурой медицинской организации. То есть, сбором информации занимаются сотрудники отдела, которые передают ее для дальнейшего обобщения и анализа руководителю подразделения, который, в свою очередь, передает ее руководству высшего звена. В то же время обмен информацией может происходить между самими отделами, что, в свою очередь, повышает ее достоверность.

В настоящее время одним из главных направлений развития медицинской статистики является необходимость научно обосновать сформирован-

ную систему показателей, которая характеризует уровень здоровья населения, и результативность функционирования медицинской организации и будет использована в ходе подготовки управленческих решений.

Статистическая информация, полученная для использования в процессе принятия решений на каждом из циклов работы, сравнивается с соответствующими показателями по медицинской организации. После чего управленческий персонал формирует обоснованные варианты для принятия решения об осуществлении мероприятий в процессе дальнейшей работы лечебного учреждения в частности:

- увеличивать (уменьшать) объемы медицинских услуг?
- увеличивать (уменьшать) объемы поставок лекарственных препаратов и оборудования?
- увеличивать (уменьшать) цену за единицу предоставляемых платных услуг?

По результатам анализа статистической информации управленческий персонал имеет основания для принятия как текущих, так и стратегических решений. Так, с использованием релевантной информации, статистических методов исследования и методов анализа руководители организаций и отдельных подразделений имеют возможность осуществлять мониторинг таких важнейших показателей, как имущественное положение, ликвидность и платежеспособность, финансовая устойчивость, эффективность деятельности в целом.

Важными характеристиками информационной системы является достоверность и релевантность ее показателей, поскольку именно от них будет зависеть обоснованность определения инвестиционной привлекательности конкретной организации, как для внутренних, так и для внешних инвесторов.

## Выводы и перспективы дальнейших исследований

Таким образом, обработку и предоставление данных, полученных в ходе клинических исследований, целесообразно осуществлять с использованием следующего алгоритма:

- определение характера анализируемого признака;
- установление наличия различных видов групп;
- выделение показателей описательной статистики и критериев множественного анализа.

Для точной интерпретации статистических данных важным является правильность выбора используемых статистических методов.

Использование достоверной статистической информации, которая сформирована и проработана с использованием статистических методов, в управлении организациями здравоохранения обеспечивает:

- выполнение исследований причинно-следственных связей;
- определение взаимодействия различных ком-

понентов и их влияние на эффективность деятельности медицинской организации;

- установление уровня функционирования системы управления;
- получение оценки обоснованности принимаемых решений на различных уровнях управления.

## Литература

1. Анализ состояния здоровья населения и деятельности учреждений здравоохранения муниципального уровня // Медицинская статистика и оргметодработа в учреждениях здравоохранения. — 2012. — № 5. — С.26-38.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. — М.: Практика, 1998. — 459 с.
3. Общая теория статистики: Учебник / М.Р. Ефимова, Е.В. Петрова, В.Н. Румянцев. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: ИНФРА-М, 2011. — 416 с.
4. А.Е. Платонов Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы. М.: РАМН, 2000. — 51 с.
5. О.Ю. Реброва Описание процедуры и результатов статистического анализа медицинских данных в научных публикациях. <http://www.media-sphera.ru/mjmr/2000/4/r4-00-21.htm>
6. Ребров О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М., 2005. — 305 с.
7. Статистический нормал StatSoft. <http://www.statsoft.ru/home/portal/de-fault.asp>
8. Томас А. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов. — М.: Практическая медицина, 2016. — 155 с.
9. Федеральный закон Российской Федерации N 323-ФЗ (ред. от 03.07.2016) от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [Электронный ресурс] СПС КонсультантПлюс. URL: [http://www.consultant.ru/document/Cons\\_doc\\_LAW\\_121895/](http://www.consultant.ru/document/Cons_doc_LAW_121895/) (дата обращения: 15. 10. 2017)
10. Федеральный закон Российской Федерации N 171-ФЗ (последняя редакция) от 02.07.2013 «О внесении изменений в Федеральный закон «О официальном статистическом учете и системе государственной статистики в Российской Федерации и отдельные законодательные акты Российской Федерации» [Электронный ресурс] СПС КонсультантПлюс. URL: [http://www.consultant.ru/document/Cons\\_doc\\_LAW\\_121895/](http://www.consultant.ru/document/Cons_doc_LAW_121895/) (дата обращения: 15. 03. 2018)
11. T. A. Lang, Secic M. How to report statistics in medicine: annotated guidelines for authors, editors, and reviewers. ACP, 1997: 367 p.

# Метаболически нездоровый фенотип ожирения как фактор риска развития и прогрессирования воспалительных заболеваний пародонта

Д.Ю. Крючков, И.Г. Романенко, А.А. Джерелей, С.М. Горобец

## Metabolic unhealthy phenotype of obesity as a risk factor for the development and progression of inflammatory periodontal diseases

D.Yu. Kryuchkov, I.G. Romanenko, A.A. Dzhereley, S.M. Gorobets

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7.

**Ключевые слова:** метаболически нездоровый фенотип ожирения, генерализованный пародонтит, лептин

### Резюме

Метаболически нездоровый фенотип ожирения как фактор риска развития и прогрессирования воспалительных заболеваний пародонта

Д.Ю. Крючков, И.Г. Романенко, А.А. Джерелей, С.М. Горобец

Цель исследования: изучение особенностей клинических, лабораторных и функциональных показателей состояния пародонта у больных с метаболически нездоровым фенотипом ожирения и их взаимосвязи с уровнем лептина в сыворотке крови.

Материал и методы: Обследовано 96 пациентов, имеющих признаки метаболически нездорового фенотипа ожирения, мужчины в возрасте 40-55 лет.

Результаты: У всех пациентов, имеющих признаки метаболически нездорового фенотипа ожирения, и больных группы сравнения были выявлены клинические признаки генерализованного пародонтита хронического течения, I-II степени, клиническое течение которого характеризовалось более выраженными патологическими изменениями воспалительного характера в тканях пародонта, чем в группе сравнения. Наблюдалось достоверное увеличение провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и снижение ИЛ-4 и секреторного IgA в ротовой жидкости и сыворотке

---

**Крючков Дмитрий Юрьевич** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: dmitri.kryuchkov@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Романенко Инесса Геннадьевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: mail: romanenko-inessa@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Джерелей Андрей Александрович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: andfu2605@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Горобец Светлана Михайловна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: gorobets0869@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

крови. Состояние микроциркуляторного русла тканей пародонта характеризовалось выраженным повышением периферического сопротивления, вазоконстрикцией артериального русла и обеднением кровоснабжения тканей пародонта. У пациентов с метаболически нездоровым фенотипом ожирения наблюдается достоверное увеличение содержания лептина в сыворотке крови. Увеличение уровня лептина и показателя индекса НОМА коррелировало с основными клинико-лабораторными и функциональными показателями состояния тканей пародонта.

Выводы: Метаболически нездоровый фенотип ожирения ассоциируется с формированием генерализованного пародонтита хронического течения, характеризующегося выраженными воспалительными изменениями в тканях пародонта и дисбалансом в системе цитокиновой регуляции, взаимосвязанным с изменениями метаболизма жировой ткани. Изменения клинических, лабораторных и функциональных показателей состояния тканей пародонта при формировании генерализованного пародонтита у пациентов с метаболически нездоровым фенотипом ожирения коррелирует с увеличением уровня лептина и индекса НОМА.

Ключевые слова: метаболически нездоровый фенотип ожирения, генерализованный пародонтит, лептин

## Abstract

### Metabolic unhealthy phenotype of obesity as a risk factor for the development and progression of inflammatory periodontal diseases

*D.Yu. Kryuchkov, I.G. Romanenko, A.A. Dzhereley, S.M. Gorobets*

The aim of the study was to study the clinical, laboratory and functional characteristics of periodontal conditions in patients with a metabolic unhealthy phenotype of obesity and their relationship with serum leptin levels.

Material and methods: 96 patients with signs of a metabolic unhealthy phenotype of obesity were examined, men in age 40-55 years.

Results: All patients with signs of a metabolic unhealthy phenotype of obesity and patients of the comparison group had clinical signs of generalized chronic periodontitis, grades I-II, the clinical course of which was characterized by more pronounced inflammatory pathological changes in the periodontal tissues than in the comparison group. There was a significant increase in pro-inflammatory cytokines IL-6, TNF- $\alpha$  and a decrease in IL-4 and secretory IgA in oral fluid and serum. The condition of the microcirculatory bed of periodontal tissues was characterized by a marked increase in peripheral resistance, constriction of blood vessels bed and decrease of the blood supply of periodontal tissues. In patients with a metabolic unhealthy phenotype of obesity, a significant increase in serum leptin is observed. The increase in the level of leptin and index of HOMA correlated with the basic clinical and laboratory and functional parameters of the periodontal tissue condition.

Conclusions: Metabolic unhealthy obesity phenotype is associated with the formation of generalized chronic course of periodontitis characterized by severe inflammatory changes in periodontal tissues and an imbalance in cytokine regulation system interconnected with the adipose tissue metabolism changes. Changes in clinical, laboratory, and functional status indicators of periodontal tissue in the formation of generalized periodontitis patients with metabolic unhealthy obesity phenotype correlates with increasing levels of leptin and HOMA index.

Keywords: metabolic unhealthy phenotype of obesity, generalized periodontal disease, leptin.

Ожирение, как хроническое прогрессирующее мультифакторное гетерогенное заболевание, стало одной из наиболее важных медико-социальных проблем, в силу его высокой распространенности и взаимосвязи с риском развития многих ассоциированных с ожирением заболеваний [1, 2]. По данным многоцентрового наблюдательно-исследования ЭССЕ-РФ, распространенность ожирения в Российской Федерации в возрастной популяции от 25-64 лет составляет 29,7% [3].

Национальные клинические рекомендации 2017 г. по диагностике, лечению, профилактике ожирения и ассоциированных с ним заболеваний выделяют два фенотипа ожирения, имеющие раз-

личное влияние на риск развития метаболических нарушений [4].

Метаболически здоровый фенотип ожирения встречается в 10-40% случаев и характеризуется избыточным накоплением подкожной жировой ткани с сохранением нормальных показателей углеводного и липидного обменов и уровня артериального давления [5, 6]. Метаболически нездоровый фенотип ожирения наблюдается чаще и характеризуется избыточным накоплением висцеральной жировой ткани, увеличением соотношения объема талии к объему бедер, повышением уровня триглицеридов и холестерина липопротеидов низкой плотности, индекса НОМА-IR более 2,52. Такой фенотип при-

водит к развитию тяжелых метаболических нарушений с формированием инсулинорезистентности (ИР), раннего атеросклероза и высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета [4, 7]. В патогенезе метаболически нездорового фенотипа ожирения и генерализованного пародонтита (ГП) прослеживается ряд общих патологических изменений, таких как активация системного провоспалительного ответа, эндотелиальная дисфункция, изменения вегетативной регуляции, оксидативный стресс, выраженные иммунологические сдвиги, что позволяет предположить вероятность раннего вовлечения у больных с метаболически нездоровым фенотипом ожирения в патологический процесс тканей пародонта [8, 9, 10].

Абдоминальная жировая ткань многофункциональна, регулирует не только депонирование жира, но и выработку многочисленных биологически активных молекул. Развитие метаболически нездорового фенотипа ожирения сопровождается изменениями синтеза клетками белой жировой ткани ряда гормонов, прежде всего, адипонектина и лептина [11]. Последний представляет собой специфический адипоцитокин, который синтезируется только в адипоцитах. Ведущими биологическими функциями лептина являются: регуляция гомеостаза жирных кислот, энергетического гомеостаза, контроль действия инсулина на глюконеогенез, транспорт глюкозы. Установлено, что при абдоминальном ожирении и ИР развивается относительная лептинорезистентность с компенсаторным повышением содержания лептина в крови – гиперлептинемией [12, 13].

Состояние ИР способствует снижению концентрации лептиновых рецепторов и повышению лептина в крови. В таких условиях развивается трансформация эффектов лептина: он приобретает свойства активировать воспаление, стимулировать кальцификацию сосудов, инициировать оксидативный стресс, повышать тонус симпатической нервной системы, изменять цитокиновую регуляцию, что играет важную роль в патогенезе воспалительных поражений [14, 15].

## Цель исследования

– изучение особенностей клинических, лабораторных и функциональных показателей состояния пародонта у больных с метаболически нездоровым фенотипом ожирения и их взаимосвязи с уровнем лептина в сыворотке крови.

## Материал и методы

Обследовано 96 пациентов, имеющих признаки метаболически нездорового фенотипа ожирения, мужчины в возрасте 40-55 лет. Критериями включения в исследование были: наличие абдоминального ожирения (окружность талии  $\geq 94$  см), индекс НОМА  $\geq 2,52$ , увеличение в сыворотке крови уров-

ня холестерина (ХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ), наличие артериальной гипертензии. Критериями исключения из исследования являлись: установленный диагноз сахарного диабета, артериальная гипертензия III стадии, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации.

Диагноз ГП устанавливался на основании клинических и рентгенологических критериев, согласно классификации заболеваний пародонта Данилевского Н.Ф.

Контрольную группу составили 33 больных с клинически интактным пародонтом, не имеющих признаков абдоминального ожирения. В группу сравнения были включены 32 больных ГП без установленной сопутствующей общесоматической патологии. Все группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Пациентам проводилось клиническое исследование с использованием основных (жалобы, анамнез, объективное обследование) и дополнительных методов исследования. Гигиеническое состояние полости рта оценивали с использованием упрощенного гигиенического индекса Грина-Вермиллиона (ОHI-S), выраженность воспаления – на основании оценки индекса гингивита (РМА) по Parma. С целью изучения распространенности и интенсивности поражения, степени деструкции тканей пародонта использовали пародонтальный индекс (PI) по Russel. Состояние микрососудов оценивали с помощью индекса кровоточивости (ИК) по методике, предложенной Н.Р. Muchlemann.

Методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием микропланшетного фотометра для ИФА LabLine-022 (Австрия) в ротовой жидкости определялись уровни интерлейкинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , секреторного иммуноглобулина А (SIgA); в сыворотке крови – уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , противовоспалительного интерлейкина ИЛ-4, иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG. С этой целью применялись наборы реактивов «Альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-4-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-1 $\beta$ -ИФА-БЕСТ», ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск, Россия.

Для оценки структурно-функционального состояния костной ткани скелета использовалось остеоденситометрическое исследование минеральной плотности костной ткани пяточной кости. Исследования проводили с использованием ультразвукового денситометра «Sunlight Omnisence 7000 S» (Израиль). Оценивали такие показатели, как скорость распространения ультразвуковой волны, Z-критерий, T-критерий.

Состояние региональных изменений процессов микроциркуляции оценивали с использованием метода реопародонтографии. Оценивались качественные и количественные амплитудные показатели реопародонтограмм. Рассчитывались реографический индекс (РИ), показатель тонуса сосудов (ПТС),

индекс эластичности (ИЭ), индекс периферического сопротивления (ИПС),

Состояние метаболизма жирового обмена анализировалось с учетом уровня гормона жировой ткани – лептина. Количественное определение лептина в сыворотке крови проводилось с применением наборов DRG Leptin ELISA (Германия) методом ИФА. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью методов стандартного пакета программ Microsoft Excel и Statistica V.6.

## Результаты и их обсуждение

У всех пациентов, имеющих признаки метаболически нездорового фенотипа ожирения, и больных группы сравнения были выявлены клинические признаки генерализованного пародонтита хронического течения, I-II степени. У больных основной группы наблюдалось достоверно больше зубных отложений, чем в группе сравнения; кроме того, имело место активное отложение зубного налета. Были выявлены достоверно большая частота, чем в группе сравнения, жалоб на кровоточивость и болезненность десен, достоверно более высокий ( $p < 0,05$ ) уровень таких клинических стоматологических индексов, как OHI-S, PI, PMA, ИК, более глубокое, по данным ортопантомографии, поражение альвеолярных отростков.

Развитие воспалительных изменений в тканях пародонта у пациентов с метаболически нездоровым фенотипом ожирения формировалось в условиях системного дисбаланса цитокиновой регуляции, реализующегося, в том числе, и в изменениях соотношения про- и противовоспалительных цитокинов в ротовой жидкости. Наблюдалась активация провоспалительных цитокинов и подавление активности противовоспалительных цитокинов. Уровень ИЛ-6 в ротовой жидкости больных основной группы – ( $287,88 \pm 14,15$  пкг/мл) выражено отличался, и был статистически значимо выше, чем в группе сравнения ( $255,22 \pm 12,42$  пкг/мл,  $p < 0,05$ ). Содержание ФНО- $\alpha$  в основной группе составляло ( $201,56 \pm 8,96$  пкг/мл) и превышало уровень данного цитокина в ротовой жидкости больных ГП без проявлений ожирения в 1,2 раза ( $159,25 \pm 8,86$  пкг/мл,  $p < 0,05$ ).

Сопоставляя характер выявленных изменений с соотношением аналогичных цитокинов в сыворотке крови, было доказано, что течение ГП на фоне метаболически нездорового фенотипа ожирения сопровождается более выраженным системным цитокиновым дисбалансом. У больных основной группы мы наблюдали значительное превышение уровня всех исследуемых противовоспалительных цитокинов, сочетающееся со снижением ИЛ-4, по сравнению с группой контроля.

Анализируя цитокиновый дисбаланс в основной группе и группе сравнения, нами также были выявлены его особенности у больных с ожирением. Так, уровни ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-4 статистически

значимо отличались в основной группе от таковых, не только в группе контроля, но и в группе сравнения. Содержание ИЛ-6 в основной группе было в 1,5 раза выше, чем в группе сравнения ( $37,75 \pm 6,32$  пкг/мл,  $p < 0,05$ ), уровень ФНО- $\alpha$  в основной группе ( $31,09 \pm 1,81$  пкг/мл) достоверно (в 1,7 раза) превышал данный показатель в группе сравнения ( $18,21 \pm 2,76$  пкг/мл,  $p < 0,05$ ), уровень ИЛ-4 в сыворотке крови больных основной группы ( $9,08 \pm 0,31$  пкг/мл) был в 1,2 раза ниже, чем у больных группы сравнения ( $11,15 \pm 0,28$  пкг/мл,  $p < 0,05$ ).

Выявленные особенности изменений соотношения про- и противовоспалительных цитокинов в ротовой жидкости и сыворотке крови позволяют прийти к выводу, что у пациентов с метаболически нездоровым фенотипом ожирения в развитии воспалительного ответа значительная роль принадлежит ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ , синтезируемым адипоцитами, что подтверждает взаимосвязь цитокинового дисбаланса с нарушениями метаболизма жировой ткани у данного контингента больных.

