



ISSN 1607-9906 (print)
ISSN 2312-4156 (online)

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Рецензируемый
научно-практический журнал

Vestnik of Vitebsk State Medical University

Peer-reviewed scientific-practical journal

2017
Том 16
№5



Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие
в Республиканской научно-практической конференции
с международным участием

«Медицинское образование XXI века: компетентностный подход и его реализация в системе непрерывного медицинского и фармацевтического образования».

Конференция будет способствовать установлению и расширению контактов
между учебными заведениями Республики Беларусь, стран СНГ и зарубежных
стран. Приглашаем вас принять участие в конференции.

Место проведения:

Республика Беларусь, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27
главный учебный корпус УО «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»
17 ноября 2017 года

Участие в конференции – бесплатно.

Тематика основных направлений

Секция 1. Совершенствование форм и содержания образовательного процесса
с позиции компетентностного подхода.

Секция 2. Оценивание компетенций: проблемы и решение.

Секция 3. Формирование и диагностика академических компетенций.

Секция 4. Формирование и диагностика профессиональных компетенций.

Секция 5. Формирование и диагностика социально-личностных компетенций.

Публикация статей:

Все публикации будут размещены в базе цитирования РИНЦ.
Лучшие статьи будут опубликованы в журнале «Вестник ВГМУ».

Заявки на участие в конференции и выставке с указанием формы
участия представлять в оргкомитет конференции. Статьи необходимо прислать
по электронной почте umo-vsnu@tut.by до **01.11.2017**.

Более подробную информацию см. на сайте университета www.vsmu.by
Тел.: +375 (212) 26-10-93.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Том 16

№5

2017

ISSN 1607-9906 (print), ISSN 2312-4156 (online)

Рецензируемый научно-практический журнал. Основан в 2002 году.

Учредитель и издатель – Учреждение образования «Витебский государственный
ордена Дружбы народов медицинский университет»

Журнал является членом Cross Ref и Ассоциации научных редакторов и издателей (АНРИ).

Главный редактор:

Щастный Анатолий Тадеушевич – д.м.н., профессор.

Редакционная коллегия:

Алексанин С.С. – д.м.н., профессор, г.Санкт-Петербург, Россия;
Бекиш В.Я. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Бузук Г.Н. – д.ф.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Бурак И.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Глушанко В.С. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Городецкая И.В. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Деркач Ю.Н. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Жданова О.Б. – д.б.н., профессор, г.Киров, Россия;
Жебентяев А.И. – д.ф.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Кабанова С.А. – к.м.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Козловский В.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Конева Н.Ю. – зам. главного редактора, д.б.н., профессор,
г.Витебск, Беларусь;
Коноров М.Р. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Кугач В.В. – к.ф.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Кунцевич З.С. – д.пед.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Луд Н.Г. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Наркевич И.А. – д.ф.н., профессор, г.Санкт-Петербург, Россия;
Пиманов С.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Прищепа И.М. – д.б.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Подпалов В.П. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Семенов В.М. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Снежицкий В.А. – д.м.н., профессор, г.Гродно, Беларусь;
Сучков И.А. – д.м.н., доцент, г.Рязань, Россия;
Сушков С.А. – к.м.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Усович А.К. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Холод В.М. – д.б.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Чернявский Ю.П. – к.м.н., доцент, г.Витебск, Беларусь.

Редакционный совет:

Адаскевич В.П. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Алексеев Ю.В. – к.м.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Басявичюс Р.В. – д.м.н., профессор, г.Каунас, Литва;
Бяловский Ю.Ю. – д.м.н., профессор, г.Рязань, Россия;
Власов Т.Д. – д.м.н., профессор, г.С.-Петербург, Россия;
Генералов И.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Клочкова С.В. – д.м.н., профессор, г.Москва, Россия;
Краснюк И.И. – д.ф.н., профессор, г.Москва, Россия;
Кубилиус Р.З. – д.м.н., профессор, г.Каунас, Литва;
Кулик С.П. – к.филос.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Лабанаускас Л.В. – д.м.н., профессор, г.Каунас, Литва;
Лея М.Ю. – член-корр. ЛАН, д.м.н., профессор, Латвия;
Литвяков А.М. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Лысенко И.М. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Львов А.Н. – д.м.н., профессор, г.Москва, Россия;
Маланчук В.А. – д.м.н., профессор, г.Киев, Украина;
Матлавска И. – профессор, г.Познань, Польша;
Мрочек А.Г. – д.м.н., профессор, г.Минск, Беларусь;
Мяделец О.Д. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Никитюк Д.Б. – д.м.н., профессор, г.Москва, Россия;
Новиков Д.К. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Осочук С.С. – д.м.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Пискун Д.В. – к.м.н., г.Бад-Гарцбург, Германия;
Рубникович С.П. – д.м.н., профессор, г.Минск, Беларусь;
Сиврев Д.П. – д.м.н., профессор, г.Стара Загора, Болгария;
Титов Л.П. – д.м.н., профессор, г.Минск, Беларусь;
Цыркунов В.М. – д.м.н., профессор, г.Гродно, Беларусь;
Чумак А.Г. – д.б.н., профессор, г.Минск, Беларусь;
Юпатов Г.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь.

Секретариат:

Бешко И.А.; Есипова Л.В.; Кадушко Р.В., к.филос.н., доцент; Ксениди И.Д., Лапурсева И.Н.; Флоряну И.А., к.филос.н., доцент.

Адрес редакции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, тел. +375 (212) 26-10-93, <http://vestnik.vsmu.by>, e-mail: vestnik.vsmu@tut.by
Журнал зарегистрирован в Министерстве информации Республики Беларусь, свидетельство № 108 от 22.04.2009 г.

Ministry of Public Health of the Republic of Belarus
Vitebsk State Medical University

VESTNIK of Vitebsk State Medical University

(Vestnik Vitebskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta)

Vol. 16

No. 5

2017

ISSN 1607-9906 (print), ISSN 2312-4156 (online)

Peer-reviewed scientific-practical journal. Founded in 2002.

The founder and publisher – Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University»

The journal is a member of CrossRef and Association of Science Editors and Publishers.

Editor-in-chief:

Shchastny Anatoly Tadeushevich – PhD, MD (Medicine), professor.

Editorial board:

Aleksanin S.S. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Bekish V.Ya. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Buzuk G.N. – PhD, MD (Pharmacy), professor, Belarus;
Burak I.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Glushanko V.S. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Gorodetskaya I.V. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Derkach Yu.N. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Zhdanova O.B. – PhD, MD (Biology), professor, Russia;
Zhebentyaev A.I. – PhD, MD (Pharmacy), professor, Belarus;
Kabanova S.A. – PhD (Medicine), associate professor, Belarus;
Kozlovsky V.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Konevalova N.Yu. – PhD, MD (Biology), professor,
deputy editor-in-chief, Belarus;
Konorev M.R. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Kugach V.V. – PhD (Pharmacy), associate professor, Belarus;
Kuntsevich Z.S. – PhD, MD (Pedagogy), associate professor, Belarus;
Lud N.G. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Narkevich I.A. – PhD, MD (Pharmacy), professor, Russia;
Pimanov S.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Prishchepa I.M. – PhD, MD (Biology), professor, Belarus;
Podpalov V.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Semenov V.M. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Snezhitskiy V.A. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus
Suchkov I.A. – PhD, MD (Medicine), associate professor, Russia;
Sushkov S.A. – PhD (Medicine), associate professor, Belarus;
Usovich A.K. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Kholod V.M. – PhD, MD (Biology), professor, Belarus;
Chernyavsky Yu.P. – PhD (Medicine), associate professor, Belarus.

Editorial council:

Adaskevich V.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Alekseyenko Yu.V. – PhD (Medicine), associate professor, Belarus;
Basyavichus R.V. – PhD, MD (Medicine), professor, Lithuania;
Byalovsky Yu.Yu. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Vlasov T.D. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Generalov I.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Klochova S.V. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Krasnyuk I.I. – PhD, MD (Pharmacy), professor, Russia;
Kubilyus R.Z. – PhD, MD (Medicine), professor, Lithuania;
Kulik S.P. – PhD (Philosophy), associate professor, Belarus;
Labanauskas L.V. – PhD, MD (Medicine), professor, Lithuania;
Leya M.Yu. – PhD, MD (Medicine), professor, Latvia;
Litvyakov A.M. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Lysenko I.M. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Lvov A.N. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Malanchuk V.A. – PhD, MD (Medicine), professor, Ukraine;
Matlavskaya I. – professor, Poland;
Mrochek A.G. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Myadelets O.D. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Nikityuk D.B. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Novikov D.K. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Osochuk S.S. – PhD, MD (Medicine), associate professor, Belarus;
Piskun D.V. – PhD (Medicine), Germany;
Rubnikov S.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Sivrev D.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Bulgaria;
Titov L.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Tsyrunov V.M. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Chumak A.G. – PhD, MD (Biology), professor, Belarus;
Yupatov G.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus.

Secretariate:

Bebeshko I.A.; Esipova L.V.; Kadushko R.V., PhD (Philology), associate professor; Ksenidi I.D.; Lapuseva I.N.;
Floryanu I.A., PhD (Philology), associate professor.

Editorial office: 210023, Vitebsk, Frunze ave., 27, phone: (0212) 26-10-93, <http://vestnik.vsmu.by>, e-mail: vestnik.vsmu@tut.by

The journal is registered in the Ministry of Information of the Republic of Belarus, certificate of registration № 108, dated 22.04.2009.

© Vitebsk State Medical University, 2017

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор

Щастный А.Т.

Современные принципы диагностики и лечения хронического панкреатита

Макаренко Е.В.

Гигантоклеточный артериит. Часть I

Макаренко Е.В.

Гигантоклеточный артериит. Часть II

Чекалина Н.И., Мануша Ю.И.

Обоснование целесообразности применения полифенолов ресвератрола и кверцетина при ишемической болезни сердца и её сочетании с аутоиммунным тиреоидитом. Часть I

Чекалина Н.И., Мануша Ю.И.

Обоснование целесообразности применения полифенолов ресвератрола и кверцетина при ишемической болезни сердца и её сочетании с аутоиммунным тиреоидитом. Часть II

Хирургия

Федянин С.Д., Буянова С.В.

Способ стимуляции раневого заживления

Травматология и ортопедия

Ходьков Е.К., Болобошко К.Б.

Результаты применения аминокaproновой кислоты по комбинированной схеме при эндопротезировании коленного сустава

Болобошко К.Б., Ходьков Е.К.

Анализ ранних результатов тотального эндопротезирования коленного сустава

Нервные болезни

Вардanian А.В., Карапетян К.В., Алиева М.Б.

Амилоидная и тау-патология мозга в нейронах гиппокампа при активации энторинальной коры на модели болезни Альцгеймера и в условиях протекции галармином

Инфекционные болезни

Торяник И.И., Похил С.И., Тимченко Е.Н., Данильченко С.И., Чигиринская Н.А., Костыря И.А.

Морфологическая характеристика слизистой

CONTENTS

Review

7 Shchastny A.T.

Modern principles of chronic pancreatitis diagnosing and treatment

21 Makarenko E.V.

Giant cell arteritis. Part I

31 Makarenko E.V.

Giant cell arteritis. Part II

40 Chekalina N.I., Manusha Y.I.

The expediency substantiation of the resveratrol and quercetin polyphenols use in ischemic heart disease combined with autoimmune thyroiditis. Part I

49 Chekalina N.I., Manusha Y.I.

The expediency substantiation of the resveratrol and quercetin polyphenols use in ischemic heart disease combined with autoimmune thyroiditis. Part II

Surgery

62 Fedzianin S.D., Buyanova S.V.

The method for stimulation of wound healing

Traumatology and orthopedics

68 Khadz Kou Y.K., Balaboshka K.B.

The results of combined aminocaproic acid use in total knee joint replacement

75 Balaboshka K.B., Khadz Kou Y.K.

The analysis of the early total knee joint arthroplasty results

Neurology

84 Vardanyan A.V., Karapetyan K.V., Alieva M.B.

Amyloid and tau brain pathology in hippocampal neurons on the activation of entorhinal cortex on the model of Alzheimer's disease and in the conditions of protection with galarmin

Infectious diseases

90 Torianik I.I., Pokhil S.I., Timchenko Ye.N., Danilchenko S.I., Chigirinskaya N.A., Kostyria I.A.

Morphological characteristic of the mucous

оболочки и лимфоидных структур аппендикса при криптоспориidioze на фоне ВИЧ / СПИД – инфекции

membrane and lymphoid structures of the appendix in cryptosporidiosis against the background of HIV/AIDS infection

Психиатрия

Кирпиченко А.А., Фомин Ф.А.

Психологические особенности пациентов с желчнокаменной болезнью после оперативного лечения

Psychiatry

96 Kirpichenka A.A., Famin F.A.

Psychological peculiarities of patients with cholelithiasis after surgical treatment

Стоматология

Рубникович С.П., Корхова Н.В., Тимчук Я.И.

Сравнительная характеристика антропометрических методов диагностики у пациентов с постоянным прикусом

Dentistry

105 Rubnikovich S.P., Korkhova N.V., Timchuk Y.I.

The comparative characteristic of anthropometric diagnostic methods in patients with permanent occlusion

Рубникович С.П., Денисова Ю.Л.

Особенности антропометрических характеристик пациентов с аномалиями положения отдельных зубов

112 Rubnikovich S.P., Denisova Y.L.

The peculiarities of anthropometric characteristics in patients with anomalies of single teeth position

Карпук И.Ю., Новиков Д.К., Сахарук Н.А.

Иммунотерапия протезного стоматита, ассоциированного с кандидозом

117 Karpuk I.Y., Novikov D.K., Sakharuk N.A.

Immunotherapy for prosthetic stomatitis associated with candidiasis

Колчанова Н.Э.

Роль микрофлоры и ее способность формировать биопленку в патогенезе хронического периодонтита

127 Kalchanava N.E.

The role of microflora and its capability of forming biofilm in the pathogenesis of chronic periodontitis

Колчанова Н.Э.

Устойчивость матрикса моно- и многокомпонентной биопленок, образованных микрофлорой периодонтального кармана в статических и динамических условиях среды in vitro и их антибиотикорезистентность

136 Kalchanava N.E.

The stability of the matrix of mono- and multi-species biofilms, formed by periodontal pocket microflora, in static and dynamic conditions of the environment in vitro and their antibiotic resistance

Педагогика и психология высшей школы

Щастный А.Т., Коневалова Н.Ю.,

Городецкая И.В., Редненко В.В.