Учитывая, что ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-4 являются локальными регуляторами процессов остеобластогенеза и резорбции костной ткани, выявленный характер изменений соотношения в системе цитокинов способствует также активации процессов резорбции альвеолярной кости.

Выраженное снижение уровня ИЛ-4 в ротовой жидкости и сыворотке крови больных основной группы нами рассматривалось как неблагоприятный прогностический признак, свидетельствующий о прогрессировании патологического процесса в пародонте, подавлении способности ИЛ-4 нивелировать провоспалительные эффекты других цитокинов, снижении активности местного иммунитета.

Исследование уровня секреторного IgA показало, что у больных с метаболически нездоровым фенотипом ожирения формирование ГП сопровождается выраженным снижением уровня гуморального иммунитета, с достоверным угнетением эффективности местного иммунитета. У больных основной группы уровень SIgA был в 1,45 раза ниже, чем у лиц контрольной группы ( $p < 0,05$ ), и в 1,17 раз ниже, чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

Оценка показателей гуморального звена иммунитета позволила выявить достоверные отличия в выраженности дисгаммаглобулинемии у больных генерализованным пародонтитом в сочетании с синдромом ИР. Данная дисгаммаглобулинемия характеризовалась существенным превышением иммуноглобулинов М и G над уровнем иммуноглобулина А и сопровождалась снижением до нижней границы нормы концентрации IgA. Данные изменения, сочетающиеся с статистически значимым снижением уровня секреторного IgA, свидетельствовали о напряженности гуморальных факторов как в общем, так и в местном иммунитете.

Изучение особенностей структурно-функционального состояния микроциркуляторного русла тканей пародонта у пациентов с метаболически не-

здоровым фенотипом ожирения выявило глубокие изменения процессов микроциркуляции, которые характеризовались выраженным повышением периферического сопротивления, вазоконстрикцией артериального русла и обеднением кровоснабжения тканей пародонта. У больных основной группы наблюдались значительные изменения качественных, количественных показателей и конфигурации реопародонтограмм. Реографическая кривая всех пациентов основной группы характеризовалась пологой анакротой, сглаженной вершиной, аномальным расположением дикротического зубца, что свидетельствовало об изменении тонуса и эластических свойств сосудистой стенки микроциркуляторного русла пародонта.

При оценке количественных показателей реопародонтограмм было выявлено статистически значимое снижение показателя РИ в основной группе по сравнению с больными ГП без ожирения ( $0,052 \pm 0,01$  и  $0,057 \pm 0,001$  Ом, соответственно,  $p < 0,05$ ), что отражало выраженное снижение кровенаполнения микроциркуляторного русла пародонта при формировании ГП у лиц с синдромом ИР.

Индекс периферического сопротивления (ИПС), характеризующий сопротивление току крови в сосудистом регионе пародонта, и показатель тонуса сосудов (ПТС) у пациентов с ожирением были статистически значимо выше, чем в группе сравнения. ИПС в основной группе составлял ( $90,53 \pm 1,39\%$ ), в группе сравнения – ( $83,06 \pm 1,44\%$ ,  $p < 0,05$ ). ПТС в основной группе ( $17,19 \pm 0,25\%$ ) так же был статистически значимо выше, чем у больных ГП без абдоминального ожирения ( $15,87 \pm 0,36\%$ ,  $p < 0,05$ ).

По данным ультразвуковой остеоденситометрии статистически значимых отличий в показателях минеральной плотности костной ткани в основной группе и группе сравнения выявлено не было. Но, в обеих группах мужчин, болеющих генерализованным пародонтитом, в возрастном диапазоне от 40 до 55 лет, нами выявлено в среднем в 45,31% случаев снижение минеральной плотности костной ткани, что обосновывает профилактическое применение у данного контингента больных в комплексном лечении ГП остеотропных препаратов.

С целью оценки влияния нарушений метаболизма жировой ткани на патогенетические механизмы формирования ГП нами был изучен у больных основной группы уровень лептина, являющегося чувствительным маркером тяжести ИР. Нами была поставлена задача оценить корреляционные взаимосвязи уровня лептина и показателей воспаления, эффективности гуморального иммунитета, состояния микроциркуляции, минеральной плотности костной ткани.

У пациентов с метаболически нездоровым фенотипом ожирения наблюдалось достоверное увеличение содержания лептина в сыворотке крови ( $p < 0,05$ ). Проведение корреляционного анализа позволило установить сильную положительную корреляционную зависимость уровня лептина в сы-

воротке крови и содержания в сыворотке крови ИЛ-1 $\beta$  ( $r = 0,75$ ,  $p < 0,01$ ), ИЛ-6 ( $r = 0,78$ ,  $p < 0,01$ ), IgG ( $r = 0,8$ ,  $p < 0,01$ ). Корреляционная связь уровня лептина и содержания в сыворотке крови ИЛ-4, IgA носила характер сильной отрицательной ( $r = -0,7$  и  $r = -0,81$ , при  $p < 0,01$ , соответственно). Корреляция между уровнем лептина и содержанием ФНО- $\alpha$  и IgA была менее выражена, являлась средней положительной ( $r = 0,56$ , при  $p < 0,01$ ) и умеренной положительной ( $r = 0,47$  при  $p < 0,01$ ), соответственно. Анализируя корреляционные взаимосвязи между уровнем лептина и содержанием исследуемых цитокинов в ротовой жидкости нами была установлена с ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  сильная положительная корреляционная зависимость ( $r = 0,72$  и  $r = 0,71$ , соответственно, при  $p < 0,01$ ), а с ИЛ-4 – сильная отрицательная корреляционная зависимость ( $r = -0,74$ ,  $p < 0,01$ ).

Была выявлена прямо пропорциональная зависимость между выраженностью гиперлептинемии и стоматологическими индексами, отражающими интенсивность воспалительного процесса в тканях пародонта, процессы образования пародонтальных карманов с последующей резорбцией альвеолярной кости.

Также установлено, что уровень лептина обратно пропорционален количественному уровню реологических индексов, отражающих степень кровенаполнения сосудов пародонта во время систолы и эластичность сосудистых стенок. Так, корреляционная связь между уровнем лептина в сыворотке крови и показателями РИ и ИЭ была сильной отрицательной ( $r = -0,78$  и  $r = -0,79$  соответственно,  $p < 0,01$ ).

При увеличении уровня лептина, реологические индексы, характеризующие периферическое сосудистое сопротивление и степень тонического напряжения стенок сосудов, прямо пропорционально возрастали.

Полученные результаты корреляционного анализа позволили нам прийти к выводу, что выраженность гиперлептинемии может быть расценена как фактор риска развития и прогрессирования ГП.

Проведенный корреляционный анализ также показал, что изменения клинических, лабораторных и функциональных показателей состояния тканей пародонта при формировании ГП у мужчин с метаболически нездоровым фенотипом ожирения ассоциировались с выраженностью ИР. Так, с увеличением индекса НОМА прямо пропорционально возрастали показатели всех исследуемых клинических пародонтологических индексов, содержание провоспалительных цитокинов как в ротовой жидкости, так и в сыворотке крови, уровни IgM и G.

Корреляционная связь индекса НОМА и содержания ИЛ-4, IgA и его секреторной фракции – SIgA носила характер средней отрицательной.

Были установлены достаточно тесные корреляционные взаимосвязи выраженности ИР и количественных амплитудных показателей реопародонтограмм. Выявлено, что индекс НОМА обратно пропорционален количественному уровню реологиче-

ских индексов, отражающих эластичность и кровенаполнение сосудов пародонта и прямо пропорционален показателям периферического сосудистого сопротивления и степени тонического напряжения стенок сосудов.

## Выводы

Метаболически нездоровый фенотип ожирения ассоциируется с формированием генерализованного пародонтита хронического течения, характеризующегося выраженными воспалительными изменениями в тканях пародонта и дисбалансом в системе цитокиновой регуляции, взаимосвязанным с изменениями метаболизма жировой ткани.

У пациентов с метаболически нездоровым фенотипом ожирения наблюдается достоверное увеличение содержания лептина в сыворотке крови ( $p < 0,05$ ). Установлена прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем лептина в сыворотке крови и клинико-лабораторными показателями активности воспаления в пародонте, что позволяет рассматривать выраженность гиперлептинемии как фактор риска развития и прогрессирования генерализованного пародонтита.

Изменения клинических, лабораторных и функциональных показателей состояния тканей пародонта при формировании генерализованного пародонтита у пациентов с метаболически нездоровым фенотипом ожирения коррелирует с увеличением индекса НОМА.

## Литература

1. World Health Organization Media Centre. Obesity and overweight. Fact sheet no Geneva: World Health Organization; 2013.
2. James WPT, Jackson-Leach R, Mbundu CN, Kalamara E, Shyegbi M, Rigby N, Nishida C, Rodgers A. Overweight and Obesity. In *Comparative Quantification of Health Risks: Global and Regional Burden of Disease Attributable to Selected Major Risk Factors*: eds. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Murray CJL. WHO, Geneva, 2003.
3. Муромцева Г. А. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13(6): 4–11.
4. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. Национальные клинические рекомендации 2017 г. Российское кардиологическое общество. Российское научное медицинское общество терапевтов. Антисипертензивная лига. Организация содействия развитию догоспитальной медицины «Амбулаторный Врач». Ассоциация клинических фармакологов. Доступно по: [http://www.scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie\\_klin\\_rek\\_proekt.pdf](http://www.scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf). Ссылка активна на 14.05.2018 г.
5. Мельниченко Г. А., Романцова Т. И. Ожирение: эпидемиология, классификация, патогенез, клиническая симптоматика и диагностика / Дедов П. П., Мельниченко Г. А. (ред.) Ожирение. Этиология, патогенез, клинические аспекты: Руководство для врачей. М.: МИА; 2004: 6–42.
6. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: A systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2013; 159(11): 758–769.
7. Bell JA, Kivimaki M, Hamer M. Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Obesity reviews*. 2014; 15(6): 504–515.
8. Грудянов А. П. Воспалительные заболевания пародонта как фактор риска развития патологии сердечно-сосудистой системы (обзор литературы). *Стоматология*. 2007; 5: 76–78.
9. Marchetti E., Monaco A., Procaccini L., Mummolo S. Periodontal disease: the influence of metabolic syndrome. *Nutrition & Metabolism*. 2012; 9:88.
10. Ермолаева А. А., Шишкин А. Н., Пеньковой Е. А., Шевелева Н. А., Шевелева М. Н. Роль ожирения в развитии воспалительных заболеваний тканей пародонта. *Институт стоматологии*. 2017; 75 (2): 38–39.
11. Дедов П. П., Жировая ткань как эндокринный орган / П. П. Дедов, Г. А. Мельниченко, С. А. Бутирова. Ожирение и метаболизм. Федеральное государственное бюджетное учреждение Эндокринологический научный центр Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2017; 1: 6–13.
12. Сметнев С. А., Мешков А. Н. Роль пептидных гормонов (адипонектин, лептин, инсулин) в патогенезе атеросклероза. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015; 11(5): 5–22.
13. Вербовой А. Ф. Адипокины, и сердечно-сосудистая система. *Эндокринология. Новости, мнения, обучение*. 2014; 2: 5–7.
14. Wanters M., Considine R. V., Chagnon M. et al. Leptin levels, leptin receptor gene polymorphisms, and energy metabolism in women. *Obes Res*. 2002; 10(5): 394–400.
15. Singhal A., Farooqi I. S., Cole T. J. et al. Influence of leptin on arterial lability: a novel link between obesity and cardiovascular disease? *Circulation*. 2002; 106(15): 1919–1924.

# Изучение микробиологических параметров ротовой полости у ортопедических больных с гипертиреозом и с синдромом непереносимости

А.С. Куликов, И.Г. Романенко, С.И. Жадько, К.Г. Кушнир

## The research of the oral microbiological parameters of orthopedic patients with the intolerance syndrome and thyroid dysfunction

A.S. Kulikov, S.I. Gadko, I.G. Romanenko, K.G. Kushnir

*Кафедра ортопедической стоматологии и стоматологии факультета подготовки медицинских кадров ВК и ДПО Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, Бульвар Ленина 5/7, г. Симферополь*

**Ключевые слова:** микробиологические параметры, непереносимость, акриловые пластмассы, гипертиреоз

### Резюме

Изучение микробиологических параметров ротовой полости у ортопедических больных с гипертиреозом и с синдромом непереносимости

А.С. Куликов, И.Г. Романенко, С.И. Жадько, К.Г. Кушнир

Проблема непереносимости пластмасс (акрилатов) в стоматологии остается на сегодняшний день одной из наиболее актуальных. Число пациентов, пользующихся зубными протезами из акриловых пластмасс, непрерывно растет, что обусловлено увеличением средней продолжительности жизни людей и широким распространением патологией твердых тканей зубов, а также пародонтоза – основной причины потери зубов. Одновременно с увеличением числа людей, пользующихся зубными протезами, возрастает количество пациентов, которые не могут ими пользоваться по различным причинам. У пациентов с гипертиреозом выявляют микробиологические нарушения слизистой оболочки полости рта (СОП) – изменение уровня общей микробной обсемененности, количественного содержания отдельных видов бактерий и частоты их выявления, нарушение соотношения аэробных и анаэробных микроорганизмов. Обследовано 111 пациентов. Первую группу составили 37 человек с гиперфункцией щитовидной железы, 50 пациентов с гиперфункцией щитовидной железы на фоне комплексного ортопедического и медикаментозного лечения составили вторую группу. Пятнадцать и девятнадцать пациентов вошли в состав контрольных групп 1 и 2. После установки съемных пластиночных процессов из акриловых пластмасс развивается синдром непереносимости, что сопровождается воспалительным процессом в пародонтальных тканях, выражены дисбиотические процессы, соотношение аэробы/анаэробы изменяется в сторону преобладания анаэробов, повышается уровень общего микробного числа.

Ключевые слова: микробиологические параметры, непереносимость, акриловые пластмассы, гипертиреоз

*Романенко Инесса Геннадьевна – д.мед.н., профессор, зав. кафедрой стоматологии факультета подготовки медицинских кадров ВК и ДПО Медицинской академии им. С.И. Георгиевского (структурное подразделение) КФУ имени В.И. Вернадского. Контактная информация: 295006, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, Romanenko-inessa@mail.ru*  
*Жадько Сергей Игоревич – д.мед.н., профессор, зав. кафедрой ортопедической стоматологии ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Медицинская академия им. С.И. Георгиевского. Контактная информация: e-mail: Profsirh@gmail.com*  
*Кушнир Кирилл Григорьевич – к.мед.н., доцент кафедры ортопедической стоматологии ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Медицинская академия им. С.И. Георгиевского. Контактная информация: e-mail: kirill.kushnir.1976@mail.ru*  
*Куликов Алексей Сергеевич – аспирант кафедры ортопедической стоматологии ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Медицинская академия им. С.И. Георгиевского. Контактная информация: e-mail: asyukulikov@gmail.com*

## Abstract

## The research of the oral microbiological parameters of orthopedic patients with the intolerance syndrome and thyroid dysfunction

*A.S. Kulikov, S.I. Gadko, I.G. Romanenko, K.G. Kushnir*

The problem of intolerance to the materials used in medicine remains today one of the most relevant. One of the most important problems is the problem of intolerance to the materials used in medicine. Simultaneously with the increase of the level of people using dental prosthesis, level of patients who cannot use them for various reasons increases. Clinically, patients have marked changes in the tissues of the mouth, due to both allergic and non-specific inflammation, burning and other non-pleasant feelings. In the mechanism of allergic stomatitis on plastic materials dentures main role belongs to the action of sensitized lymphocytes. The general mechanism is as follows: in response to the allergen from entering the body are formed so-called sensitized lymphocytes. Among the materials commonly used in medicine and in the domestic sphere, plastic is widely used. And together with plastics that are used in medical practice, including in dentistry greatest popularity belongs to acrylates. In case of intolerance because of allergic stomatitis on acrylic resin, patients complain of inability or difficulty in use removable dentures due to constant burning sensation in the mucous membrane of the prosthetic bed. The burning sensation is more pronounced in the maxilla than the bottom, which is, apparently, with the buffering properties of the mucous membranes of the upper jaw prosthetic field. 111 patients were examined. Orthopedic patients with hyperthyroidism (37 people) were the first group. 50 patients with hyperthyroidism in the background, which had complex orthopedic and medical treatment made up the second group. Fifteen and nineteen patients were included in the control groups 1 and 2. After installing the removable plate processes of acrylic plastic develop a syndrome of intolerance, which is accompanied by inflammation in the periodontal tissues. Intolerance syndrome is accompanied by pronounced dysbiotic processes, the ratio of aerobic / anaerobic changes in the direction of prevailing anaerobes.

Keywords: microbiological parameters, intolerans, acrylates plastic, thyroid dysfunction

**П**роблема непереносимости материалов, используемых в медицине остается на сегодняшний день одной из наиболее актуальных [1, 2]. Среди материалов, широко используемых в медицине и в бытовой сфере, широкое распространение получили пластмассы. Из пластмасс, которые применяются в медицинской практике, и в том числе в стоматологии, наибольшая популярность принадлежит акрилатам [3]. Число пациентов, пользующихся зубными протезами из акриловых пластмасс, непрерывно растет, что обусловлено увеличением средней продолжительности жизни людей и широким распространением патологии твердых тканей зубов, а также пародонта – основной причины потери зубов [7]. Одновременно с увеличением числа людей, пользующихся зубными протезами, возрастает количество пациентов, которые не могут ими пользоваться по различным причинам.

При непереносимости вследствие аллергического стоматита акриловых пластмасс больные жалуются на невозможность или затрудненное пользование съемными протезами по причине постоянного чувства жжения в области слизистой оболочки протезного ложа. Чувство жжения больше выражено на верхней челюсти, чем на нижней, что связано, по-видимому, с буферными свойствами слизистой оболочки протезного поля верхней челюсти. Иногда присоединяется жжение языка, слизистых оболочек альвеолярных отростков, щек, губ [11]. Больные жалуются на сухость во рту. Слюна вязкая, «пенистая», «клейкая». Гипосаливация затрудняет

пользование протезом и усугубляет клиническую картину аллергического состояния. Снятие протеза, как правило, устраняет субъективные ощущения. Часто субъективные ощущения преобладают над объективной картиной заболевания [11]. У пациентов с гипертиреозом выявляют микробиологические нарушения слизистой оболочки полости рта – изменение уровня общей микробной обсемененности, количественного содержания отдельных видов бактерий и частоты их выявления, нарушение соотношения аэробных и анаэробных микроорганизмов. Нарушение свойственного полости рта здорового человека соотношения аэробов и анаэробов (1:10) современные исследователи отмечают у 68,4% больных [4,5].