Субординатура как этап специализации

Pedagogics and psychology of higher school

145 Shchastny A.T., Konevalova N.Y.,

Gorodetskaya I.V., Rednenko V.V.

Subinternship as a phase of specialization

Новости

150 News

Правила для авторов

152 Instructions for authors

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

ЩАСТНЫЙ А.Т.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск,
Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №5. – С. 7-20.

MODERN PRINCIPLES OF CHRONIC PANCREATITIS DIAGNOSING AND TREATMENT

SHCHASTNY A.T.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(5):7-20.

Резюме.

Хронический панкреатит – одно из лидирующих заболеваний в гастроэнтерологии и составляет в структуре заболеваемости органов желудочно-кишечного тракта 8-9%, а среди общей патологии – 0,5%.

Процесс фиброзной трансформации с постепенным замещением панкреатической паренхимы ведет к экзокринной недостаточности и мальдигестии, потере веса, а в далеко зашедшей стадии – к сахарному диабету. В дополнение к экзокринной и эндокринной дисфункции развиваются такие осложнения, как стеноз двенадцатиперстной кишки, общего желчного и панкреатического протоков. Длительное прогрессирование заболевания приводит к летальному исходу у 20,8-30% пациентов с хроническим панкреатитом.

Болевой синдром является самым распространенным показанием к операции, варианты которой могут быть резекционными и дренирующими. Преимущество простых дренирующих операций – максимальное сохранение ткани поджелудочной железы. Однако при дренирующих операциях не удаляются фиброноизмененные ткани, особенно в головке поджелудочной железы, что приводит к неудовлетворительным исходам у значительного числа пациентов и требует выполнения резекционных вмешательств.

Нет стандартной операции, которая используется для устранения боли и осложнений хронического панкреатита и удовлетворяет требованиям идеальной, т.к. ни одна операция не ликвидирует структурные нарушения ПЖ и осложнения, связанные с хроническим панкреатитом. К тому же сложен выбор операции для пациентов, у которых боль является единственным симптомом заболевания.

Ключевые слова: хронический панкреатит, поджелудочная железа, миниинвазивная хирургия, киста, лапароскопические методики.

Abstract.

Chronic pancreatitis is one of the leading diseases in gastroenterology, it makes up 8-9% in the structure of gastrointestinal tract organs morbidity, and in that of general pathology – 0,5%.

The process of fibrotic transformation with gradual replacement of pancreatic parenchyma leads to exocrine insufficiency and maldigestion, loss of weight, and at an advanced stage to diabetes mellitus. In addition to exocrine and endocrine dysfunction such complications as stenosis of the duodenum, common bile duct and pancreatic duct develop. Long progression of the disease results in fatal outcome in 20,8 – 30% of patients with chronic pancreatitis.

Pain syndrome is the most common indication for operation with resection or drainage variants. The advantage of simple drainage operation is maximum preservation of the pancreas tissue. However, fibrously changed tissues are not removed during drainage operations, especially those located in the head of the pancreas, which leads to the unsatisfactory outcomes in a considerable number of patients and requires the performance of resection interventions. There is no standard operation that is used for the elimination of pain and complications in chronic pancreatitis and meets the requirements set to an ideal one. Firstly, none of the operations eliminates the structural disturbances of the pancreas and the complications associated with chronic pancreatitis. Secondly, the choice of an operation is difficult for those patients, in whom pain is the only symptom of the disease.

Key words: chronic pancreatitis, pancreas, minimally invasive surgery, pancreatic cysts, laparoscopic techniques.

Основу патоморфологического процесса при хроническом панкреатите составляет разрастание соединительной ткани в поджелудочной железе, которое ведет к развитию фиброза с повреждением, неизбежной атрофией и кальцификацией паренхимы железы, как следствие, приводящих к ее экзо- и эндокринной недостаточности [1]. Подобная трансформация железы, помимо общеизвестного влияния алкогольного фактора, может быть предопределена метаболическими нарушениями и аутоиммунными процессами, молекулярной изменчивостью фактора роста и разнообразными генными мутациями. В последние десятилетия хронический панкреатит по частоте признается одним из лидирующих заболеваний в гастроэнтерологии. В индустриально развитых странах заболеваемость хроническим панкреатитом достигает в среднем 25-30 случаев на 100 000 населения [2, 3]. В США уровень смертности от хронического панкреатита (ХП) на 100 тыс. населения за последние 30 лет возрос в 2 раза. Наиболее часто заболевание диагностируется в возрасте 40-60 лет [4].

Основной причиной ХП (75-90% случаев) является злоупотребление алкоголем. Другие известные причины ХП: морфологические (pancreas divisum), иммунологические (вирусная инфекция), индивидуально-генетическая предрасположенность (мутация гена кистозного фиброза, недостаточность L-антитрипсина), гиперкальциемия, гиперлипидемия, а также недостаточное белковое питание, желчнокаменная болезнь и холелитиаз [5, 6].

ХП алкогольной этиологии встречается в 2-2,5 раза чаще у мужчин 20-40 лет систематически злоупотребляющих алкоголем. Однако

ХП развивается только у 10% лиц, страдающих хроническим алкоголизмом, существует предположение о наличии особого гена, создающего повышенную индивидуальную восприимчивость поджелудочной железы (ПЖ) к алкоголю [7]. Некоторые авторы показали, что курение является независимым фактором риска развития экзокринной недостаточности ПЖ [8].

До настоящего времени не существует четкой классификации ХП, которая бы полностью отражала суть патологического процесса. Как отмечают М. Sarner [9], нет классификации панкреатита, которая бы отвечала на три важнейших вопроса, существующих при любом заболевании: «В чем патология?», «Что происходит?» и «Что надо делать?». Группа ученых из Швейцарии, возглавляемая Buchler M., при целенаправленном изучении литературы по панкреатиту выявила всего лишь четыре факта, признаваемых всеми авторами без исключения: существует острый и хронический панкреатит; морфологические изменения при панкреатите всегда связаны с деструкцией экзокринной паренхимы; в клинической картине заболевания обязателен болевой синдром и то, что заболевание часто связано с алиментарным фактором. Все остальные, накопленные по этой проблеме данные, даже самые современные, противоречивы и трактуются многими авторами по-разному. Одной из известных последних попыток создания классификации ХП на международном уровне было обсуждение и представление клинико-функциональной классификации в г. Берне (Швейцария) в сентябре 2000 года [10].

Новаторским моментом в этой комбинированной классификации явилось четкое определе-

Таблица 1 – Классификация хронического панкреатита по М. Buchler

Тип хронического панкреатита	Признаки
A	Болевой синдром, повторные приступы или острый панкреатит в анамнезе, нет осложнений* панкреатита, стеатореи или диабета
B	Болевой синдром, есть осложнения панкреатита, нет нарушения функции ПЖ (стеаторея, диабет)
C	Болевой синдром, есть осложнения ХП или без них, но при наличии нарушений функции железы (стеаторея, диабет)
C1	Стеаторея или диабет
C2	Стеаторея и диабет
C3	Стеаторея (диабет) и осложнения ХП

Примечание: * – осложнения панкреатита: калькулез, кальциноз, желтуха, дуоденостаз, расширение панкреатического протока, кисты, свищи, спленомегалия, регионарная портальная гипертензия, асцит.

ние лечебной тактики при том или ином типе ХП (табл. 1).