Происходят изменения количественного и видового состава микроорганизмов полости рта. Гормональный дисбаланс оказывает влияние на нейтрофильные лейкоциты, мигрирующие в полость рта и выполняющие фагоцитарную функцию. В этом случае происходит активное развитие условно-патогенной флоры, грибов рода *Candida* и анаэробной флоры, оказывающих непосредственное влияние на развитие острых и хронических воспалительных процессов слизистой оболочки полости рта.

Преобладание в ротовой полости анаэробных микроорганизмов вызывает снижение окислительно-восстановительного потенциала, повышает риск развития воспалительных и дистрофических процессов в полости рта [14].

Табл. 1

**Показатели общего микробного числа и соотношения аэробы/анаэробы после наложения пластиночных протезов у ортопедических больных с гиперфункцией щитовидной железы (усл.ед.)**

| Показатель<br>ОМЧ | Контроль 1<br>(здоровые) | Контроль 2<br>(До протезирования<br>с гиперфункцией<br>щитовидной железы) | Сроки наблюдений |           |           |
|-------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------|-----------|
|                   |                          |                                                                           | 2 недели         | 1 месяц   | 3 месяца  |
| ОМЧ               | 1,2±0,07                 | 1,3±0,09                                                                  | 1,45±0,06        | 1,53±0,11 | 1,55±0,13 |
| P1                |                          | >0,05                                                                     | <0,05            | <0,01     | <0,01     |
| P2                |                          |                                                                           | >0,05            | >0,05     | <0,05     |
| а                 | 9                        | 8                                                                         | 7,5              | 6,5       | 6         |
| P1                |                          | >0,05                                                                     | <0,05            | <0,05     | <0,001    |
| P2                |                          |                                                                           | <0,05            | <0,05     | <0,01     |
| ан                | 1                        | 1,25                                                                      | 2,5              | 2         | 2         |
| P1                |                          | <0,05                                                                     | <0,001           | <0,001    | <0,001    |
| P2                |                          |                                                                           | <0,05            | <0,01     | <0,01     |

Примечание:

P<sub>1</sub> - достоверность по отношению к контролю 1.

P<sub>2</sub> - достоверность по отношению к контролю 2.

## Материал и методы исследования

Комплексное обследование и лечение пациентов, нуждающихся в ортопедическом лечении с применением съемных пластиночных протезов, проводили на кафедре ортопедической стоматологии медицинского центра Медицинской Академии имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение КФУ им. В.И. Вернадского) и ряда частных клиник г. Симферополя. Микробиологические исследования были проведены в Сакской территориальной бактериологической лаборатории (зав. лаб. К.О. Калмыкова).

В общей сложности было обследовано 111 пациентов. Ортопедические пациенты с гиперфункцией щитовидной железы (37 человек) составили первую группу, 50 пациентов с гиперфункцией щитовидной железы на фоне комплексного ортопедического и медикаментозного лечения составили вторую груп-

пу. Пятнадцать и девятнадцать пациентов вошли в состав контрольных групп 1 и 2.

Комплексное обследование пациентов проводили по схеме: сбор анамнеза, осмотр полости рта, обследование пародонта и альвеолярного отростка в области отсутствующих зубов, проведение клинических и лабораторных методов обследования, постановки диагноза.

Соскоб слизистой оболочки полости рта выполняли стандартным тампоном транспортной системы фирмы «Sarstedts» (Германия), что позволяет увеличить сроки транспортировки в бактериологическую лабораторию до 72-х часов [13].

Микробиологические исследования включали определение общего микробного числа (ОМЧ) путем подсчета колоний микроорганизмов, а также определение соотношений аэробной и анаэробной флоры с использованием техники аэробного и анаэ-

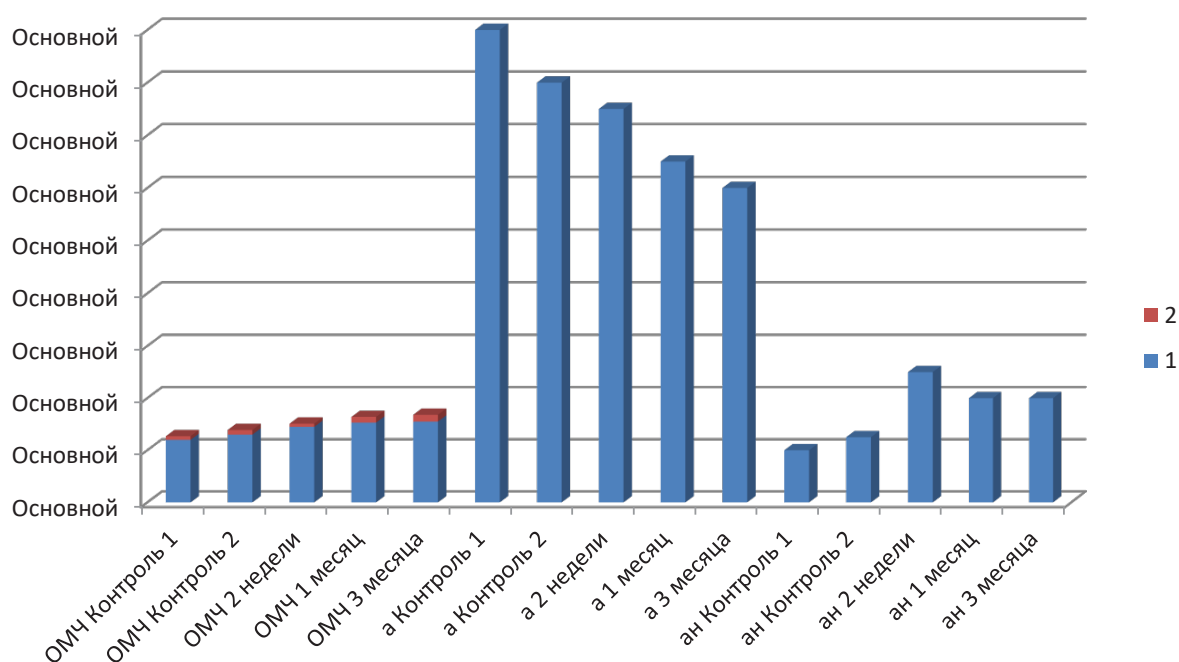


**Рис. 1 Показатели общего микробного числа и соотношения аэробы/анаэробы после наложения пластиночных протезов у ортопедических больных с гиперфункцией щитовидной железы**

робного культивирования путем посева клинического материала с транспортного тампона на специальные питательные среды. Для культивирования использовали следующий набор питательных сред: для аэробных и факультативных бактерий – кровяной агар, среда Чистовича, среда Эндо, для анаэробных бактерий – среда Като-Тароцци.

Культивирование материала на питательных средах осуществляли в термостате при  $t$  37° С 3-5 суток. Чашки с анаэробными культурами предварительно помещали в микроанаэроостаты bio Merieux, а затем в термостат. Результаты количественного исследования микрофлоры – уровня обсемененности – выражали в колониеобразующих единицах на 1 мл (кол/1мл).

Обработка результатов проводилась методом вариационной статистики с определением t-критерия Стьюдента с использованием стандартных программ Microsoft Office 2000 на персональном компьютере класса Pentium. Достоверными считали показатели при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

Показатели общего микробного числа (ОМЧ) и соотношения аэробы (а) и анаэробы (ан) у здоровых лиц составляли  $1,2 \pm 0,07$  усл.ед. и 9 к 1, соответственно (табл. 1, рис. 1). У пациентов с гиперфункцией щитовидной железы эти показатели изменялись, так ОМЧ составляло  $1,3 \pm 0,09$  усл.ед., что было на 8,3 ( $p > 0,05$ ) ниже 1 контроля, а ан – 1,25, что было на 25% ( $P < 0,05$ ) выше контроля. Через 2 недели после протезирования пластиночными съемными протезами ОМЧ составило  $1,45 \pm 0,06$  усл.ед., что было на 20,8% ( $P_1 < 0,05$ ) выше 1 контроля и на 8,3% – 2 контроля; при этом аэробная флора снижалась на 22,2% ( $P_1 < 0,05$ ) по отношению к 1 контролю и на 14,3% ( $P_2 < 0,05$ ) по отношению ко 2 контролю, а анаэробная возрастала на 50% ( $p_1 < 0,001$ ) по отношению к 1 контролю и на 16,6% ( $P_2 < 0,05$ ) по отношению к ортопедическим больным с гиперфункцией щитовидной железы. В последующие сроки наблюдений 1-3 месяца микробиологические показатели с высокой степенью достоверности изменялись, так ОМЧ составлял  $1,53 \pm 0,11$  усл.ед. и  $1,55 \pm 0,13$  усл.ед., что было на 27,1-29,1 ( $P_1 < 0,01-0,001$ ) выше 1 контроля, соответственно, при этом аэробы снижались на 27,7-50,0% ( $P_1 < 0,01-0,001$ ), а анаэробы увеличивались на 100% ( $p_1 < 0,001$ ).

Показатели общего микробного числа и соотношения аэробы/анаэробы после наложения пластиночных протезов у ортопедических больных с гиперфункцией щитовидной железы (усл.ед.), представлены на рис. 1

## Выводы:

После установки съемных пластиночных процессов из акриловых пластмасс развивается синдром непереносимости, что сопровождается воспали-

тельным процессом в пародонтальных тканях.

При синдроме непереносимости акриловых пластмасс повышается уровень общего микробного числа по сравнению с контролем: с 1,3 усл.ед. до 1,55 усл.ед.

При синдроме непереносимости выражены дисбиотические процессы, соотношение аэробы/анаэробы изменяется в сторону превалирования анаэробов.

## Литература

1. Адезия *Candida albicans* к корригирующим пластмассам, используемым при ортопедическом лечении съемными протезами / Росток А., Кройча Ю., Кузнецова В. и др. // *Стоматология*. – 2004. – № 5. – С. 14-16.
2. Аззам О.Б. Диагностика непереносимости протезов из акриловых пластмасс путем применения флуориметрического метода определения освобождения гистамина базофилами: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.21 «Стоматология» // М., 2003. – 25 с.
3. Алимский А.В. Обеспечение ортопедической помощью лиц преклонного возраста с полным отсутствием зубов / А.В. Алимский // *Стоматология для всех (International Dental Review)*. – 2001. – № 1. – С. 31.
4. Афанасьева А.С. Колонизация протезных и пломбировочных материалов микрофлорой полости рта / А.С. Афанасьева // *Сибирское медицинское обозрение*. – 2007. – № 4. – С. 50-54
5. Валдина Е. А. Заболевания щитовидной железы // СПб., 2001. – 18 с.
6. Горячев Н.А. Показатели состояния гуморального иммунитета у больных локализованным пародонтитом // *Заболевания пародонта и иммунная система*. Казань. – 2011. – С. 24-25.
7. Жолудев С.Е. Способы улучшения адаптации у лиц с проблемами переносимости материалов съемных зубных протезов // *Мастер стоматологии*. – 2005. – № 19. – С. 5-11.
8. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. Лагофа М. – М.: Практика, 2000. – 680 с.
9. Кирьянова В. В., Чилина Г.А., Горикова Г.П. О влиянии физических факторов на дрожжеподобные грибы рода *Candida* // 1 Международный симпозиум-СПб, 1995, С. 65.
10. Лыкова А.Н. Применение иммуномодуляторов для профилактики и лечения осложнений, возникающих при пользовании съемными протезами: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук: спец. 14.00.21 «Стоматология» // М., 2007. – 31 с.
11. Основы клинической иммунологии (учебное пособие для медицинских вузов): пер. с англ. / Чепель Э., Хайни М., Мисбах С., Сновден Н. // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008, – 416 с.
12. Collaert B., Fischer C. Dentine hypersensitivity: a review // *Endod. Dent. Traumatol*. 1991. – Vol. 7. – N 4. – P. 145-152.
13. Collins W. Explaining the causes of sensitivity in Teeth // *Oral Hygiene*. – 2012. Vol. 237. – Suppl. 25. – P. 3-5.
14. Murer A.J. et al. Rapid increase in skin problems among dental technical trainees working with acrylates // *Contact Dermatitis*. – 2005. – Vol. 33, No 2. – P. 106-111.

# Коррекция нарушений венозного кровотока головного мозга у больных с хронической обструктивной болезнью легких на этапе санаторно-курортного лечения

И.В. Кунцевская<sup>1</sup>, Г.М. Кушнир<sup>2</sup>

## Correction of disorders of venous blood flow of the brain in patients with chronic obstructive lung disease on the sanatorium-stage treatment

I.V. Kuntsevskaya, G.M. Kushnir

<sup>1</sup> Неврологическое отделение ФГБУ «1472 ВМКГ» Минобороны России, г. Севастополь,

<sup>2</sup> Кафедра нервных болезней и нейрохирургии, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», г. Симферополь

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, венозные нарушения, диосмин

### Резюме

Коррекция нарушений венозного кровотока головного мозга у больных с хронической обструктивной болезнью легких на этапе санаторно-курортного лечения

И.В. Кунцевская, Г.М. Кушнир

В статье представлены результаты исследования церебральной гемодинамики, в частности, венозного ее компонента, у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Проведено ультразвуковое исследование сосудистой системы головы. Выявлено снижение показателей артериального кровотока, снижение цереброваскулярного резерва, затруднение венозного оттока из полости черепа, коррелирующее с прогрессированием хронической обструктивной болезни легких. Сделан вывод о целесообразности применения препарата диосмина в составе комплексной терапии.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, венозные нарушения, диосмин.

### Abstract

Correction of disorders of venous blood flow of the brain in patients with chronic obstructive lung disease on the sanatorium-stage treatment

I.V. Kuntsevskaya, G.M. Kushnir

The article presents the results of the study of cerebral hemodynamics, in particular, its venous component, in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The ultrasound examination of

---

**Кунцевская Ирина Владимировна**, кандидат медицинских наук, врач неврологического отделения ФГБУ «1472 ВМКГ» Минобороны России. Контактная информация: box85-85@mail.ru, г. Севастополь, Госпитальный спуск, 1.  
**Кушнир Григорий Матвеевич**, доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: kushnir2005@mail.ru, 295051 г. Симферополь, Бульвар Ленина 5/7.

the vascular system of the head was carried out. The decrease in arterial blood flow, the decrease in cerebrovascular reserve, and difficulty in venous outflow from the cranial cavity, correlating in the progression of chronic obstructive pulmonary disease were observed. The conclusion is made about the expediency of using the drug diosmin in the complex therapy.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, venous disorders, diosmin.

**С**овременный этап развития ангионеврологии характеризуется значительным увеличением роли фундаментальных исследований в изучении патогенетических механизмов развития нарушения мозгового кровообращения. Одним из приоритетных направлений является изучение различных факторов риска развития сосудистых заболеваний головного мозга, одним из которых являются хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [6, 13].

Согласно современным представлениям, одним из важных системных эффектов ХОБЛ является поражение центральной нервной системы (ЦНС). Регионарный мозговой кровоток у больных с ХОБЛ на ранних стадиях не снижается благодаря сохранности механизма ауторегуляции, защищающего мозг от ишемии и сдвига равновесия Старлинга. Важную роль в этом играет достаточно медленный темп нарастания венозного застоя, включение дополнительных путей оттока, открытие артерио-венозных шунтов и анастомозов [7, 8].

При нарастании стадии ХОБЛ у больных отмечаются явления декомпенсации венозного кровообращения. Затруднение венозного оттока из мозга ведет к повышению внутрисосудистого давления сначала в венах и венозных синусах, а затем в капиллярах и артериях [4]. Существует зависимость тонуса мозговых артерий от внутрисосудистого давления в них: при повышении давления тонус артерий повышается. Это повышение тонуса мозговых артерий можно рассматривать как проявление приспособительного механизма, направленного на преодоление препятствий к венозному оттоку [8]. Вместе с тем, сужение мозговых артерий ограничивает поступление крови в полость черепа и носит, таким образом, характер разгрузочного рефлекса.

Состояние мозговой гемодинамики, в частности, выраженность церебральных венозных нарушений в зависимости от степени тяжести ХОБЛ, в настоящее время остаются без должного внимания.

В связи с этим, целью данного исследования является изучение нарушений венозного кровоснабжения у больных с ХОБЛ и способов его коррекции на этапе санаторно-курортного лечения.

## Материал и методы

При проведении исследований нами было обследовано 127 пациентов. Возраст больных варьировал от 45 до 67 лет.

Критерии включения: лица с диагнозом ХОБЛ I-III степени тяжести, верифицированным пульмоноло-

гом. Основой диагностики ХОБЛ явились клинические, анамнестические и функциональные методы исследования (на основании критериев GOLD).

Критерии исключения: наличие органического поражения головного мозга в настоящее время, либо в анамнезе; повышение артериального давления (АД) свыше 140/90 мм.рт.ст.; сопутствующая соматическая патология в фазе обострения с клиническими проявлениями; обострение ХОБЛ; IV степень тяжести ХОБЛ; патологическое течение климакса у женщин.

Больным проводили исследование состояния церебральной гемодинамики при помощи цветного дуплексного сканирования экстракраниальных отделов брахиоцефальных сосудов и транскраниальное дуплексное сканирование на приборе TOSHIBA XARIO SSA-660A. Основные показатели рассчитывались по количественным характеристикам: пиковая систолическая скорость (ПСС), средняя систолическая скорость (ССК), индекс пульсации Гослинга (PI). Также проводилась гиперкапническая проба путем задержки дыхания на 30 сек.

Коррекцию венозного оттока проводили с помощью препарата диосмина. Препарат назначался в дозе 600 мг (1 таблетка) утром на протяжении месяца. Церебральную гемодинамику оценивали до и после лечения.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel, Statistica 6, с оценкой средних значений  $M$ , средней квадратической ошибки  $m$ , коэффициента корреляции Пирсона. Достоверность различия между группами оценивалась с помощью критерия Стьюдента, непараметрического критерия Манна-Уитни.

Пациенты основной группы были поделены на группы в зависимости от степени тяжести ХОБЛ. Первую подгруппу составили 33 больных с первой степенью тяжести ХОБЛ. Средний возраст обследуемых –  $58,9 \pm 5,2$  года. Вторую подгруппу составили 30 пациентов со второй степенью тяжести ХОБЛ. Средний возраст обследуемых –  $58,0 \pm 4,3$  года. Третью подгруппу составили 24 обследуемых с третьей степенью тяжести ХОБЛ. Средний возраст обследуемых –  $56,1 \pm 7,5$  года.