Боль является обязательным симптомом ХП, так как на нее жалуются 100% пациентов [11]. При этом болевой синдром является доминирующим клиническим проявлением заболевания в 80-90%. По Büchler M.W., частота преобладания симптомов при ХП следующая: боль – 80-90%, стеаторея – 5-15%, симптомы сахарного диабета – 3-10%, механическая желтуха – 1-5% [12]. При ХП боль может иметь различный характер, интенсивность, периодичность.

Боль при ХП может возникать как из-за изменений в самой железе, так и со стороны окружающих ее органов. Поэтому условно боль делят на панкреатическую и экстрапанкреатическую. К экстрапанкреатическим причинам относят стеноз холедоха и двенадцатиперстной кишки (ДПК) в результате распространенного фиброза и воспаления [14, 15]. Нарушение подвижности ДПК, стеноз ДПК, стеноз холедоха, иногда приводящий к механической желтухе, определяют некоторые симптомы, проявляющиеся при ХП, в том числе и боль, развивающуюся в результате сдавления нервов и ганглиев, расположенных между головкой ПЖ и двенадцатиперстной кишкой [15].

Диагностика заболеваний ПЖ остается сложной задачей вследствие многообразия патологических состояний самой железы и окружающих ее органов. Диагноз основывается на клинической картине, лабораторных данных и инструментальных методах исследования (ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерной томографии (КТ), магниторезонансной томографии (МРТ), магнитно-резонансной ретроградной панкреатохолангиографии (МРПХГ)).

УЗИ по своей информативности несколько уступает КТ, но этот метод в силу своей доступности может применяться в качестве скринингового обследования пациентов с различными заболеваниями билиопанкреатодуоденальной зоны, обладая чувствительностью и специфичностью до 80-90% (рис. 1). Дифференциальная диагностика ХП и рака головки ПЖ имеет объективные сложности, так как указанным заболеваниям соответствует много общих клинико-морфологических проявлений [16].

Компьютерно-томографическое исследование

Оптимальной методикой исследования поджелудочной железы является трехфазная КТ: выполняются снимки в панкреатическую фазу до и после внутривенного введения контраста, а также в портовенозную фазу. Для выявления камней терминального отдела общего желчного протока и лучшей оценки периампулярной области предпочтительно дать пациенту выпить воды. Толщина срезов должна составлять ≤ 5 мм с интервалом между срезами 2 мм. Характерными КТ-признаками хронического панкреатита являются атрофия паренхимы поджелудочной железы, расширение главного, панкреатического протока, кальцификация поджелудочной железы. Компьютерная томография также позволяет выявить и детально описать такие осложнения хронического панкреатита, как: вирсунголитиаз, псевдокисты, обструкция общего желчного протока, псевдоаневризмы артерий, тромбоз системы воротной вены. На рисунке 2 представлена КТ пациента с псевдокистой головки поджелудочной железы.

Магнитно-резонансная томография

Выполнение МРТ предпочтительнее у пациентов с непереносимостью йодсодержащих контрастных препаратов. Данными МРТ, указывающими на ХП, являются снижение интенсивности сигнала при подавлении сигнала от жировой ткани и снижение контрастности. При выполнении МРПХГ можно с высокой точностью определить заполненные жидкостью структуры – панкреатический проток и псевдокисты. Наличие жидкости внутри псевдокисты является

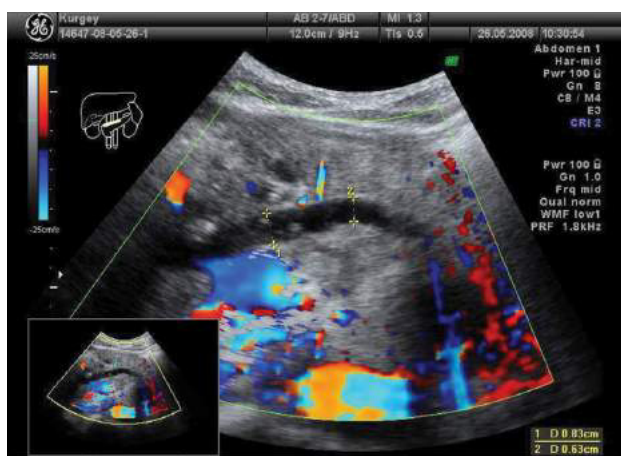


Рисунок 1 – УЗИ. Картина хронического панкреатита (расширенный вирсунгов проток).

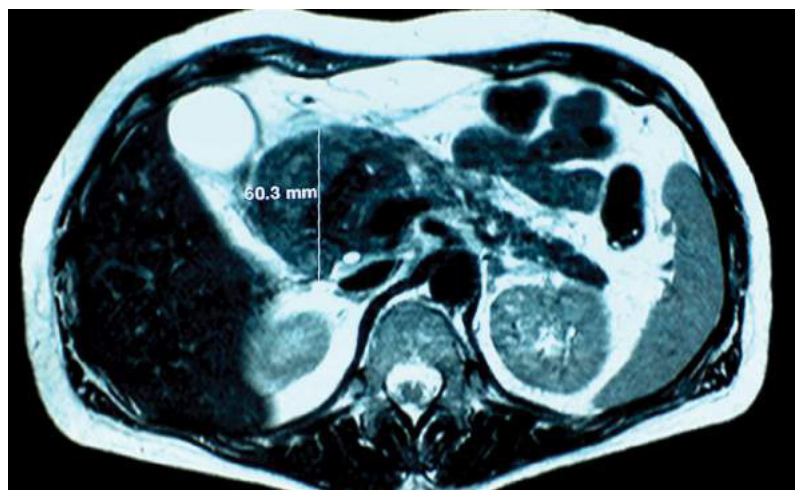


Рисунок 2 – Псевдокиста головки поджелудочной железы.



Рисунок 3 – МРПХГ. Киста поджелудочной железы со сдавлением холедоха.



Рисунок 4 – ЭРПХГ. Контрастирован панкреатический проток.

естественным контрастом, что позволяет диагностировать последнюю как при стандартной МРТ, так и при МРПХГ. МРПХГ является наиболее информативным в дифференциальной диагностике причин билиарной и панкреатической гипертензии и выполняется с целью уточнения изменений в протоковой системе (рис. 3).

Но МРПХГ является сугубо диагностическим мероприятием, в то время как эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография (ЭРПХГ) обеспечивает выполнение лечебных манипуляций при необходимости (папиллотомию, литоэкстракцию, стентирование билиарного дерева) (рис. 4).

По данным многих авторов, ЭРПХГ при диагностике хронического панкреатита обладает чувствительностью 70-90%, специфичностью 90-100%. Однако, учитывая инвазивность процеду-

ры, она чаще всего применяется, когда другие методы невозможны, недостаточны для постановки окончательного диагноза или имеется вероятность в необходимости лечебных мероприятий. Также ЭРПХГ исключает возможности развития серьезных осложнений (острого панкреатита, холангита, сепсиса, аллергических реакций и др.). Недостатком является невозможность оценить изменения непосредственно паренхимы железы.

Современное состояние проблемы лечения ХП, помимо разнообразных этиопатогенетических аспектов заболевания, отличается продолжающимся поиском рациональной лечебной тактики, что обусловлено недостаточной эффективностью консервативного лечения и неудовлетворенностью результатами хирургических вмешательств [17, 18].