Группа сравнения – больные с I стадией дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ), не страдающие ХОБЛ. В группу сравнения вошли 20 человек. Средний возраст обследуемых составил  $54,8 \pm 9,7$  года.

Контрольная группа – 20 практически здоровых обследуемых, средний возраст –  $59,0 \pm 6,8$  года.

Табл. 1

## Показатели церебральной гемодинамики

|                                 | Основная группа, n=87 |                      |                      | Группа сравнения,<br>n=20 | Контрольная группа,<br>n=20 |
|---------------------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|---------------------------|-----------------------------|
|                                 | 1 подгруппа,<br>n=33  | 2 подгруппа,<br>n=30 | 3 подгруппа,<br>n=24 |                           |                             |
| Внутренняя сонная артерия       |                       |                      |                      |                           |                             |
| ПСС см/с                        | 69.4±8.2              | 65.3±7.3             | 62.0±4.1*            | 69.0±5.2                  | 72.0±4.0                    |
| Позвоночная артерия, сегмент V4 |                       |                      |                      |                           |                             |
| ПСС см/с                        | 49.0±7.6              | 44.6±10.9            | 32.0±6.1*^∞          | 46.2±6.5                  | 50.6±6.5                    |
| ССК см/с                        | 32.7±5.9              | 31.7±6.1             | 23.8±5.9*            | 29.2±9.5                  | 35.2±6.4                    |
| PI                              | 0.7±0.1               | 0.8±0.1              | 0.9±0.07°            | 0.8±0.1                   | 0.8±0.1                     |
| Средняя мозговая артерия        |                       |                      |                      |                           |                             |
| ПСС см/с                        | 101.0±7.3             | 84.9±8.8             | 81.0±7.1*^∞          | 99.4±6.4                  | 100.7±7.4                   |
| ССК см/с                        | 65.3±9.3              | 60.7±7.9             | 60.3±8.3             | 65.7±9.7                  | 67.5±8.5                    |
| PI                              | 0.7±0.08              | 0.9±0.1              | 0.9±0.1°             | 0.8±0.06                  | 0.9±0.09                    |
| Передняя мозговая артерия       |                       |                      |                      |                           |                             |
| ПСС см/с                        | 84.6±9.9              | 78.1±5.6             | 75.4±9.1             | 83.6±9.2                  | 86.7±8.3                    |
| ССК см/с                        | 56.8±9.7              | 53.2±8.7             | 52.0±9.5             | 53.3±9.3                  | 57.0±9.5                    |
| PI                              | 0.7±0.08              | 0.8±0.09             | 0.9±0.1°             | 0.9±0.1                   | 0.9±0.09                    |
| Задняя мозговая артерия         |                       |                      |                      |                           |                             |
| ПСС см/с                        | 65.8±10.7             | 60.5±5.6             | 59.0±5.8             | 62.5±5.0                  | 66.0±9.7                    |
| ССК см/с                        | 44.5±8.8              | 36.8±3.5             | 35.8±3.5*            | 37.7±2.8                  | 44.5±3.7                    |
| PI                              | 0.8±0.08              | 0.8±0.07             | 0.9±0.1              | 0.9±0.1                   | 0.8±0.1                     |

Примечание: \* –  $p < 0,05$  между основной группой с группой контроля; ^ –  $p < 0,05$  между основной группой и группой сравнения; ° –  $p < 0,05$  между 1 и 3 подгруппами.

Табл. 2

## Скорость кровотока по вене Розенталя

| Основная группа n=87 |                   |                   | Группа сравнения, n=20 | Контрольная группа, n=20 |
|----------------------|-------------------|-------------------|------------------------|--------------------------|
| 1 подгруппа, n=33    | 2 подгруппа, n=30 | 3 подгруппа, n=24 |                        |                          |
| 14.8±3.5             | 15.2±2.7          | 21.1±5.0*^        | 13.7±0.5               | 13.5±1.0                 |

Примечание: \* –  $p < 0,05$  между основной группой и группой контроля; ^ –  $p < 0,05$  между основной группой и группой сравнения.

Табл. 3

## Показатели церебральной гемодинамики до и после лечения.

| До лечения     |     | 1 подгруппа, n=33 |            | 2 подгруппа, n=30 |            | 3 подгруппа, n=24 |            |
|----------------|-----|-------------------|------------|-------------------|------------|-------------------|------------|
|                |     | После лечения     | До лечения | После лечения     | До лечения | После лечения     | До лечения |
| ПСС см/с       | ВСА | 69.4±8.2          | 72.3±8.0   | 65.3±7.3          | 71.0±1.8*  | 62.0±7.1          | 66.0±3.1   |
|                | СМА | 101.0±14.3        | 98.1±13.6  | 84.9±8.8          | 90.0±5.0   | 81.0±12.1         | 90.0±10.0  |
| Вена Розенталя | ПА  | 49.0±10.6         | 52.2±13.6  | 44.6±10.9         | 44.4±10.0  | 32.0±7.1          | 34.5±9.6   |
|                | СМА | 14.8±3.5          | 14.4±2.0   | 15.2±2.7          | 12.6±1.1*  | 21.1±5.0          | 17.0±1.7*  |
| PI             | СМА | 0.7±0.08          | 0.7±0.07   | 0.9±0.1           | 0.8±0.1    | 0.9±0.1           | 0.8±0.1    |
|                | ПА  | 0.7±0.1           | 0.8±0.1    | 0.8±0.1           | 0.7±0.06   | 0.9±0.07          | 0.7±0.09*  |

Примечание: \* –  $p < 0,05$  до и после лечения.

Группы не отличались по полу, возрасту, средним цифрам АД.

## Результаты и их обсуждение

Полученные результаты доплерографического обследования свидетельствуют о том, что у пациентов с ХОБЛ I, II и III степенями тяжести по сравнению с пациентами, страдающими ДЭ I стадии, и контрольной группой, наблюдались достоверные изменения ряда показателей.

При исследовании церебральных артерий имели место достоверные изменения ряда показателей. Характеристика сосудов головного мозга отражена в таблице 1.

Анализ результатов исследования продемонстрировал, что по мере развития ХОБЛ отмечается нарастание гемодинамических нарушений. По ряду показателей ультразвуковой доплерографии выявлено статистически значимое отличие между группами. Имеет место достоверное снижение скорости кровотока по внутренней сонной, позвоноч-

ной, средней мозговой, задней мозговой артериям при прогрессировании стадии ХОБЛ по сравнению с группой контроля и группой сравнения.

Таким образом, для больных с энцефалопатией на фоне ХОБЛ характерны следующие изменения показателей гемодинамики: при снижении скорости кровотока происходит увеличение индексов, характеризующих сопротивление сосудистой стенки (по мере нарастания клиники энцефалопатии).

Оценка регуляции мозгового кровотока проводилась при помощи гиперкапнической пробы. В основе пробы лежит произвольная задержка дыхания, что приводит к увеличению содержания углекислого газа в плазме крови. Это приводит к раздражению рецепторов синокаротидной зоны и гладкомышечных элементов сосудистой стенки, результатом чего является расширение терминальных артерий и артериол, что сопровождается общим снижением периферического сопротивления и возрастанием кровотока в крупных интракраниальных артериях. При проведении гиперкапнической пробы линейная скорость кровотока в норме возрастает на 20-25%.

При проведении пробы в I подгруппе скоростные показатели возросли на 11%, во II подгруппе на 6%, в III подгруппе на 4,8%. Таким образом, при прогрессировании основного заболевания отмечается снижение цереброваскулярного резерва.

Состояние венозного кровотока представлено в таблице 2. При исследовании скорости кровотока по вене Розенталя выявлены достоверно значимые изменения — скорость возрастала с усугублением ХОБЛ. Известно, что повышение скорости венозного оттока по венам Розенталя свидетельствует о затруднении оттока из полости черепа в целом. Основной путь венозного оттока осуществляется через поверхностные вены, при затруднении кровотока по ним компенсаторно увеличивается кровоток по глубоким венам.

На фоне вышеперечисленных нарушений гемодинамики в составе комплексной терапии при лечении ХОБЛ был использован препарат диосмин, обладающий венотоническим, ангиопротекторным и противовоспалительным действием. Повышая тонус вен и уменьшая их растяжимость, он способствует редукции венозного застоя. Диосмин также усиливает резистентность капилляров, уменьшает их проницаемость, закономерно приводит к улучшению микроциркуляции, улучшает лимфатический дренаж. Также имеются данные, что препарат диосмин имеет доказательную базу по улучшению артериального кровотока [9].

Изменения церебральной гемодинамики на фоне приема диосмина отражены в таблице 3.

Как следует из таблицы 3, после лечения препаратом диосмин у больных отмечалась статистически значимая динамика показателей доплерографии в виде улучшения кровотока во всех сосудистых бассейнах, преимущественно в каротидном, показателей нарушенного венозного оттока, снижения по-

вышенного индекса пульсации.

Таким образом, на фоне наличия у больного ХОБЛ имеет место развитие гемодинамических нарушений. Из полученных данных видно, что выраженность гемодинамических нарушений головного мозга напрямую зависит от выраженности ХОБЛ, при этом изменения характерны как для артериального, так и для венозного русла. На фоне применения препарата диосмин в составе комплексной терапии при лечении энцефалопатии наблюдается улучшение гемодинамики — повышается скорость кровотока в каротидном и вертебро-базиллярном бассейнах, снижение скорости в вене Розенталя, что доказывает возможность его применения в составе терапии при лечении энцефалопатии на фоне ХОБЛ.

## Выводы

Таким образом, результаты исследования позволяют сделать вывод, что при прогрессировании основного заболевания нарастает выраженность как неврологической симптоматики, так и ухудшение показателей церебральной гемодинамики, а именно скорости кровотока по вене Розенталя, что свидетельствует о затруднении венозного кровотока. Наличие нарушений венозного кровообращения дает основания для назначения препарата диосмин на этапе санаторно-курортного лечения, что достоверно улучшает показатели венозного кровотока. В результате происходит положительное влияние на церебральную гемодинамику в целом.

## Литература

1. Булдакова, И.А. Изменения артериального сосудистого русла при хронической обструктивной болезни легких / И.А. Булдакова, А.А. Григоренко // Дальневосточный медицинский журнал. — 2011. — № 4. — С. 115-118.
2. Гельцер, Б.П. Артериальная ригидность и хроническая обструктивная болезнь легких: патофизиологические взаимосвязи и клиническое значение / Б.П. Гельцер, Т.А. Бродская, В.А. Неворова // Тер. архив. — 2008. — № 11. — С. 89-94.
3. Диагностическое значение биомаркеров системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких / А.В. Будневский [и др.] // Клиническая медицина. — 2014. — № 9. — С. 16-21.
4. Иванов, А.Ю. Особенности венозного оттока от головного мозга / А.Ю. Иванов, В.С. Панунцев, А.Н. Кондратьев // Неврологический вестник им. В.М. Бехтерева. — 2010. — Т.42, № 2. — С. 5-10.
5. К вопросу о системных проявлениях хронической обструктивной болезни легких / Г.Г. Прозорова [и др.] // Молодой ученый. — 2015. — № 13. — С. 308-310.
6. Кароли, Н.А. Современные подходы к лечению артериальной гипертензии у больных ХОБЛ (обзор литературы) / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Болезни органов дыхания. Приложение к журн. Consilium Medicum. — 2013. — № 1. — С. 53-59.
7. Макарова, М.А. Значение определения жесткости сосудистой стенки у больных хронической обструктивной болезнью легких / М.А. Макарова, С.Н. Авдеев, А.Г. Чучалин // Пульмонология и аллергология. — 2012. — № 3. — С. 62-64.
8. Манвелов, А.С. Венозная недостаточность мозгового кровообращения / А.С. Манвелов, А.В. Кадыков // Атмосфера. Нервные болезни. — 2007. — № 2. — С. 18-21.
9. Мищенко, Т.С. Терапевтические возможности коррекции венозных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии / Т.С. Мищенко, П.В. Здененко // Международный неврологический журнал. — 2013. — № 2. — С. 141-146.
10. Овчаренко, С.П. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующая сердечно-сосудистая патология / С.П. Овчаренко // Подходы к ведению больных. Болезни органов дыхания. — 2015. — № 1. — С. 10-13.

11. Одинак, М.М. Когнитивные нарушения и церебральная гемодинамика при хронической обструктивной болезни легких / М.М. Одинак // Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2011. — Т. 35, № 3. — С. 8-13.
12. Орлов, М.А. Роль реабилитации в комплексном лечении хронической обструктивной болезни легких / М.А. Орлов // РМЖ. — 2015. — № 18. — С. 1080-1082.
13. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких / А.Г. Чучалин [и др.] // Русск. мед. журн. — 2014. — Т. 22, № 5. — С. 331-346.

# Кардиогенные инсульты: причины, механизмы развития, особенности течения

Е.А. Савчук, И.В. Шевченко, О.М. Савчук

## Cardiogenic insults: causes, mechanisms of development, peculiarities of the current

E.A. Savchuk, I.V. Shevchenko, O.M. Savchuk.

*Кафедра нервных болезней и нейрохирургии (зав. кафедрой – проф. Л.Л. Корсунская) Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»*

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, кардиоэмболический подтип, инфаркт миокарда, сахарный диабет, диагностика

### Резюме

#### Кардиогенные инсульты: причины, механизмы развития, особенности течения

*Е.А. Савчук, И.В. Шевченко, О.М. Савчук*

Высокую долю в структуре заболеваемости, первичной инвалидности и смертности населения в России занимают болезни системы кровообращения и цереброваскулярные заболевания. Масштабность проблемы дала повод к формированию нового направления развития неврологии – кардионеврологии, которая изучает взаимосвязь кардиальной и церебральной патологии. Кардиогенные факторы играют важную роль в этиологии и патогенезе острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Около 20-25% ишемических инсультов развиваются вследствие кардиальной патологии, а также в большинстве случаев криптогенных и гемодинамических инсультов не исключается роль патологии сердца. Гетерогенность эмболического субстрата является особенностью кардиоэмболических инсультов (КЭИ), что объясняет частичную неэффективность антитромботической терапии в его профилактике.

Нередко на фоне наличия у пациента инсульта, может возникнуть острый коронарный синдром (ОКС). Это обусловлено схожими факторами риска данных заболеваний, а также воспалением в зоне сосудистого повреждения сосудистой стенки. Наличие нестабильной атеросклеротической бляшки в одном артериальном бассейне посредством медиаторов воспаления может активировать внутрисосудистое воспаление эндотелия других бассейнов.

При сахарном диабете вероятность развития инфаркта миокарда и ишемического инсульта увеличивается вследствие наличия автономной нейропатии, микроангиопатии, диабетической кардиомиопатии.

Наличие у одного больного ишемического инсульта (ИИ) и ОКС взаимноотягощает течение обоих заболеваний, ухудшает прогноз, удлиняет срок пребывания в стационаре, ограничивает возможности проведения реабилитационных мероприятий. Представлен клинический случай развития

---

*Савчук Елена Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Медицинской академии имени С.И.Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И.Вернадского». Контактная информация: elena\_savchuk12@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И.Георгиевского.*

*Шевченко Инна Валериевна, врач-невролог ГБУЗ РК «Симферопольская клиническая больница». Контактная информация: intern\_1993@mail.ru, 295043, Республика Крым, г. Симферополь, ул. Киевская, 142, ГБУЗ РК «Симферопольская клиническая больница».*

*Савчук Олег Михайлович, заведующий отделением терапии клинического медицинского многопрофильного центра Святителя Луки. Контактная информация: ot0402@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7.*

острого инфаркта миокарда (ОИМ) у больной с ИИ в бассейне левой среднечерепной артерии (СМА) с наличием факторов риска сахарного диабета (СД), артериальной гипертензии (АГ). На 7-е сутки пребывания в стационаре на фоне развития гипотензии, изменения уровня сознания у пациентки при ЭКГ исследовании выявлен заднебоковой инфаркт миокарда с зубцом Q.

Наличие у пациента ИИ и ИМ одновременно требует незамедлительной диагностики, а также определение совместной тактики ведения данной категории больных врачами неврологами и кардиологами, разработки методов вторичной профилактики.

Ключевые слова: ишемический инсульт, кардиоэмболический подтип, инфаркт миокарда, сахарный диабет, диагностика.

## Abstract

### Cardiogenic insults: causes, mechanisms of development, peculiarities of the current.

*E.A. Savchuk, I.V. Shevchenko, O.M. Savchuk.*

A high proportion in the structure of morbidity, primary disability and mortality in Russia is occupied by diseases of the circulatory system and cerebrovascular diseases. The scale of the problem gave rise to the formation of a new direction in the development of neurology-cardioneurology, which studies the relationship between cardiac and cerebral pathology. Cardiogenic factors play an important role in the etiology and pathogenesis of a stroke. About 20-25% of ischemic strokes develop due to cardiac pathology, and in most cases of cryptogenic and hemodynamic strokes, the role of heart pathology is not excluded. The heterogeneity of the embolic substrate is a feature of cardioembolic stroke (CES), which explains the partial inefficiency of antithrombotic therapy in its prevention.

Often, in the presence of a patient having a stroke, acute coronary syndrome (ACS) may occur. This is due to similar risk factors for these diseases, as well as inflammation in the area of vascular damage to the vascular wall. The presence of an unstable atherosclerotic plaque in one arterial basin by mediators of inflammation can activate intravascular inflammation of the endothelium of other basins.

In diabetes, the likelihood of developing myocardial infarction and ischemic stroke increases due to the presence of autonomic neuropathy, microangiopathy, diabetic cardiomyopathy.

The presence of ischemic stroke (IS) and ACS in one patient mutually burdens the course of both diseases, worsens the prognosis, lengthens the stay in the hospital, and limits the possibilities for carrying out rehabilitation measures. A clinical case of development of acute myocardium infarction (AMI) in a patient with IS in the basin of the left middle cerebral artery (MCA) with the presence of risk factors for diabetes, arterial hypertension (AH) is presented. On the 7th day of stay in the hospital against the backdrop of development of hypotension, changes in the level of consciousness in the patient with ECG research, posterolateral myocardial infarction with a Q tooth was revealed.

The presence of IS and IM at the same time requires immediate diagnosis, as well as the definition of joint tactics for conducting this category of patients with neurologists and cardiologists, development of methods for secondary prevention.