Хирургический подход к лечению ХП главным образом изменился в течение последнего

десятилетия, вследствие улучшения понимания патофизиологии заболевания, что привело к сокращению дренирующих операций и увеличению числа резекций ПЖ, в основном ее проксимальных отделов. Определяющими факторами для изменения тактики лечения стали значительное снижение послеоперационных осложнений и летальности резекционных методов, а также более глубокое представление о патофизиологии боли при ХП [19-21].

Главная цель хирургического лечения при ХП – устранение абдоминального болевого синдрома и максимальное сохранение экзокринной и эндокринной функции поджелудочной железы. Операция должна: иметь низкую летальность, быть легко выполнима, обеспечивать длительное устранение боли, устранять осложнения хронического панкреатита, не должна приводить к экзокринной и эндокринной недостаточности.

Продольная панкреатоеюностомия

Продольную панкреатоеюностомию (рис. 5) [22] выполняют при множественных стриктурах и камнях в главном протоке поджелудочной железы, рубцевании и обструкции его в области головки железы. Цель операции – декомпрессия протоковой системы путем улучшения оттока панкреатического сока.

Послеоперационная летальность при указанных дренирующих операциях относительно невысокая и составляет 2-3%, у 60-80% пациентов ликвидируется боль, восстанавливается функция поджелудочной железы. Вместе с тем, дренирующие операции не избавляют от болевого синдрома

значительную часть пациентов – 15-40%. Рецидивы болевого синдрома отмечены у половины прооперированных через 3-5 лет после операции.

Операция Фрея

Оригинальное описание операции Фрея было опубликовано в 1987 г. Как при продольной панкреатикоэнтеростомии Partington - Roshelle в дистальном и проксимальном направлениях продольно вскрывается панкреатический проток (ПП). Выделяются воротная и верхняя брыжеечные вены выше и ниже ПЖ. Скальпелем и коагулятором вырезается центральная часть головки ПЖ с оставлением полоски ткани вдоль внутреннего края ДПК. Далее формируется двухрядный узловой продольный панкреатоэнтероанастомоз с протоком и резецированной головкой на петле тонкой кишки, выделенной по Ру (рис. 6, 7) [23].

Операция Бегера

Н.G. Beger был первым, кто описал новую хирургическую методику, которая позволяет резецировать головку поджелудочной железы без соседних органов. При наличии стеноза интрапанкреатической части общего желчного протока, который невозможно устранить декомпрессией и резекцией окружающей панкреатической ткани, или при случайном вскрытии интрапанкреатической порции протока его стенка фиксируется отдельными швами к окружающим тканям по типу «открытой двери» и включается в проксимальный панкреатоэнтероанастомоз (рис. 8, 9) [24].

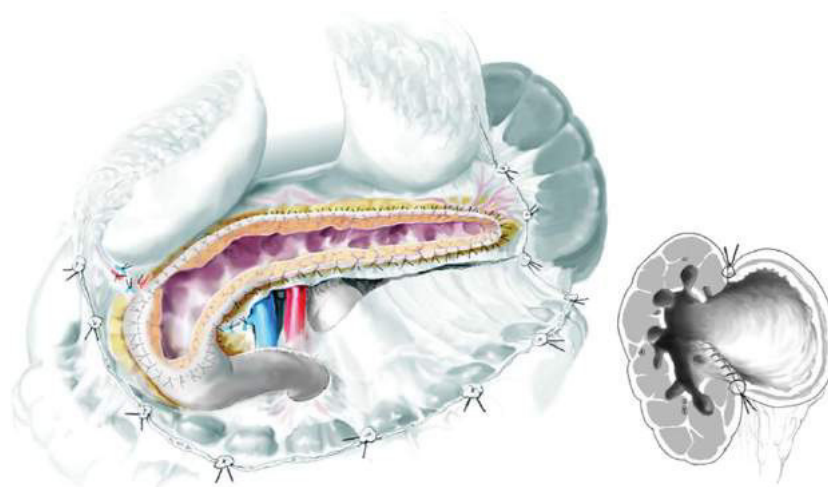


Рисунок 5 – Продольная панкреатоеюностомия [22].

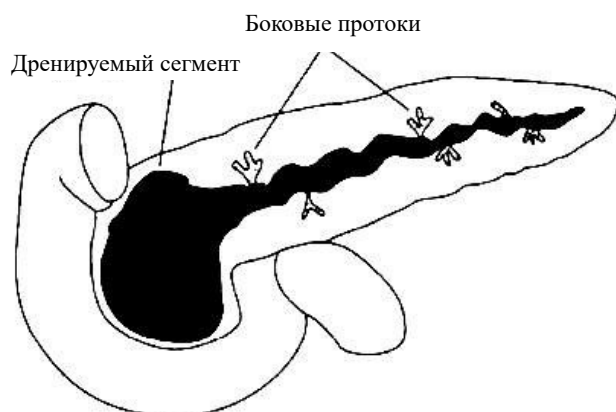


Рисунок 6 – Схема резекции паренхимы ПЖ при операции Фрея [23].

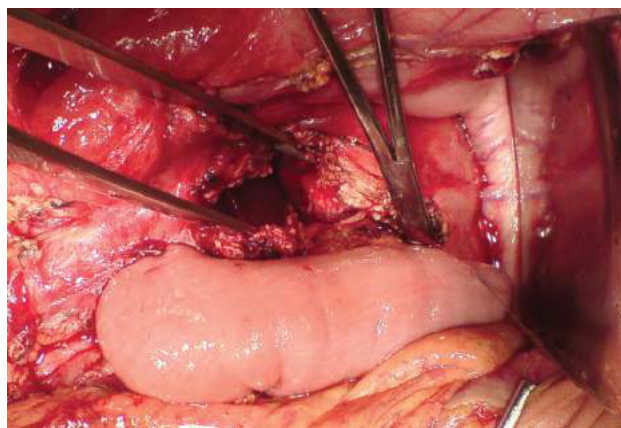


Рисунок 7 – Формирование панкреатоеюноанастомоза при операции Фрея.

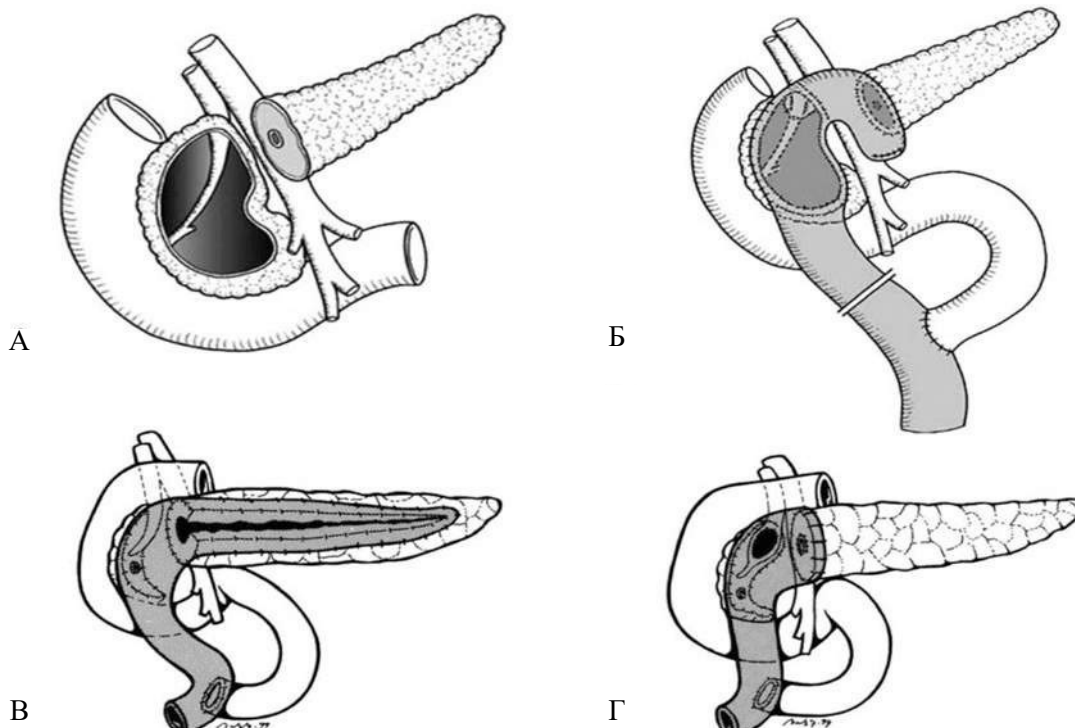


Рисунок 8 – Схема этапов операции Бегера [24].