Keywords: ischemic stroke, cardioembolic subtype, myocardial infarction, diabetes mellitus, diagnosis.

Одной из важнейших медико-социальных проблем в Российской Федерации (РФ) являются болезни системы кровообращения (БСК) и цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ). Это обусловлено их высокой долей в структуре заболеваемости, первичной инвалидности и смертности населения. Смертность от БСК в России составляет 55,4% среди всех причин смерти и является одной из самых высоких в мире. При этом на долю ишемической болезни сердца (ИБС) и ЦВЗ приходится 83,9% всех смертельных исходов, связанных с БСК [1, 7]. Ежегодно отмечается рост заболеваемости инсультом; так, в 2016 году зарегистрировано до 16 млн. случаев в мире и 450 тыс. случаев в России.

Также в РФ ИБС является самой частой причиной обращаемости взрослых в медицинские учреждения среди всех сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – 28% случаев. В значительной степени сердечно-сосудистая смертность обусловлена ИБС. Так в 2011 г. в РФ было зарегистрировано 7 млн. 411 тыс. случаев ИБС. В том же году диагноз ИБС как причина смерти был указан в 568 тыс. случаях [2].

Согласно классификации болезней МКБ-10, ЦВЗ относятся не к рубрике заболевания нервной системы, а к рубрике болезни системы кровообращения. Это объясняется тесной этиопатогенетической связью кардиальной и цереброваскулярной патологии, а именно, общностью факторов риска: наследствен-

ность, отягощенная по сердечно-сосудистым заболеваниям; возраст (старше 55 лет для мужчин, старше 65 лет для женщин); пол (чаще мужской); наличие артериальной гипертензии; ожирение. Наличие заболеваний сердца является причиной развития кардиocereбральной патологии в виде транзиторной ишемической атаки (ТИА) и инсультов. В то же время, наличие поражения ЦНС, особенно в стволе головного мозга, приводит к развитию цереброкардиального синдрома (ЦКС).

Масштабность проблемы дала повод к формированию нового направления развития неврологии – кардионеврологии, которая изучает взаимосвязь кардиальной и церебральной патологии.

При заболеваниях, поражающих сердце, возможны различные варианты вовлечения центральной нервной системы: кардиocereбральный синдром (КЦС), ТИА, кардиоэмболический (КЭИ) и гемодинамический (ГИ) инсульты.

КЦС – это комплекс нарушений функций головного мозга различной степени выраженности, характеризующийся появлением неврологической или общемозговой симптоматики, которая развивается в результате острой или хронической гипоперфузии головного мозга на фоне заболеваний сердца (аритмий, острого коронарного синдрома (ОКС) и др.). [17].

Очаговые церебральные симптомы диагностируются у 10% больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ), а общемозговые (головная боль, головокружение, нарушение сознания и др.) – более чем у 30% пациентов [3]. Основными проявлениями КЦС являются головокружение, неустойчивость при ходьбе, потемнение в глазах, слабость в конечностях, психические расстройства в виде возбуждения с двигательным беспокойством, нарушения сознания, очаговые симптомы (парезы, афазия, гемианопсия, эпилептические приступы). У пациентов пожилого и старческого возраста неврологические симптомы имеют стойкий характер в связи с выраженным атеросклерозом мозговых сосудов [4].

Кардиогенные факторы играют важную роль в этиологии и патогенезе ОНМК. Около 20-25% ИИ развиваются вследствие кардиальной патологии – т.н. кардиоэмболические инсульты (КЭИ). Также предполагается, что в большинстве случаев криптогенных инсультов не исключается роль эмболии кардиогенного генеза [6, 22].

При заболеваниях сердца возможны два основных механизма развития ишемических кардиогенных инсультов: 1) эмболия – окклюзия сосуда головного мозга тромбами из полостей сердца; 2) гемодинамические нарушения – гипоперфузия головного мозга вследствие колебаний АД, приводящих к редукции мозгового кровотока на фоне патологически измененных сосудов головного мозга (ГМ).

Гетерогенность эмболического субстрата является особенностью КЭИ, что объясняет частичную неэффективность антитромботической терапии в его профилактике. Известно более 20 кардиальных

источников церебральных эмболий: фибриново-эритроцитарные тромбы, тромбоцитарные агрегаты, частицы опухолей, миксоматозные элементы, кальцификаты и атероматозные частицы, отрывки клапанных вегетаций при инфекционном эндокардите [5].

Все источники кардиогенных эмболий условно можно разделить на три группы: 1) патологически измененные камеры сердца; 2) патологически измененные клапаны сердца; 3) парадоксальные кардиоэмболии.

К заболеваниям, сопровождающимся изменением камер сердца, можно отнести мерцательную аритмию (МА), инфаркт миокарда (ИМ), кардиомиопатию (КМП), синдром слабости синусового узла (СССУ), миксому (МС) и другие опухоли сердца. Все эти заболевания могут стать причиной формирования участков фокальной или глобальной акинезии миокарда, что ведет к развитию стаза крови в полостях сердца, активации системы свертывания с образованием красного фибринового тромба [25].

Основной причиной 50% всех КЭИ является МА. Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее частых нарушений ритма сердца в практике врача. Частота ФП неуклонно прогрессирует с возрастом и у пациентов старших возрастных групп достигает 25% случаев наблюдений [8]. Риск развития КЭИ у пациентов с ФП составляет 0,5-12% в год, с возрастом риск развития КЭИ увеличивается. У больных с ФП, у которых в анамнезе имеются ТИА, инсульты, риск повторной тромбоэмболической катастрофы повышается в 2,5 раза [21, 23, 24]. Риск развития кардиоэмболических осложнений требует оценки больного по шкалам CHA2DS2VASc и HAS-BLED.

ОИМ является причиной КЭИ у 2,5-3% больных. В остром периоде ОИМ инсульт может возникнуть вследствие падения общей гемодинамики, нарушений сердечного ритма, тромбоэмболических осложнений. В отдаленном периоде у 5% больных ОИМ причиной КЭИ могут стать постинфарктный кардиосклероз, постинфарктная аневризма. При аутопсии пристеночные и полостные тромбы выделены у 25% больных с постинфарктным кардиосклерозом, не получавших антикоагулянтную терапию.

Кардиомиопатии – это заболевания миокарда неизвестной этиологии, основными признаками которых являются кардиомегалия и сердечная недостаточность по типу застоя в верхней полой и воротной вене. Выделяют дилатационную (ДКМП), гипертрофическую (ГКМП) и рестриктивную (РКМП) кардиомиопатии. Эти заболевания могут послужить причиной нарушения мозгового кровообращения вследствие падения общей гемодинамики из-за снижения сократительной способности миокарда, а также развития тромбоэмболических осложнений.

Миксома сердца – наиболее часто встречающаяся доброкачественная опухоль сердца. Распространенность МС составляет приблизительно 75 случаев на один миллион аутопсий [9]. По дан-

ным ВОЗ, 85–90% МС локализуются в проекции fossa ovalis, чаще в левом предсердии (89,3%) [10, 11], очень редко – на клапанах и сухожильных нитях. При наследственных формах МС возможно другое расположение опухоли [9, 11]. Основными проявлениями МС являются симптомы хронической и острой СН, стенокардия, отек легких, гепатомегалия, асцит, острое легочное сердце [9, 12], аритмии (ФП, блокада ножек пучка Гиса). Кардиоэмболические осложнения возникают у 14–39% пациентов и чаще всего проявляются эмболией сосудов головного мозга, а также формированием аневризм церебральных сосудов и миксоматозных метастазов [10, 12].

К заболеваниям, приводящим к изменениям клапанов сердца, можно отнести врожденные и приобретенные пороки клапанов, пролапс митрального клапана, инфекционный эндокардит (ИЭ). Патогенез КЭИ в этом случае связан с активацией тромбоцитов при прохождении крови через деформированные клапаны и формированием белого фибринового тромба. При ИЭ причиной КЭИ является эмболия фрагментами клапанных вегетаций. При протезировании клапанов имеет место эмболия пузырьками газа, образующимися при открытии и закрытии створок клапанов. Риск развития инсульта у больных с протезированными митральными клапанами составляет – 4% в год, аортальными – 2% в год, биопротезами – 1% в год.

Источником парадоксальных эмболий могут служить врожденные пороки сердца, такие как дефект межпредсердной и межжелудочковой перегородок, открытое овальное окно (ООО). В этом случае происходит сброс крови из правых отделов сердца в левые. С током крови венозные тромбы попадают в левый желудочек, аорту, каротидный бассейн и приводят к развитию КЭИ. ООО ассоциировано с повышенным риском цереброваскулярного события, особенно среди молодых пациентов с впервые выявленным криптогенным инсультом [13]. Частота ООО среди лиц с криптогенным инсультом младше 55 лет составляет 17%, у лиц старше 55 лет – 37% [14].

## Особенности клиники КЭИ

В 80–90% случаев КЭИ развивается в бассейне средней мозговой артерии. Реже возникают небольшие субкортикальные инфаркты в зоне васкуляризации глубоких пенетрирующих артерий, по клинике напоминающие лакунарные инфаркты, либо протекающие бессимптомно («немые инфаркты») [15]. Для КЭИ характерно внезапное появление максимальных по выраженности неврологических симптомов с последующим быстрым регрессом у бодрствующего пациента, особенно после физической нагрузки. Часто в дебюте наблюдаются угнетение сознания, судорожный синдром вследствие окклюзии корковых ветвей СМА. Как правило, пациенты с КЭИ в анамнезе имеют ранее перенесенные ТИА, ИИ, ТЭЛА, эмболии в различных сосудистых бас-

сейнах. Особенностью КЭИ является склонность к рецидивам и геморрагической трансформации. 30–50% случаев КЭИ сопровождаются геморрагическим пропитыванием [16].

Патология сердца также может стать причиной ишемического инсульта (ИИ) гемодинамического подтипа, которые составляют 8–10% всех ИИ. Они возникают при резком падении артериального давления при условии грубого стенозирующего поражения или аномалий магистральных артерий головного мозга. Как правило, это приводит к развитию ишемии в наиболее дистальных зонах (зонах смежного кровообращения), на стыке границ бассейнов средней и передней мозговой артерии (ПМА) или средней и задней мозговой артерии (ЗМА), где возможности коллатеральной компенсации ограничены. Начало заболевания обычно внезапное или ступенеобразное как у активно действующего пациента, так и у находящегося в покое, на фоне снижения АД, как физиологического (сон, прием пищи, прием горячей ванны), так и патологического (ортостатическая гипотензия, ишемия миокарда, гиповолемия, аритмии, в т.ч. ФП, СССУ) генеза [19].

Нередко на фоне наличия у пациента инсульта, может возникнуть ОКС. Это обусловлено общими факторами риска данных заболеваний, ведущими из которых являются: атеросклероз, артериальная гипертензия, наличие сахарного диабета (СД). При СД вероятность развития ИМ и ИИ увеличивается вследствие наличия автономной нейропатии, микроангиопатии, диабетической кардиомиопатии [17, 18, 20].

Общим фактором развития острой сосудистой патологии является воспаление в зоне сосудистого повреждения у больных с атеросклерозом. Наличие нестабильной атеросклеротической бляшки в одном артериальном бассейне посредством медиаторов воспаления может активировать внутрисосудистое воспаление эндотелия других бассейнов [17].

Как правило, у пациентов с ИИ зачастую развивается безболевая форма ОИМ, без присущих ему симптомов (одышки, боли, возбуждения, страха смерти), что связано с повышением порога болевой чувствительности, нарушением проведения болевых импульсов и индивидуальными особенностями восприятия боли [17]. Иногда единственным признаком ОИМ у больных с ОНМК может быть гипотензия, углубление нарушения сознания [26]. При ишемическом поражении в вертебро-базилярном бассейне (ВББ) ОИМ может начинаться с острого развития внутрижелудочковой или атриовентрикулярной блокады.

Сердечные тропонины являются высокочувствительными и высокоспецифичными маркерами миокардиального повреждения у пациентов с ИМ. Однако, необходимо отметить, что уровень тропонинов повышается у каждого пятого больного с острой церебральной ишемией, что вызывает трудности в диагностике основного заболевания.

В случае сочетания патологии сердца и головно-

го мозга ЭКГ является основным методом диагностики ОИМ. Однако у 68,5% больных в острейшем периоде ишемического инсульта выявляются изменения на ЭКГ, причиной которых является избыточные адренергические воздействия на сердце как крайнее выражение «острой нейрогенной дистрофии миокарда». В отличие от ИМ, при инсультах отсутствуют и изменения комплексов QRS, и куполообразный подъем сегмента S-T, и изменения на ЭКГ в динамике. При благоприятном течении инсульта к 3-5 дню происходит восстановление нормальной формы и полярности зубцов [17].

## Цель исследования

Целью данного исследования является описание особенностей проявления, течения, диагностики ИИ в сочетании с ИМ с целью раннего выявления и своевременного лечения.

## Клинический случай

Пациентка М., 66 лет, поступила в БРИТ НОБОНМК ГКБ №7 17.03.18 с диагнозом повторный ишемический инсульт (13.03.18) в бассейне левой средней мозговой артерии.

### Жалобы

Жалоб не предъявляла ввиду речевых нарушений.

Анамнез жизни. В 2016 г перенесла недифференцированный инсульт в левом полушарии головного мозга в виде правостороннего выраженного гемипареза и моторной афазии. В результате проведенной терапии и реабилитации, в течение года постепенно нарастающая сила в правых конечностях, восстановилась речь. Страдает артериальной гипертензией несколько лет, отмечает периодические подъемы АД до 180/100 мм рт. ст., гипотензивные препараты не принимает. Также страдает сахарным диабетом 2-го типа около 10 лет, гипогликемические препараты не принимает.

### Неврологический статус

В неврологическом статусе при поступлении: больная в сознании, выраженная моторная афазия, элементы сенсорной афазии, асимметрия оскала справа, легкая девиация языка вправо, правосторонний выраженный гемипарез (снижение силы мышц правых конечностей до 2 б.), сухожильные рефлексы D>S, симптом Бабинского справа. Достоверно чувствительность проверить не представляется возможным вследствие моторной афазии и элементов сенсорной афазии. Оценка по шкале NIHSS 10 б.

При общеклиническом обследовании выявлены повышенный уровень креатинина (112 мкмоль/л), мочевины (21,5 ммоль/л), холестерина (6,2 ммоль/л), ЛПНП (3,2 ммоль/л). Глюкоза крови 5,5 ммоль/л. Гликозилированный гемоглобин 6,7%. АлАТ 11,1 ЕД/л, АсАТ 12,6 ЕД/л.

На КТ головного мозга от 17.03.18 признаки ОНМК по ишемическому типу в корковых ветвях левой СМА, последствия перенесенного нарушения мозгового кровообращения в бассейне корковых пограничных артерий слева. Кистозные изменения в левой гемисфере мозжечка. Умеренные атрофические изменения вещества ГМ. Признаки церебрального атеросклероза.

Ультразвуковая доплерография магистральных артерий головы (УЗДГ МАГ): утолщение комплекса интима-медиа до 1,1-1,2 мм в общей сонной артерии (ОСА) с 2-х сторон, признаки атеросклероза брахиоцефальной артерии (БЦА). Венозный отток из черепа снижен с обеих сторон.

Состояние пациентки было стабильным, отмечался регресс элементов сенсорной афазии и выраженности моторной афазии, больная стала произносить отдельные слова, нарастающая сила в правых конечностях до 3 баллов. Состояние больной ухудшилось 23.03.18, когда на фоне снижения АД до 90/60 мм рт. ст. больная стала вялая, сонливая, жалоб не предъявляла. Проведенное ЭКГ показало – ритм синусовый, ЭОС отклонена влево, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. Заднебоковой инфаркт миокарда с зубцом Q. Проведена ЭХО КГ – зарегистрировано диффузное снижение глобальной сократительной способности миокарда (ФВ 48%). Выявлены участки нарушения локальной сократимости миокарда ЛЖ: гипокинезия базального и среднего нижних сегментов (вероятно, постинфарктный кардиосклероз (ПИКС)). Осмотрена зав. инфарктным отделением, установлен диагноз ИБС: нижний инфаркт миокарда с зубцом Q в подострой стадии.

В связи с верификацией ОКС с падением гемодинамики и завершением острейшего периода повторного ишемического инсульта от 17.03.18, больная переводится для дальнейшего лечения в БИТ КОБИМ ПСО, где было назначено лечение: гепарин 5 тыс. ЕД 4 р/д п/к, эналаприл 2,5 мг 2 р/д, омега-3 20 мг 2 р/д, карведилол 6,25 мг 2 р/д, клопидогрель 75 мг 1 р/д, ацетилсалициловая кислота 75 мг 1 р/д, аторвастатин 40 мг 1 р/д.

При осмотре больной в динамике 30.03.18 – АД 140/70 мм рт.ст. Состояние пациентки стабильное. Жалоб не предъявляет. Критика к своему состоянию снижена. Сознание ясное. Сохраняются элементы моторной афазии, легко выраженный правосторонний гемипарез. Оценка по шкале NIHSS 7 баллов. Шкала Рэнкина 3 балла.

ЭКГ в динамике – ритм синусовый, изолированные предсердные экстрасистолы. ЭОС отклонена влево. Блокада передней ветви ЛНПГ. Заднебоковой инфаркт миокарда с зубцом Q в подострой стадии.

Больная выписана 05.04.18 под наблюдение невролога, кардиолога, эндокринолога по месту жительства с **диагнозом**: ИБС: заднебоковой инфаркт миокарда с зубцом Q от 23.03.18. СН 2 А ст. Сопутствующее заболевание: Повторный ишемический инсульт (13.03.18) в бассейне левой СМА.

Церебральный атеросклероз. Сахарный диабет 2 тип. Рекомендовано продолжить прием эналаприла, карведилола, аторвастатина, клопидогреля, аспирина, цитиколина, занятия с логопедом.

## Выводы

Сахарный диабет является частой причиной развития ИИ и ИМ.

Наличие у одного больного ИИ и ОКС взаимно отягощает течение обоих заболеваний, ухудшает прогноз, удлиняет срок пребывания в стационаре, ограничивает возможности проведения реабилитационных мероприятий.

Наличие у пациента ИИ и ИМ одновременно требует незамедлительной диагностики, а также определение совместной тактики ведения данной категории больных врачами неврологами и кардиологами, разработки методов вторичной профилактики.