Бернский вариант операции Бегера

В отличие от операции Бегера при Бернском ее варианте ткань перешейка и тела железы не отделяется от воротной вены, а железа не пересекается. При наличии стеноза интрапанкреатической части общего желчного протока, который невозможно устранить декомпрессией и резекцией окружающей панкреатической ткани, или при случайном вскрытии интрапанкреатической порции протока, его стенка фиксируется отдельными швами к окружающим тканям по типу

«открытой двери» и включается в тот же общий панкреатоеюноанастомоз (рис. 10, 11) [25].

Существуют различные модификации, которые имеют исторический интерес: Гамбургский вариант, сочетающий резекцию головки ПЖ и V-образную резекцию тела и хвоста (рис. 12), операция Kimura (рис. 13) [26], операция Imaizumi (рис. 14) [27], операция Takada (рис. 15) [28].

При сравнении отдаленных результатов после выполнения операции Бегера и Бернского варианта нами были получены следующие результаты (табл. 2):

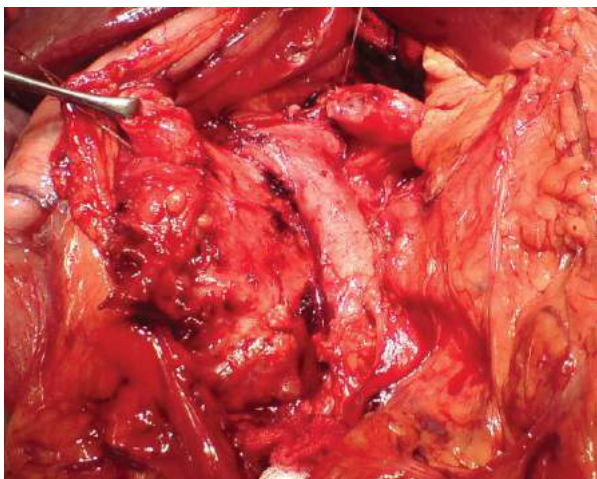


Рисунок 9 – Пересечена ПЖ в зоне перешейка, обнажена верхняя брыжеечная вена.

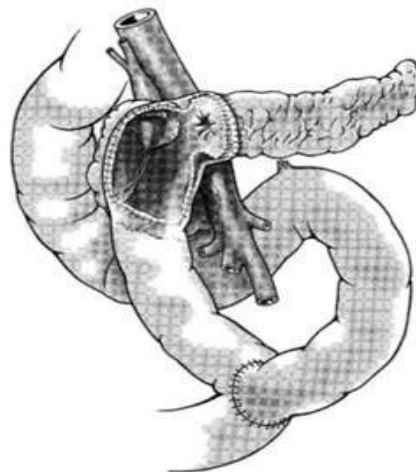


Рисунок 10 – Схема Бернского варианта операции Бегера [25].

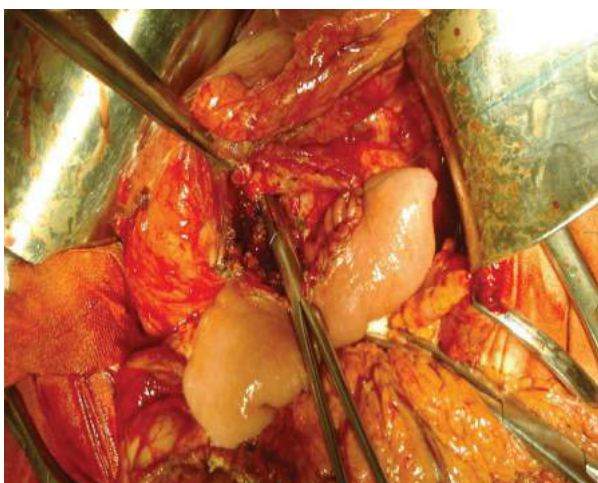


Рисунок 11 – Формирование панкреатоеюноанастомоза при Бернском варианте операции Бегера.

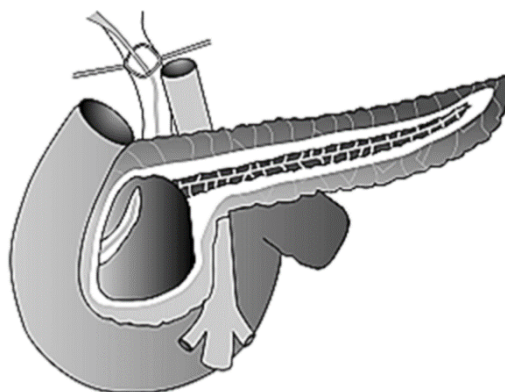


Рисунок 12 – Гамбургский вариант.

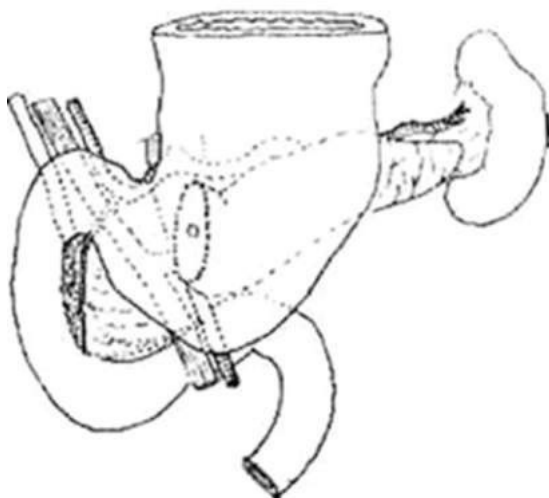


Рисунок 13 – Операция Kimura [26].

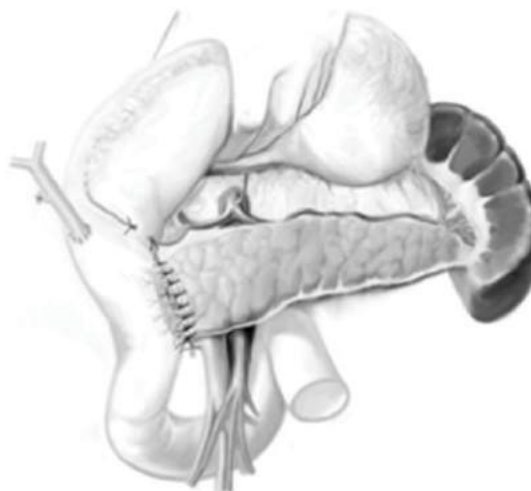


Рисунок 14 – Операция Imaizumi [27].

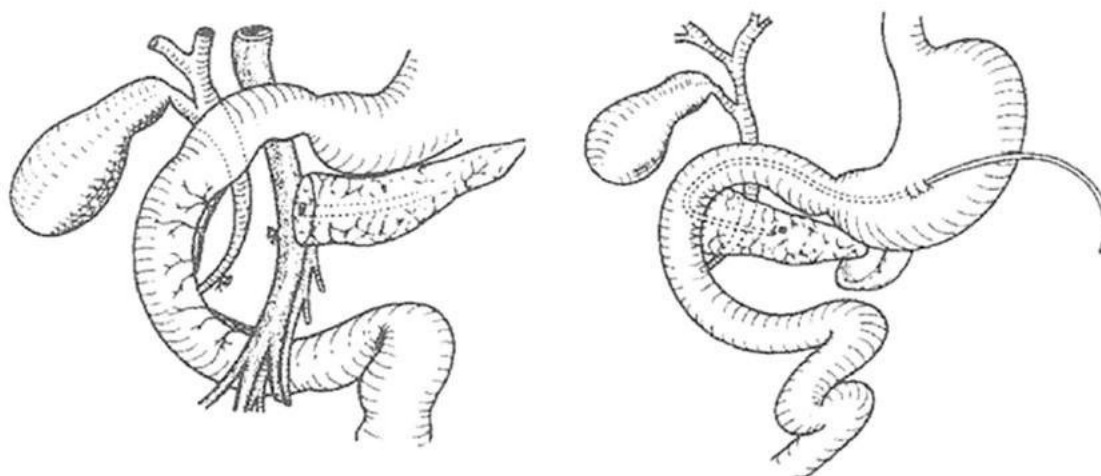


Рисунок 15 – Операция Takada [28].

Таблица 2 – Сравнительная характеристика результатов оперативного лечения хронического панкреатита

Показатели	Панкреато- дуоденальная резекция (ПДР)	Операция Бегера	Бернский вариант	p
Поздняя летальность	8/53	5/61	2/39	0,247* 0,129** 0,557***
Повторная операция (связанная с ПЖ)	6/53	4/61	5/39	0,369* 0,297** 0,769***
Эндокринная недостаточность	9/53	3/61	3/39	0,049* 0,279** 0,568***
Экзокринная недостаточность	12/53	9/61	6/39	0,278* 0,385** 0,931***
Уровень реабилитации	45/53	57/61	35/39	0,138* 0,495** 0,506***
Боль	13/53	1/61	6/39	0,0002* 0,284** 0,008***

Примечание: * ПДР – операция Бегера; ** ПДР – Бернский вариант операции Бегера; *** – операция Бегера-Бернский вариант операции Бегера.

– высокая профессиональная реабилитация пациентов (89,54%),

– низкие показатели поздней летальности, связанной с прогрессированием ХП (2,6%),

– в отдаленном п/о периоде, число пациентов с вновь выявленным сахарным диабетом достоверно меньше после операции Бегера, чем после ПДР,

– болевой синдром по визуальной аналоговой шкале после операции Бегера в нашей мо-

дификации достоверно меньше по сравнению с показателями после ПДР.

Операции при кистах поджелудочной железы

Кисты поджелудочной железы могут осложняться асцитом, плевральным выпотом, желтухой (вследствие компрессии общего желчного протока), гастроинтестинальным кровотечением,

нагноением содержимого, тромбозом селезеночных вен, образованием свища.

В 1991 году D'Egidio и Schein [29] предложена система классификации, которая учитывает наличие и степень сообщения протоковой системы ПЖ с полостью псевдокисты:

- 1) острые кисты на фоне неизмененного ПП;
- 2) кисты, возникающие на фоне ХП с частыми протоковокистозными сообщениями, но без стриктур по ходу ПП;
- 3) хронические кисты в сочетании с грубыми изменениями ПП, в частности, со стриктурами по ходу ПП.

По данным A.L. Warshaw и D.W. Rattner [30], псевдокиста вряд ли спонтанно разрешится, если: 1) приступ длится больше 6 недель; 2) на фоне ХП; 3) есть аномалия или стриктура панкреатического протока (за исключением связи с псевдокистой); 4) псевдокиста окружена толстой стенкой. Возможное самоизлечение определяется размером псевдокисты: диаметр кисты более 6 см почти никогда не ликвидируются без хирургического вмешательства, а, по некоторым данным, псевдокисты более 4 см, расположенные экстрапанкреатически, способствуют постоянству клиники и развитию осложнений.

Наружное дренирование псевдокист поджелудочной железы показано при разрыве стенки кисты, нагноении содержимого кисты на фоне тяжелого состояния больного. Показания к внутреннему дренированию кист поджелудочной железы:

- 1) наличие сформированной, достаточной толщины и плотности, капсулы кисты, позволяющей наложить надежное цистодигестивное соустье;

- 2) сообщение полости кисты с магистральными протоками железы;

- 3) неопухольевый характер кисты.

Выделяют следующие варианты внутреннего дренирования псевдокист: цистогастростомия (рис. 16), цистоеюностомия (рис. 17), цистодуоденостомия.

Существенного различия в количестве рецидивов кисты, заболеваемости или смертности между цистогастро- и цистоеюностомией не отмечено.

При кистах больших размеров (более 10 см) нами было предложено двойное дренирование [31]. Суть методики заключается в формировании двух цистодигестивных анастомозов (рис. 18) (цистогастро- (или цистодуодено-) и цистоеюноанастомоза).

Результаты лечения пациентов с псевдокистами по данной методике представлены в таблице 3.

Метод «двойного дренирования» оперативного лечения кист больших размеров (10-15 см и более), осложненных нагноением, и больших постнекротических кист выполнен у 12 (29,3%) пациентов. После применения предложенного способа двойного дренирования псевдокист осложнений в послеоперационном периоде и летальных исходов не отмечено.

Всего из 41 пациента, оперированного по поводу псевдокист больших размеров, осложнения диагностированы у 4 (9,8%). Все послеоперационные осложнения диагностированы при выполнении стандартных методик цистодигестивных анастомозов.

Данная методика позволяет снизить число рецидивов за счет санации полости кисты в послеоперационном периоде, предупреждения по-



Рисунок 16 – Цистогастростомия.

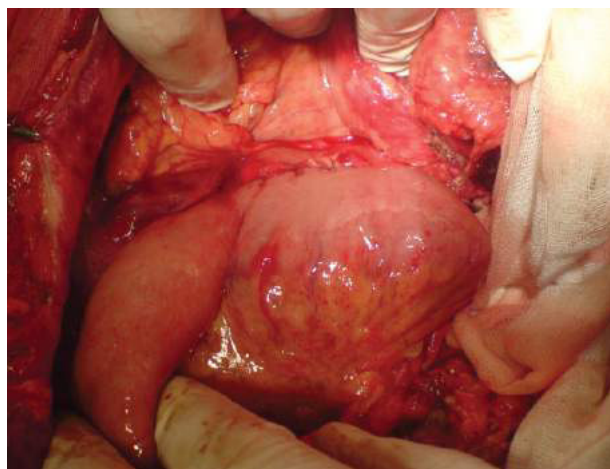


Рисунок 17 – Цистоеюностомия.