## Литература

1. Ким П.В. Оценка диагностической значимости скрининговой методики выявления вероятности кардио- и цереброваскулярных заболеваний в амбулаторных условиях. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва, 2014 г. – 6 с.
2. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации по диагностике и лечению хронической ишемической болезни сердца. // М., 2013 г. – 69 с.
3. Лиманкина И.Н. Цереброкardiaльный синдром // Вестник аритмологии. – 2009 г. – № 58. – С. 26–34.
4. Кузнецов А. Н., Ерофеев А. А., Хубулава Г. Г., Лунев А. В., Арсенова Н. А. Периперационная эмболизация при операциях на брахиоцефальных артериях // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2003. – № 9. – С. 205–206.
5. Фонакин А.В. Современная концепция кардионеврологии // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2015 г. – Т.1, № 3. – С. 45–48.
6. Шамалов Н.А., Кустова М.А. Криптогенный инсульт // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – С. 42–49.
7. Скворцова В.П., Евзельман М.А. Ишемический инсульт // Орел: Медиа Сфера, 2006. – 296 с.
8. Крючкова О.Н., Цикова Е.А., Турна Э.Ю., Аутай Ю.А., Костюкова Е.А. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий: современное состояние проблемы. // Крымский терапевтический журнал. – 2017. – № 2. – С. 24–27.
9. Абдуева Ф.М., Гарбар М.О., Усань Н.Ю., Шенгун А.Н., Бояришин С.В., Гладченко А.Р. Миксома сердца: обзор литературы и клинические случаи. Украинский кардиологический журнал // 2013. – № 1. – С. 116–123.
10. Sheppard M.N., Mubaddin R. Tumors of the heart // Future Cardiology. – 2010. – Vol. 6(2). – P. 181–193.
11. Руденко Е.В., Захарова В.П., Морфология и гистогенез миксом сердца // Онкология. – 2001. – № 1. – С. 19–22.
12. Lee V., Connolly H., Brown R. Central nervous system manifestations of cardiac myxoma // Arch. Neurol. – 2007. – Vol. 64 (8). – P. 1115–1120.
13. Фазлиахметова А.Г., Мамедов Х.И. Открытое овальное окно и криптогенный инсульт // Практическая медицина. – 2011. – № 7 (55). – P. 32–34.
14. Mattle H.P., Meier B., Nedelchen K. Prevention of stroke in patients with patent foramen ovale // Journal of Stroke. – 2010. – Vol. 5. – P. 92–102.
15. Дамулин П.В., Андреев Д.А., Салтагарова З.К. Кардиоэмболический инсульт // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – № 1. – С. 80–86.
16. Ferro J.M. Brain embolism. Answers to practical questions // Journal of Neurology. – 2003. – № 250 (2). – С. 139–147.
17. Чичкова М.А., Козлова О.С., Орлов Ф.В. Особенности сочетания инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения // Астраханский медицинский журнал. – 2016. – С. 55–61.
18. Чичкова М.А., Козлова О.С., Аджигитов А.Ю., Чичков А.М. Клинические предикторы развития острого ишемического инсульта у

больных с острым инфарктом миокарда // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5. – С. 5–11

19. Данилов В.П., Хасанова А.Р. Инсульт: современные подходы диагностики, лечения и профилактики // Методические рекомендации. Москва, 2014 г.

20. Цветков В.А., Чернуха С.Н., Вильцанок П.А., Куница В.Н. Факторы риска развития диабетической автономной нейропатии сердца у больных сахарным диабетом 2-го типа // Крымский терапевтический журнал. – 2015. – № 4. – С. 76–79.

21. O'Donnell M.J. et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. 10 Jul 2010 г. // Lancet, V. 376 (9735), P. 112–123.

22. Гусев Е.П., Мартынов М.Ю., Камчатнов П.Р., Ясаманова А.Н., Щукин П.А., Колесникова Т.П. Церебральный инсульт // CONSILIUM MEDICUM. – 2014. – Т.16. – С. 13–17.

23. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha, et al. // Eur Heart J. – 2016. – V. 37. – P. 2893–2962.

24. Connolly S.J., Ezekowitz M. D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation // The New England journal of medicine. 2009. – V. 361. – P. 1139–1151.

25. Кузнецов А.Н., Виноградов О.П., Рыбалко Н.В. Современные подходы к антикоагулянтной терапии у больных с кардиоэмболическим инсультом // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. – Спецвыпуск 2. – С. 8–39.

26. Герасимова Ю.А. Клинико-функциональная характеристика ишемического инсульта в сочетании с инфарктом миокарда. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Иваново, 2015 г.

# Оценка степени экспрессии $\alpha$ -эстрогеновых рецепторов и пролиферативной активности эндометрия при различных схемах заместительной гормональной терапии в криопотоколах у пациенток с многократными неудачными имплантациями

А.Н. Сулима<sup>1</sup>, А.Н. Рыбалка<sup>1</sup>, В.В. Вороная<sup>1</sup>, А.А. Давыдова<sup>2</sup>, Д.А. Беглицэ<sup>1</sup>

## Evaluation of $\alpha$ -estrogenic receptors' expression degree and proliferative endometrial activity in different schemes of hormonal replacement therapy in cryoprotocols at patients with multiple implantation failure

A.N. Sulima, A.N. Rybalka, V.V. Voronaya, A.A. Davydova, D.A. Beglitse

<sup>1</sup>Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПМКВК и ДПО,

<sup>2</sup>Кафедра патологической анатомии с секционным курсом, Медицинская академия им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», г. Симферополь

**Ключевые слова:** криопротокोल, многократные неудачи имплантации, рецептивность эндометрия, заместительная гормональная терапия, эстрадиол, иммуногистохимия

### Резюме

Оценка степени экспрессии  $\alpha$ -эстрогеновых рецепторов и пролиферативной активности эндометрия при различных схемах заместительной гормональной терапии в криопотоколах у пациенток с многократными неудачными имплантациями

А.Н. Сулима, А.Н. Рыбалка, В.В. Вороная, А.А. Давыдова, Д.А. Беглицэ

Введение. Состояние рецепторного аппарата эндометрия в условиях подготовки эндометрия на заместительной гормональной терапии (ЗГТ) в криопотоколах вспомогательных репродуктивных

**Сулима Анна Николаевна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПМКВК и ДПО Медицинской академии имени С. И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», 295017, г. Симферополь, ул. Воровского, 8, e-mail: gsulima@yandex.ru

**Рыбалка Анатолий Николаевич** – академик КАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФПМКВК и ДПО Медицинской академии имени С. И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», 295017, г. Симферополь, ул. Воровского, 8, e-mail: raa1939@yandex.ru

**Вороная Виктория Вячеславовна**, старший лаборант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПМКВК и ДПО Медицинской академии имени С. И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», 295051, г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7; viktoria.voronaya@yandex.ru

**Давыдова Александра Александровна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии с секционным курсом Медицинской академии имени С. И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», г. Симферополь, ул. Гагарина, 15, e-mail: akzag@mail.ru

**Беглицэ Дмитрий Анатольевич**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПМКВК и ДПО Медицинской академии имени С. И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», г. Симферополь, ул. Воровского, 8, e-mail: 9999@gmail.com

технологий (ВРТ), является отражением сложных и многофакторных процессов. Гормональные препараты оказывают существенное влияние на систему рецепторов, однако нарушения в рецепторном аппарате эндометрия, на фоне тех или иных приобретенных патологических состояний, могут привести к недостаточной его восприимчивости к экзогенному гормональному воздействию.

**Цель исследования.** Сравнить степени экспрессии  $\alpha$ -эстрогеновых рецепторов (ЭР) и пролиферативной активности эндометрия (Ki67) при различных его схемах подготовки на ЗГТ в криопотоколах.

**Материал и методы.** Были отобраны 100 пациенток с многократными неудачными имплантациями (МНИ) размороженного эмбриона (2 и более) в анамнезе, которые были разделены на 2 группы в зависимости от выбора ЗГТ при подготовке эндометрия к переносу размороженной бластоцисты. Для оценки степени экспрессии  $\alpha$ -ЭР и маркера пролиферативной активности эндометрия (Ki67) при различных схемах его подготовки на ЗГТ всем пациенткам проводилась пайпель-биопсия с 9 по 11 день ЗГТ с последующим иммуногистохимическим (ИГХ) исследованием материалов.

**Результаты.** При ИГХ исследовании  $\alpha$ -ЭР у пациенток 2-й группы отмечалась более выраженная экспрессия ( $207 \pm 0,2$ ), по сравнению с результатами, полученными для пациенток 1-й группы ( $123 \pm 0,4$ ) ( $t=63,10$ ,  $p<0,001$ ). Процент пролиферативно активных клеток в пайпель-биоптатах 1-й группы достоверно ниже как в железах ( $22,8 \pm 1,4\%$ ), так и в строме ( $7,7 \pm 0,5\%$ ), по сравнению со 2-й группой, у которых он составлял соответственно  $37,2 \pm 0,8\%$  и  $21,1 \pm 0,6\%$  ( $t=26,70$ ,  $p<0,001$ ;  $t=25,50$ ,  $p<0,001$ ).

**Выводы.** Выраженное влияние препарата 17  $\beta$ -эстрадиола на степень экспрессии  $\alpha$ -ЭР и пролиферативную активность клеток стромы и желез в эндометрии, по сравнению с препаратом эстрадиол валерата ( $p<0,001$ ), позволяет рекомендовать его к использованию в рамках ЗГТ с целью повышения результативности программ переноса размороженного эмбриона у пациенток с МНИ.

**Ключевые слова:** криопrotocol, многократные неудачи имплантации, рецептивность эндометрия, заместительная гормональная терапия, эстрадиол, иммуногистохимия.

## Abstract

### Evaluation of $\alpha$ -estrogenic receptors' expression degree and proliferative endometrial activity in different schemes of hormonal replacement therapy in cryoprotocols at patients with multiple implantation failure

*A.N. Sulima, A.N. Rybalka, V.V. Voronaya, A.A. Davydova, D.A. Beglitse*

**Introduction.** The state of the endometrial receptor apparatus is a reflection of complex and multifactorial processes under the conditions of endometrial preparation for hormone replacement therapy (HRT) in cryoprotocols. On the one hand, hormonal drugs have a significant effect on the receptor system; on the other hand, disturbances in the endometrium receptor apparatus may lead to an insufficient susceptibility to exogenous hormonal effects, in case of some acquired pathological conditions.

**The purpose of the study.** To compare the  $\alpha$ -estrogen receptors (ER) expression degree and the proliferative activity of the endometrium (Ki67) with various schemes of its preparation for HRT in cryoprotocols.

**Materials and methods.** 100 patients with multiple implantation failure (MIF) of the frozen-thawed embryo (2 or more) in the history were selected and divided into 2 groups, depending on the choice of HRT in the endometrium preparing for the transfer of frozen-thawed blastocysts. To assess of  $\alpha$ -ER expression degree and the marker of proliferative activity of the endometrium (Ki67) under various schemes of its preparation for HRT, all patients underwent a biopsy from 9 to 11 days of HRT followed by immunohistochemical (IHC) study of the materials.

**Results.** In IHC, the  $\alpha$ -ER test in patients of the 2nd group showed more pronounced expression ( $207 \pm 0.2$ ), compared with the results for patients of group 1 ( $123 \pm 0.4$ ). The percentage of proliferative active cells in group 1 is significantly lower both in the glands  $22.8 \pm 1.4\%$  and in the stroma  $7.7 \pm 0.5\%$  than in the biopsy specimens of the patients of group 2, in which he was  $37.2 \pm 0.8\%$  and  $21.1 \pm 0.6\%$ .

**Conclusions.** The pronounced effect of 17 $\beta$ -estradiol on the  $\alpha$ -ER expression degree and the proliferative activity of stromal and glandular cells in the endometrium, compared with the preparation of estradiol valerate ( $p<0.001$ ), allows it to be recommended for use in HRT in order to increase the effectiveness of programs for transferring frozen-thawed embryos in patients with MIF.

**Key words:** cryoprotocol, multiple implantation failure, endometrial receptivity, hormone replacement therapy, estradiol, immunohistochemistry

## Введение

Число пациенток с МНИ в протоколах переноса размороженного эмбриона, по разным данным, составляет 40-45% [1]. Большинство женщин данной группы отличает общность нарушений нейроэндокринной регуляции репродуктивной функции [2, 3], а также морфофункциональная неполноценность эндометрия [4], требующие коррекции и искусственного моделирования циклических изменений в эндометрии при подготовке к переносу размороженного эмбриона путем назначения ЗГТ [5]. В настоящее время в качестве эстрогенного компонента ЗГТ используется ряд препаратов эстрадиола [6], различных по своей биоидентичности натуральному эстрогену и метаболизму.

Ключевым фактором, определяющим результативность программ ВРТ в криопереносах селективно выбранной бластоцисты, является адекватная подготовка эндометрия [1, 2, 7, 8]. По данным литературы, контрольные гистероскопии с последующим выскабливанием полости матки и гистологическим исследованием показывают изменения в эндометрии в 24-62,0% случаях у пациенток, проходящих лечение методами ВРТ [9].

Состояние рецепторного аппарата эндометрия в условиях подготовки эндометрия на ЗГТ в криопотоколах ВРТ является отражением сложных и многофакторных процессов. С одной стороны, гормональные препараты оказывают существенное влияние на систему рецепторов. В то же время, с другой стороны, нарушения в рецепторном аппарате эндометрия, возникающие на фоне тех или иных приобретенных патологических состояний, могут привести к недостаточной его восприимчивости к экзогенному гормональному воздействию [10, 11]. Сведения о влиянии различных по химической структуре эстрогенов на экспрессию рецепторов эндометрия к эстрогену при различных его схемах подготовки на ЗГТ в криопотоколах противоречивы и фрагментарны.

Все вышеперечисленное указывает на актуальность проблемы повышения эффективности криопрограмм ВРТ, особенно у женщин с МНИ в анамнезе, и перспективность исследований в этой области.

## Материал и методы исследования

Для сравнения степени экспрессии рецепторов эндометрия к эстрогенам и пролиферативной активности эндометрия (Ki67) при различных его схемах подготовки на ЗГТ в криопотоколах нами были отобраны 100 пациенток с МНИ размороженного эмбриона (2 и более) в анамнезе. Критериями включения являлись:

- возраст от 24 до 45 лет;
- длительность бесплодия от 3 до 16 лет;
- отсутствие генетической патологии у женщины и партнера;
- подготовка эндометрия к переносу РЭ с использованием ЗГТ;

- перенос одного размороженного эмбриона на стадии бластоцисты, хорошего и отличного качества (3-5 BB, BA, AB, AA) согласно классификации Gardner D. K., Schoolcraft W. B. (1999).

В зависимости от выбора ЗГТ при подготовке эндометрия к переносу размороженной бластоцисты включенные в исследование женщины были разделены на 2, равные по численности, группы: в 1-ю группу вошли 50 пациенток, которые в рамках подготовки эндометрия к криопереносу получали пероральную форму эстрадиола валерата в дозе 4 мг со 2-го дня менструального цикла (МЦ); во 2-ю группу вошли 50 пациенток, которые в рамках подготовки эндометрия к криопереносу получали пероральную форму 17β-эстрадиола в дозе 4 мг со 2-го дня МЦ.

Для оценки степени экспрессии α-ЭР и маркера пролиферативной активности эндометрия (Ki67) при различных схемах его подготовки на ЗГТ всем пациенткам в обеих группах проводилась пайпель-биопсия в раннюю пролиферативную фазу цикла (с 9 по 11 день ЗГТ) с последующим иммуногистохимическим исследованием материалов.

ИГХ исследование проводилось по стандартной методике с использованием парафиновых блоков, реактивов компании DAKO и мышиных моноклональных антител к ЭР (клон 1D5 «DAKO», Дания, RTV), а также антител Ki-67 (клон MIB-1).

Для анализа результатов ИГХ реакций использовался количественный метод с подсчетом гистохимического индекса Histochemical score (H-score) [11] по формуле:  $HS = 1a + 2b + 3c$ , где  $a$  – % слабо окрашенных клеток,  $b$  – % умеренно окрашенных клеток,  $c$  – % сильно окрашенных клеток, 1, 2, 3 – интенсивность окрашивания, выраженная в баллах. Степень экспрессии эстрогенов оценивалась по результату H-score: 0-10 – отрицательная, 11 – 100 – низкая, 101 – 200 – умеренная, 201 и более – высокая.

Морфометрическое исследование включало измерение процента Ki-67 позитивных клеток при увеличении микроскопа 400 в железах и строме с помощью программы Software DP-SOFT и последующей статистической обработкой.

Фотографирование осуществляли цифровой камерой OLYMPUS C 5050Z, установленной на микроскопе OLYMPUS CX41.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью программ IBM SPSS 19.0 и Matlab 7. Для сравнения качественных дихотомических данных использовался критерий «Угловое преобразование Фишера» с поправкой Йейтса (Yates) [12].

## Результаты исследования

При ИГХ исследовании α-ЭР у пациенток 1-й группы, которым подготовка эндометрия осуществлялась пероральной формой эстрадиола валерата, отмечалась умеренно выраженная степень экспрессии, которая составляла  $123,6 \pm 0,69$  балла (Рис. 1).

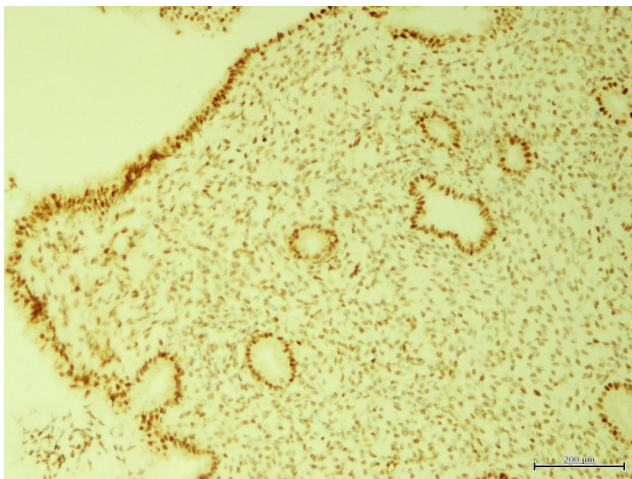


**Рис. 1. Умеренно выраженная экспрессия  $\alpha$ -ЭР в биоптате эндометрия у пациентки 1 группы. ИГХ. Увеличение 100 $\times$ .**

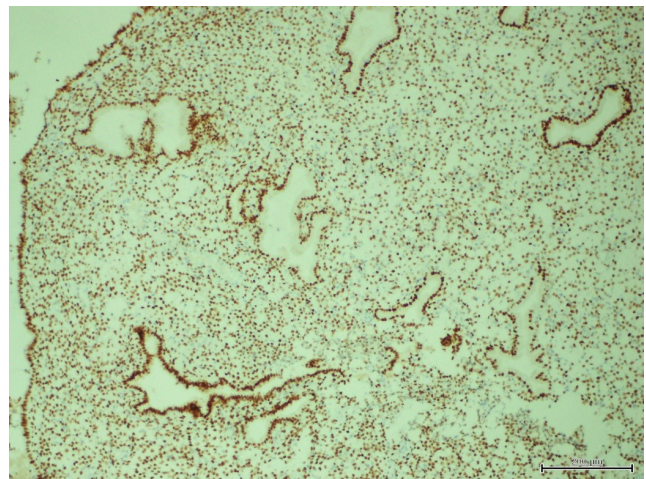


**Рис. 2. Выраженная экспрессия  $\alpha$ -ЭР в биоптате эндометрия у пациентки 2 группы. ИГХ. Увеличение 100 $\times$ .**

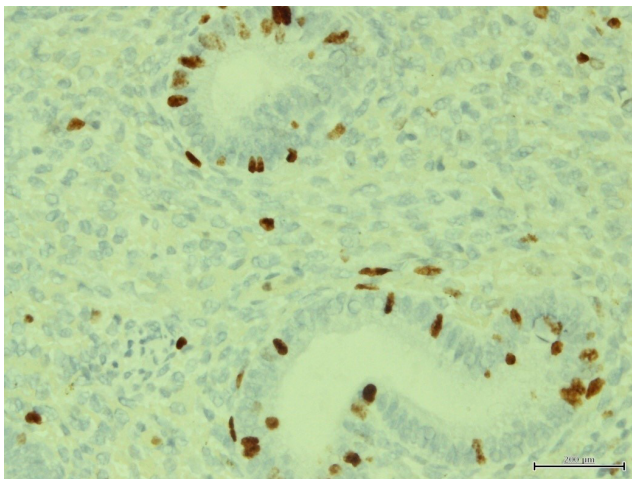


**Рис. 3. Слабо выраженная экспрессия Ki-67 в железах и единичные позитивно окрашенные клетки стромы в биоптате эндометрия у пациентки 1 группы. ИГХ. Увеличение 400 $\times$ .**

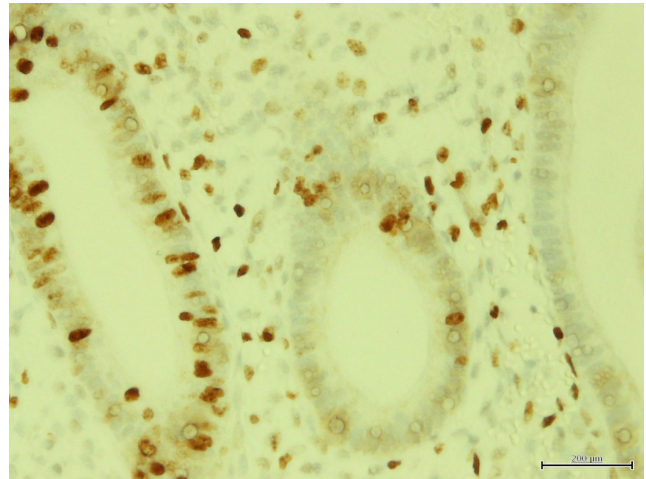


**Рис. 4. Умеренно выраженная экспрессия Ki-67 в эпителии желез и строме биоптата эндометрия у пациентки 2 группы. ИГХ. Увеличение 400 $\times$ .**

У пациенток 2-й группы, получавших в рамках ЗГТ пероральную форму 17 $\beta$ -эстрадиола, при ИГХ исследовании отмечалась выраженная экспрессия  $\alpha$ -ЭР, составлявшая  $207,2 \pm 1,13$  балла (Рис. 2).

При ИГХ исследование биоптатов эндометрия с маркером пролиферативной активности клеток Ki-67 у пациенток 1-й группы процент позитивно окрашенных клеток составлял  $22,8 \pm 0,35$  в железах (слабовыраженная экспрессия Ki-67) и  $7,7 \pm 0,18$  в строме (Рис. 3).

Исследование материалов, полученных от пациенток 2-й группы, выявило больший процент пролиферативно активных клеток, как в железах, так и в строме, который составлял, соответственно,  $37,2 \pm 0,41$  и  $21,1 \pm 0,49$  (Рис. 4)

Полученные нами данные демонстрируют, что использование препарата 17 $\beta$ -эстрадиола в рамках ЗГТ при подготовке эндометрия к переносу размороженного эмбриона у пациенток 2-й группы, сопровождалось более выраженной, по сравнению с группой 1, экспрессией  $\alpha$ -ЭР ( $t=63,10$ ,  $p<0,001$ ) и статистически достоверным повышением пролифера-

тивной активности клеток желез ( $t=26,70$ ,  $p<0,001$ ) и стромы эндометрия ( $t=25,50$ ,  $p<0,001$ ).

Высокий уровень экспрессии  $\alpha$ -ЭР в эндометрии и пролиферативной активности клеток свидетельствует о выраженном имплантационном потенциале эндометрия, что позволяет прогнозировать повышение частоты наступления беременности в протоколах переноса размороженного эмбриона у пациенток с МНИ в криопротоколах в анамнезе.

Более выраженное влияние препарата 17 $\beta$ -эстрадиола на эндометрий, по сравнению с препаратом эстрадиола валерата, связан, вероятно, с особенностями его химического строения, биоидентичного натуральному эстрогену, вырабатываемому в организме женщины, а также его фармакокинетики и фармакодинамики.

## Выводы

Более выраженное влияние препарата 17 $\beta$ -эстрадиола на степень экспрессии  $\alpha$ -ЭР и пролиферативную активность клеток стромы и желез

в эндометрии, по сравнению с препаратом эстрадиола валерата ( $p < 0,001$ ), позволяет рекомендовать его к использованию в рамках ЗГТ с целью повышения результативности программ переноса размороженного эмбриона у пациенток с МНИ.

### Литература

1. Анолихин О. П., Москалева Н. Г., Камарова В. А. Современная демографическая ситуация и проблемы улучшения репродуктивного здоровья населения России. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2015; 4: 4-14.
2. Е. Н. Носенко, А. И. Саенко, И. Г. Постолук. Рецепторный статус эндометрия у бесплодных женщин с неудачными попытками вспомогательных репродуктивных технологий в анамнезе. *Таврический медико-биологический вестник*. 2013; 16 (2;2): 80-82
3. Simon A., Laufer N. Assessment and treatment of repeated implantation failure (RIF). *J Assist Reprod Genet*. 2012 Nov; 29(11): 1227-1239. doi: 10.1007/s10815-012-9861-4
4. Гайдуков С. Н., Боярский Ю. К., Пальченко Н. А. Современный взгляд на проблему рецептивности и тонкого эндометрия в программах ВРТ (обзор литературы). *Проблемы репродукции* 2013; 4: 51-60.
5. Ruiz-Alonso M1, Blesa D, Díaz-Gimeno P, Gómez E, Fernández-Sánchez M, Carranza F, Carrera J, Vilella F, Pellicer A, Simón C. The endometrial receptivity array for diagnosis and personalized embryo transfer as a treatment for patients with repeated implantation failure. *Fertil Steril*. 2013; 100 (3): 818-824.
6. Применение эстрогенов в программах ВРТ: научно-практические рекомендации. Российская Ассоциация Репродукции Человека. М., 2015. – 13 с.
7. Вартамян Э. В. Преодоление повторных неудач ВРТ. Дис.... док. мед. наук. Москва; 2012. Доступно по: <http://www.disscat.com/content/preodolenie-povtornykh-neudach-vrt>. Ссылка активна на 15.05.2018.
8. Сухих Г. Т., Назаренко Т. А. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010. – 784 с.
9. Acosta A. A., Elberger L., Borghi M., Calamera J. C., Chemes H., Donceel G. F., Kliman H., Lema B., Lustig L., Papier S. Endometrial dating and determination of the window of implantation in healthy fertile women. *Fertil Steril*. 2000; 73(4): 788-798.
10. Crum C. P., Hornstein M. D., Steward E. A. Evolution of cyclic endometrium and benign endometrial disorders. In Crum C. P., Lee K. P (eds) *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology*. Philadelphia: Saunders, 2006. P. 441-488.
11. Gardner, D.K. A randomized trial of blastocyst culture and transfer in invitro fertilization: reply / D.K. Gardner, W.B. Schoolcraft // *Human Reproduction*. – 1999. – Vol. 14, № 6. – P. 1663-1663.
12. Statistics with confidence. Confidence intervals and statistical guidelines. / Edited by Altman D.G., Machin D., Bryant T.N., Gardner M.J. Bristol. – BMJ Books. Second edition. 2003. – 240 p.

# Неинвазивный мониторинг фиброза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени: клинический случай

И.Л. Кляритская, Е.О. Шелихова, Е.В. Максимова, Е.И. Стилиди, Е.И. Григоренко

## Noninvasive monitoring of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a clinical case

I.L. Kliaritskaia, E.O. Shelikhova, E.V. Maksimova, E.I. Stilidi, E.I. Grigorenko

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), фиброз печени, стеатоз печени, неинвазивные методы диагностики фиброза и стеатоза печени, транзитная эластометрия печени (ТЭ)

### Резюме

### Неинвазивный мониторинг фиброза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени: клинический случай

И.Л. Кляритская, Е.О. Шелихова, Е.В. Максимова, Е.И. Стилиди, Е.И. Григоренко

Неалкогольная жировая болезнь печени является наиболее распространенным заболеванием печени в западных странах. Неалкогольная жировая болезнь печени характеризуется избыточным накоплением жира в печени, ассоциируется с инсулинорезистентностью и определяется при наличии стеатоза (по результатам ультразвукового исследования, магнитно-резонансной томографии или гистологического исследования). Фиброз является наиболее важным прогностическим фактором при стеатогепатите, который коррелирует с исходами и смертностью, вызванными нарушениями функции печени. Оценка фиброза и стеатоза печени важна для определения стадии заболевания, тактики ведения пациента и прогноза заболевания при неалкогольной жировой болезни печени. В настоящее время «золотой стандарт» диагностики фиброза печени – биопсия печени – уступает свое место более простым неинвазивным методикам. Именно они сегодня являются тестами первой линии для диагностики фиброза и стеатоза печени. Неинвазивные методы являются простыми, доступными и воспроизводимыми в рутинной врачебной практике. Приведенный

**Кляритская Ирина Львовна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». Контактная информация: e-mail: klira3@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Шелихова Елена Олеговна** – ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Контактная информация: e-mail: ya.shelih@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Максимова Елена Владимировна** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Контактная информация: e-mail: HelenMaksimovatt@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Стилиди Елена Игоревна** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Контактная информация: e-mail: aleandreeva1@gmail.com, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Григоренко Елена Ивановна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Контактная информация: e-mail: egrigorenko@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

клинический случай демонстрирует возможность комбинированного применения биохимических (ФиброТест, eLIFT) и визуализационного метода – транзистентной эластометрии (ТЭ) в качестве мониторинга пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Комбинированный подход позволяет повысить специфичность и чувствительность определения стеатоза и фиброза печени и избежать проведения биопсии печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), фиброз печени, стеатоз печени, неинвазивные методы диагностики фиброза и стеатоза печени, транзистентная эластометрия печени (ТЭ)

## Abstract

### Noninvasive monitoring of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a clinical case

*I.L. Kliaritskaia, E.O. Shelikhova, E.V. Maksimova, E.I. Stilidi, E.I. Grigorenko*

Non-alcoholic fatty liver disease is the most common liver disease in Western countries. Non-alcoholic fatty liver disease is characterized by excessive accumulation of fat in the liver, is associated with insulin resistance and is determined in the presence of steatosis (according to the results of ultrasound, magnetic resonance imaging or histological examination). Fibrosis is the most important prognostic factor for steatohepatitis, which correlates with outcomes and mortality caused by impaired liver function. Evaluation of liver fibrosis and steatosis is important for determining the stage of the disease, the tactics of patient management and the prognosis of the disease in non-alcoholic fatty liver disease. Currently, the “gold standard” for diagnosing of liver fibrosis — a liver biopsy — is giving way to simpler non-invasive techniques. Today they are the first-line tests for the diagnosis of liver fibrosis and steatosis. Non-invasive methods are simple, affordable and reproducible in routine medical practice. This clinical case demonstrates the possibility of the combined use of biochemical (FibroTest, eLIFT) and imaging method – transient elastometry (TE) as a monitoring of patients with non-alcoholic fatty liver disease. The combined approach allows to increase the specificity and sensitivity of the determination of steatosis and liver fibrosis and to avoid a liver biopsy.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), liver fibrosis, hepatic steatosis, non-invasive methods for diagnosis of liver fibrosis and steatosis, transient liver elastometry (TE)

## Введение.

Оценка фиброза и стеатоза печени важна для определения стадии заболевания, тактики ведения пациента и прогноза заболевания при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Неинвазивные методы являются простыми, доступными и воспроизводимыми в рутинной врачебной практике. В статье освещены возможности комбинированного применения биохимических методов (ФиброТест, eLIFT) и визуализационного метода диагностики фиброза и стеатоза печени – транзистентной эластометрии (ТЭ).

НАЖБП – наиболее распространенное заболевание печени в западных странах. В зависимости от метода диагностики, возраста, пола и этнической принадлежности [16], его частота среди взрослого населения составляет от 17 до 46% [17].

НАЖБП характеризуется избыточным накоплением жира в печени, ассоциируется с инсулинорезистентностью (ИР) и определяется при наличии стеатоза в более, чем 5% гепатоцитов, по результатам гистологического исследования, или при протонной плотности жировой фракции > 5,6%, по данным протонной магнитно-резонансной спектроскопии (ПМРС), или количественной оценки соотношения жира и воды на магнитно-резонансной томографии (МРТ) [16].

Фиброз – наиболее важный прогностический фактор при НАСГ и коррелирует с исходами и смер-

тностью, вызванными нарушениями функции печени [3]. В настоящее время «золотой стандарт» диагностики фиброза печени – биопсия печени – уступает свое место более простым неинвазивным методикам. Именно они сегодня являются тестами первой линии для диагностики фиброза и стеатоза печени [11].

Неинвазивные методы оценки фиброза печени основаны на двух разных подходах: «биологический» подход, или серологический, основанный на количественном определении биомаркеров в образцах сыворотки и «физический», или визуализационный подход, основанный на измерении плотности печени (например, эластография). Сывороточные биомаркеры показывают несколько параметров сыворотки, которые связаны со стадией фиброза (не строго специфичных для печени), в то время как эластография основана на анализе физических свойств паренхимы печени [1].

Транзистентная эластография (ТЭ) – метод диагностики, который отображает упругие свойства мягких тканей. Концепция эластографического исследования состоит в определении различий в плотности тканей. Например, раковые опухоли часто плотнее, чем окружающие интактные ткани, и при циррозе или фиброзе печень жестче, чем у здоровых лиц. При помощи прибора ФиброСкан (FibroScan, (R), Echosens, Париж, Франция) [14] измеряется скорость низкочастотной (50 Гц) волны,

распространяющейся в ткани печени, оценивая фиброз печени. Эта скорость напрямую связана с плотностью ткани, называется модулем упругости (выраженной в  $E = 3 \cdot qv^2$ , где  $v$  – скорость волны,  $q$  – плотность ткани, предполагаемая как константа). Чем жестче ткань, тем быстрее поперечная волна распространяется [13].

Многие сывороточные маркеры обеспечивают приемлемый уровень диагностической точности. Шкала фиброза при НАЖБП (NAFLD fibrosis score; NFS), индекс фиброза-4 (fibrosis calculator-4; FIB-4), расширенная шкала фиброза печени (Enhanced Liver Fibrosis; ELF) и FibroTest® прогнозируют общую и сердечно-сосудистую смертность, а также смертность, вызванную заболеваниями печени. Согласно клиническим рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) 2015 года, тестом первой линии в диагностике фиброза при НАЖБП является индекс BARD или NAFLD fibrosis score [2].

Впервые в 2009 году Boursier et al. исследовал комбинированную схему использования ФиброТеста и ТЭ, а также последовательную ФиброМетр, затем ТЭ для различных хронических заболеваний печени с участием 332 пациентов. С тех пор проведено несколько исследований для выявления наиболее точного и чувствительного алгоритма, однако наиболее привлекательным остается использование ФиброТеста и ТЭ (диагностическая точность – 96%, чувствительность – 89%, специфичность – 98%) [7].

При сравнении показателей диагностической точности одного неинвазивного теста с комбинированными алгоритмами, например, ТЭ (ФиброСкан) и ТЭ + ФиброТест, отмечается более высокая диагностическая точность у комбинированного алгоритма (96% против 84%). Данная стратегия в настоящее время рекомендуется Европейской ассоциацией по изучению болезней печени (EASL) для диагностики фиброза печени [6].

Преимущество совместного использования ТЭ и сывороточных биомаркеров, по сравнению с комбинацией двух сывороточных биомаркеров, заключается в том, что ТЭ обеспечивает прямое измерение структуры печени [11]. Кроме того, для обнаружения выраженного фиброза, сочетание ТЭ и сывороточных маркеров может быть более эффективным, чем сочетание двух сывороточных биомаркеров [10]. Она является более дорогостоящей, по сравнению с определением одних только биомаркеров. В случае несоответствия данных разных неинвазивных тестов между собой, следует выполнить биопсию печени.

Использование ТЭ при НАЖБП вызывает интерес в связи с возможностью одновременной оценки контролируемого параметра затухания (КПЗ), используемого для оценки степени жирового гепатоза печени (S0–S3). КПЗ представляет собой стандартизованный неинвазивный показатель степени жирового гепатоза. При интерпретации значений КПЗ следует учитывать распространенность жирового гепатоза, его этиологию, наличие сахарного

диабета и ИМТ.

Несмотря на то, что «золотым» стандартом определения стеатоза, так же, как и фиброза, является биопсия печени, исследования последних лет показали наличие выраженной корреляции между КПЗ и гистологической степенью жирового гепатоза [8]. Эти данные согласуются с результатами исследования, проведенного во Франции [4], в котором было продемонстрировано, что КПЗ не просто воспроизводит гистологически установленную степень жирового гепатоза, но и отражает тяжесть метаболического синдрома. В исследованиях было подчеркнуто отрицательное влияние жирового гепатоза в отношении ускорения прогрессирования фиброза с развитием цирроза печени [11], а также было продемонстрировано, что жировой гепатоз снижает эффективность медикаментозной терапии [5], особенно при наличии метаболического синдрома [9].

В 2017 году Jerome Boursier et al. был опубликован новый неинвазивный тест определения фиброза печени, который призван облегчить работу врачей первичного звена и выявить пациентов, нуждающихся в наблюдении гепатолога. Тест (eLIFT) выявляет тяжелый фиброз печени на основании подсчета суммы баллов, касающихся возраста, пола, уровня  $\gamma$ -глутамилтрансферазы и аспартатаминотрансферазы, числа тромбоцитов и протромбинового времени (Табл. 1). В группе валидации чувствительность тестов eLIFT и FIB-4 была сходной (78,0 против 76,6%;  $p = 0,470$ ), однако при использовании теста eLIFT было получено меньше ложноположительных результатов, особенно у пациентов 60 лет и старше (53,8% против 82,0%;  $p < 0,001$ ), в связи с чем он был признан более подходящим для скрининга [7].

Преимущества этого теста заключаются в том, что он основан на параметрах, которые обычно оце-

Табл. 1

**Простой тест на фиброз печени eLIFT**

| Показатель               | Баллы |
|--------------------------|-------|
| Возраст, лет             | 0     |
| < 40                     | 0     |
| > 40                     | 3     |
| Пол                      |       |
| Женщины                  | 0     |
| Мужчины                  | 1     |
| АсАТ, МЕ/л               |       |
| < 35                     | 0     |
| 35-69                    | 2     |
| > 70                     | 4     |
| ГГТ, МЕ/л                |       |
| < 35                     | 0     |
| 35-89                    | 1     |
| > 90                     | 2     |
| Тромбоциты, $\cdot 10^9$ |       |
| > 250                    | 0     |
| 170-249                  | 1     |
| <170                     | 4     |
| Протромбиновое время, с  |       |
| >97                      | 0     |
| 84-96                    | 2     |
| <84                      | 4     |

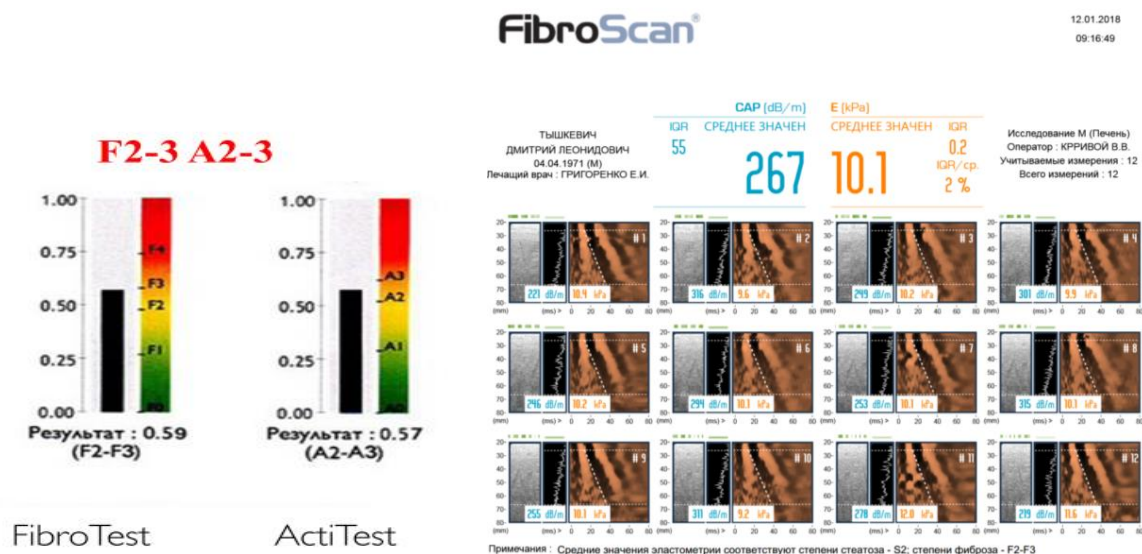


**Рис. 1. Неинвазивная оценка фиброза и стеатоза печени методом ФиброТеста и ТЭ у пациентки М., 36 лет.**

ниваются при всех хронических заболеваниях печени, легко рассчитывается в уме; и поскольку пороговое значение для возраста установлено на уровне 40 лет, частота получения ложноположительных результатов при использовании этого теста у пациентов пожилого возраста ниже.

Вторым шагом при значении теста eLIFT более или равном 8 баллам предложено использовать комбинацию FibroMeter и ТЭ.

Чувствительность алгоритма eLIFT-FM + ТЭ (eLIFT в качестве теста первой линии, FibroMeter + ТЭ в качестве теста второй линии) составляла 76,1% для выявления тяжелого фиброза и 92,1% для выявления цирроза печени.

Несмотря на то, что доказана высокая диагностическая точность, чувствительность и специфичность теста eLIFT, необходимы дополнительные исследования для подтверждения эффективности алгоритма eLIFT-FM + ТЭ для скрининга тяжелого фиброза и цирроза печени в популяциях с высоким риском (больные сахарным диабетом, алкоголизмом, психическими заболеваниями) и в условиях первичного звена здравоохранения [15].

## Клинический случай.

В 2016 г. в клинику обратилась пациентка М., 35 лет с жалобами на повышенную утомляемость, снижение работоспособности; периодические головные боли в затылочной и височных областях на фоне повышения артериального давления (АД), максимально до 180/110 мм рт. ст.; чувство тяжести и ноющие боли в правом подреберье после приема жирной, жареной пищи.

Из анамнеза заболевания: впервые подъемы АД стали беспокоить больную в 30 лет в период беременности, осложненной гестозом. В дальнейшем подъемы АД стали беспокоить пациентку более часто. Постоянной антигипертензивной терапии не

получала, самостоятельно эпизодически использовала короткодействующие препараты для купирования высокого АД.

Пациентка всегда имела избыточную массу тела: так, в 28 лет ее индекс массы тела (ИМТ) составлял 28 кг/м<sup>2</sup>, в 33 года ИМТ достигал отметки в 34 кг/м<sup>2</sup>, на момент поступления в клинику ИМТ увеличился до 39 кг/м<sup>2</sup>. Данную тенденцию можно связать с образом жизни и диетическими пристрастиями пациентки: она в чрезмерном количестве употребляла жирную пищу, мучное и сладкое, питалась в ресторанах фаст-фуда, не отрицая, что данные пищевые привычки были заложены в ее семье еще в детстве.

**Status Praesens:** общее состояние относительно удовлетворительное. Кожные покровы бледно-розового цвета. Периферических отеков нет. Рост 159 см, вес 99 кг. ИМТ = 39 кг/м<sup>2</sup>. Антропометрические маркеры абдоминального типа ожирения: окружность талии (ОТ) 111 см, обхват бедер (ОБ) 118 см, соотношение ОТ/ОБ 0,94 см. В легких – дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ритмичные. АД 180/95 мм рт. ст. Живот увеличен в объеме за счет выраженного подкожно-жирового слоя, безболезненный при пальпации во всех отделах. Печень на 2 см от края реберной дуги по правой срединно-ключичной линии, край закруглен, поверхность гладкая, эластической консистенции.

Абдоминальное ожирение и повышение АД свидетельствовали о наличии у пациентки метаболического синдрома (МС). По данным лабораторного обследования, были выявлены другие признаки МС: атерогенная дислипидемия с повышением уровня общего холестерина до 7,6 ммоль/л, гипертриглицеридемией до 2,8 ммоль/л, повышением уровня ЛПНП до 4,3 ммоль/л, снижением ЛПВП до 0,96 ммоль/л. Общее количество тромбоцитов в ОАК составило 210 × 10<sup>9</sup>/л.

Был рассчитан индекс инсулинорезистентности:

НОМА рассчитывается по формуле: иммунореактивный инсулин натощак (мкМЕ/мл) × глюкоза крови натощак (ммоль/л) / 22,5.

У больной М. значения индекса НОМА составили 4,9 (при норме менее 2,7), что подтверждало наличие инсулинорезистентности.

Сывороточные трансаминазы составляли более двух норм: АЛТ – 83 ед/л, АСТ – 77 ед/л, ГГТП – 51 МЕ/л, протромбиновое время – 89%, anti-HCV Ab, HBsAg – не обнаружены. С высокой степенью вероятности повышение АСТ, АЛТ у данной больной указывало на неалкогольный стеатогепатит (НАСГ).

По данным УЗИ органов брюшной полости, у пациентки имелись не только проявления НАЖБП, но и поражение желчевыводящих путей: печень увеличена, паренхима гиперэхогенная, с выраженными явлениями стеатоза. Желчный пузырь: стенки не утолщены, уплотнены, в просвете густая желчь, по стенкам – единичные мелкие холестеромы.

На ЭКГ – ритм синусовый, ЧСС 68 ударов в минуту, косвенные признаки гипертрофии левого желудочка (ЛЖ). При проведении ЭХОКГ выявлены умеренная гипертрофия ЛЖ (толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ 1,2 см), фракция выброса 65%.

**Клинический диагноз** был сформулирован следующим образом: Метаболический синдром. Инсулинорезистентность (НОМА-индекс 4,9). Неалкогольная жировая болезнь печени: неалкогольный стеатогепатит, минимальной биохимической степени активности. Холестероз желчного пузыря.

Абдоминальное ожирение II степени (ИМТ 39 кг/м<sup>2</sup>).

Гипертоническая болезнь II стадии, II степени, очень высокого риска.

В качестве скрининга наличия выраженного фиброза больной был рассчитан индекс eLIFT. Его значение составило 8 баллов, что превышало пороговое значение по наличию выраженного фиброза. Для дальнейшего исследования был проведен ФиброТест и ТЭ.

Выраженность фиброза печени у пациентки М., по результатам ФиброТеста, составила F2-3, а плотность печени составила 10,1 кПа, что соответствовало стадии фиброза F3. КПЗ составило 267 Дб/м, что соответствовало стеатозу степени S2 (рисунок 1).

**Заключение.** Приведенный клинический случай демонстрирует возможность применения и высокую чувствительность комбинированного применения неинвазивных методов оценки фиброза печени (ФиброТест, eLIFT и ТЭ) у пациентов с НАЖБП. Комбинированный подход позволяет повысить специфичность и чувствительность определения стеатоза и фиброза печени и избежать проведения биопсии печени.

## Литература

1. Кляритская, И.А. Транзистентная эластография в оценке фиброза печени. // И.А. Кляритская, Е.О. Шелихова, Ю.А. Мошко // Крымский терапевтический журнал. – 2015. – № 3 (26). – С. 18-30.
2. Клинические рекомендации EASL-EASD-EASO по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени // Journal of Hepatology. – 2016, том 64. – С. 1388–1402.
3. Adams, L.A. Developing a new algorithm to diagnose advanced liver fibrosis: A lift or a nudge in the right direction? // L.A. Adams, R.K. Sterling // Journal of Hepatology. – 2017. – Vol. 66. – P. 1111–1113
4. Boursier, J. Comparison of eight diagnostic algorithms for liver fibrosis in hepatitis C: new algorithms are more precise and entirely noninvasive. // J. Boursier, V. de Ledinghen, J.P. Zarski, I. Fouchard-Hubert, Y. Gallois Y., F. Overti et al. // Hepatology. – 2012. – № 55. – P. 58-67
5. de Ledinghen, V. Controlled attenuation parameter (CAP) for the diagnosis of steatosis: A prospective study of 5323 examinations. // V. de Ledinghen, J. Vergniol, M. Capdepon, F. Chermak, J. Hiriart, C. Cassinotto, et al. // J Hepatol. – 2014. – № 60. – P. 1026-1031.
6. Dyal, H.K. Concurrent obesity, diabetes, and steatosis increase risk of advanced fibrosis among HCV patients: a systematic review. // H.K. Dyal, M. Aguilar, T. Buket, B. Liu, E.W. Holt, S. Torres et al. // Dig Dis Sci. – 2015. – № 60. – P. 2813–2824
7. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver severity and prognosis // J Hepatol. – 2015. – № 63. – P. 237–264.
8. Jerome Boursier, et al. Диагностическая точность и прогностическое значение эластометрии с помощью аппарата FibroScan и тестов на основе анализов крови для выявления фиброза при неалкогольной жировой болезни печени // Journal of Hepatology. – 2016. – Vol. 65. – P. 570–578.
9. Klyaritskaia, I.A. Comparison of different treatment regimens in patients with nonalcoholic fatty liver disease // I.A. Klyaritskaia, E.I. Stildi, E.V. Maksymova // Experimental & clinical gastroenterology. – 2015. – Vol. 7 (119). – P. 12-17
10. Karlas, T. et al. Метаанализ индивидуальных данных пациентов по применению метода определения контролируемого параметра затухания для оценки степени жирового гепатоза // J Hepatol. – 2017. – Vol. 66. – P. 1022-1030
11. Liang, C. Advanced hepatic fibrosis and steatosis are associated with persistent alanine aminotransferase elevation in chronic hepatitis C patients negative for hepatitis C virus RNA during pegylated interferon plus ribavirin therapy. // C. Liang, C. Liu C., C. Chung, C. Lin, T. Su, H. Yang, et al. // J Infect Dis. – 2015. – № 211. – P. 1429–1436.
12. Poynard, T. Concordance in a world without a gold standard: a new non-invasive methodology for improving accuracy of fibrosis markers. // T. Poynard, P. Ingiliz, L. Elkrief, M. Munteanu, P. Lebray, R. Morra, et al. // PLoS One. – 2008. – № 3. – E3857.
13. Roulot, D. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. // D. Roulot, S. Czernichow, H. Le Clesian, J.L. Costes, A.C. Vergnaud, M. J. Beaugrand // Hepatol. – 2008. – № 48. – P. 606-613.
14. Sandrin, L. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. // L. Sandrin, B. Fourquet, J.M. Hasquenoph, S. Yon, C. Fournier, F. Mal, et al. // Ultrasound Med Biol. – 2003. – № 29. – P. 1705-1713.
15. Singh, S. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs. nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. // S. Singh, A.M. Allen, Z. Wang, L.J. Prokop, M.H. Murad, R. Loomba // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2015. – № 13. – P. 643–654
16. Vernon, G. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. // G. Vernon, A. Baranova, Z.M. Younossi // Aliment Pharmacol Ther. – 2011. – № 34. – P. 274–285
17. Younossi, Z.M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. // Z.M. Younossi, A.B. Koenig, D. Abdelatif, Y. Fazel, L. Henry, M. Wymer // Hepatology. – 2016. – № 64. – P. 73–84.

## Условия публикации в «Крымском терапевтическом журнале»

### Уважаемые авторы!

Редакция «Крымского терапевтического журнала» предлагает Вам строго соблюдать требования к статьям, предоставляемых в наш журнал. Эти условия основаны на требованиях ВАК Российской Федерации. Статьи публикуются на русском и английском языках.

Правила рецензирования статей, поступающих в журнал, изложены на сайте нашего журнала - crimntj.ru

Текст набирается в форматах, совместимых с MS Office, без ручных переносов. Шрифт - 12 пунктов, межстрочный интервал - 2, Размер листа А4, поля не менее 2 см. Помимо электронной формы, желательно предоставлять печатный вариант статьи. Объем статей не должен превышать: оригинальные исследования – полторы тысячи слов, обзор или лекция - трех тысяч слов, краткая информация или случай из практики – 750 слов.

На первой странице указываются в следующем порядке: название статьи, фамилии и инициалы авторов, учреждение, где работают авторы, город, страна (для иностранцев), ключевые слова.

Оригинальные статьи должны иметь следующие разделы: «Цель работы», «Материал и методы» «Результаты и обсуждение» «Выводы».

Все рисунки представляются только в формате TIFF, JPEG или PNG с качеством 300-600 dpi или CorelDraw! или SVG.

Не следует размещать иллюстрации в исходном тексте рукописи. Рекомендуется вставить в текст статьи ссылки, указывающие на желаемые места привязки иллюстраций к тексту, а сами рисунки предоставлять в виде отдельных файлов.

Рисунки, которые являются скриншотами слайдов презентаций PowerPoint, не принимаются. Если вы хотите разместить их в нашем журнале, они должны быть заново созданы в графическом редакторе и соответствовать указанному выше формату.

Каждая иллюстрация должна иметь свой номер и название.

В тексте оригинальной статьи может быть не более 2 таблиц или иллюстраций. В лекционной или обзорной статье объем таблиц и иллюстраций суммарно не может превышать 10% объема текста. Каждая таблица должна иметь номер и название.

Математические формулы подаются только в виде рисунков в форматах, указанных выше.

Ссылки на литературу в тексте даются под номерами в квадратных скобках. Список литературы оригинальных статей не должен превышать 15 ис-

точников, а для лекций и обзоров – 40 источников. Если статья имеет четыре автора или больше, нужно указать трех первых авторов, а затем пишется «и др.». В оригинальных статьях должны преобладать ссылки на источники литературы не старше 5 лет.

Вам необходимо предоставить данные об авторах статьи: имя, фамилию, отчество (всё – полностью), место работы, должность, учёную степень, адрес учреждения, номер контактного телефона, e-mail.

В публикациях должна применяться система СИ и международные (непатентованные) названия фармакологических препаратов. Торговые названия препаратов подаются в разделе «Материалы и методы».

Каждая статья должна иметь резюме на русском и английском языках. Оно содержит полное название статьи, инициалы и фамилии авторов. Объем резюме составляет 150-250 слов. Аннотация должна полно отражать структуру, содержание статьи и выводы, иметь ключевые слова

Редакция оставляет за собой право по собственному усмотрению и без дополнительных согласований с авторами, сокращать и исправлять предоставленные статьи, а также публиковать статьи в виде коротких сообщений или аннотаций.

Направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или посланных в другие редакции не допускается.

Авторы несут ответственность за научное и литературное содержание представленного материала, цитат, ссылок. Рукописи, CD, DVD, рисунки, фотографии и другие материалы, присланные в редакцию, не возвращаются.

Все статьи, направляемые для публикации в Крымском терапевтическом журнале, проходят проверку на плагиат

Направляемые в нашу редакцию статьи должны соответствовать требованиям «Положения об этике научных публикаций в журнале «Крымский терапевтический журнал»», которое доступно на сайте нашего журнала.

Факт предоставления Вами статьи для публикации в «Крымском терапевтическом журнале» свидетельствует о том, что Вы ознакомились с настоящими «Условиями публикации», полностью с ними согласны, и обязуетесь их соблюдать.

**Редакция КТЖ**