Рисунок 18 – Двойное дренирование (цистогастро- и цистоеюностомия).

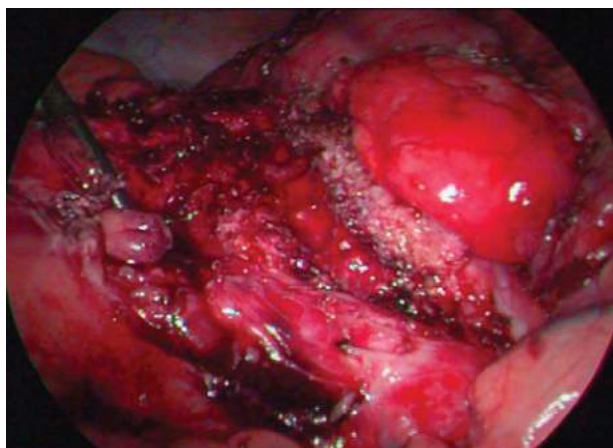


Рисунок 19 – Продольно рассечен вирсунгов проток для последующего формирования панкреатоеюноанастомоза.

Таблица 3 – Результаты лечения пациентов с хроническим панкреатитом, осложненным псевдокистами больших размеров, методом «двойного дренирования»

Вид операции	Кол-во	Осложнения	Летальность
Цистодуоденостомия	10	2 (2,44%)	–
Двойное дренирование	12	–	–
Цистогастростомия	8	1 (1,22%)	–
Цистоеюностомия	11	1 (1,22%)	1 (1,22%)

Таблица 4 – Миниинвазивная хирургия поджелудочной железы

Автор	количество
Операция Puestow	
Glaser C et al. (2000), Germany	1
Tantia O et al. (2004), India	17
Palanivelu C et al. (2006), India	12
Ahmad S et al. (2011), UK	5
Siatkouski et al. (2008) Belarus	8
Khaled Y.S. et al. (2013) UK	5
Операция Frey	
Makary Tejwant Datta M.A. (2010) USA	1
Jessica M. Gutierrez et al. (2012) USA	1
Khaled Y.S. et al. (2013) UK	1
Cooper M.A. et al (2014) USA	1
Операция Beger	
Ahmad S et al. (2011), UK	1
Khaled Y.S. et al. (2013) UK	1

падения желудочного содержимого (раннее закрытие цистогастростомы) и контроля функции цистоеюноанастомоза [32].

Миниинвазивные вмешательства на поджелудочной железе

В последние два десятилетия получило

развитие применение лапароскопических операций на поджелудочной железе у пациентов с ХП и его осложнениями.

Мировой опыт миниинвазивной хирургии поджелудочной железы представлен на таблице 4.

В нашей клинике лапароскопическим способом всего было выполнено 43 оперативных вмешательства по поводу хронического панкреа-



Рисунок 20 – Операция Бегера.
Пересечена поджелудочная железа, мобилизована
верхняя брыжеечная вена.

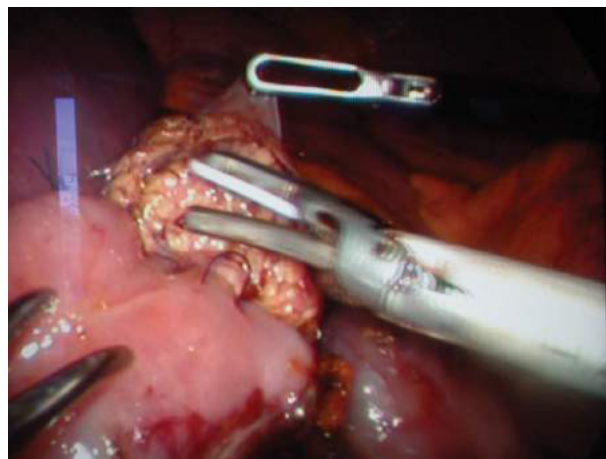


Рисунок 21 – Операция Бегера.
Сформирован панкреатоеюноанастомоз.

тита и его осложнений [33]. Из них лапароскопическая цистогастростомия выполнена у 13 пациентов, цистодуоденостомия у 3, цистоеюностомия у 3, продольная панкреатоеюностомия у 2 (рис. 19), операция Фрея у 1, операция Бегера у 5 (рис. 20, 21), Бернских вариант операции Бегера у 16.

Лапароскопические технологии имеют следующие преимущества.

1. Возможность атравматичной и детальной препаровки необходимых анатомических структур, что связано с хорошей визуализацией всех этапов операции с увеличением в 6-8 раз.

2. Прецизионная техника при работе с тканями позволяет снизить количество осложнений в послеоперационном периоде.

3. Отсутствие обширной раны передней брюшной стенки приводит к более легкому течению послеоперационного периода. Количество послеоперационных грыж снижается в несколько раз.

4. Длительность пребывания в стационаре намного сокращается (до 4-7 дней) так же, как и сроки восстановления трудоспособности.

5. Раньше восстанавливается функция кишечника, больные активизированы в ранние сроки после операции.

Заключение

1. Операция Бегера является обоснованным, органосберегающим хирургическим вмешательством и может быть рекомендована для устранения болевого синдрома и осложнений хронического панкреатита (билиарная и портальная гипертензия, стеноз двенадцатиперстной

кишки, вирсунголитиаз, псевдокисты)

2. Для лечения пациентов с псевдокистами больших размеров (в том числе инфицированных и содержащих секвестры) рекомендуется использовать метод «двойного дренирования». Формируют цистогastro- или цистодуоденоанастомоз (это возможно, если стенка кисты интимно прилежит к указанным органам). Диаметр этих анастомозов не должен превышать 1 см, так как заведомо прогнозируется их последующая облитерация.

3. Для повышения эффективности хирургического лечения пациентов с хроническим панкреатитом, осложнённым наличием псевдокист, показано внедрение лапароскопических методов (лапароскопическая цистогастростомия и цистоеюностомия).

4. С целью снижения числа послеоперационных осложнений и улучшения качества жизни у пациентов с хроническим панкреатитом рекомендуется применение различных вариантов дуоденумсохраняющих операций как альтернатива панкреатодуоденальной резекции.

5. Из организационных мероприятий на данном этапе развития хирургической панкреатологии целесообразна концентрация пациентов с хроническим панкреатитом в крупных республиканских и регионарных медицинских учреждениях, занимающихся данной проблемой и имеющих подготовленных хирургов-панкреатологов. Развитая система интенсивной терапии и современное диагностическое и операционное оборудование позволяют улучшить течение послеоперационного периода и сократить число осложнений.

Литература

1. Данилов, М. В. Хирургия поджелудочной железы : рук. для врачей / М. В. Данилов, В. Д. Федоров. – М. : Медицина, 1995. – 512 с.
2. Выбор способа хирургического лечения хронического панкреатита с преимущественным поражением головки поджелудочной железы / В. А. Кубышкин [и др.] // Анналы хирург. гепатологии. – 2008. – Т. 13, № 3. – С. 172.
3. Otsuki, M. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer, lifestyle-related diseases / M. Otsuki, M. Tashiro // Intern. Med. – 2007. – Vol. 46, N 2. – P. 109–113.
4. Pedersen, N. T. Chronic pancreatitis / N. T. Pedersen, H. Worming // Scand. J. Gastroenterol. Suppl. – 1996. – Vol. 216. – P. 52–58.
5. Autoimmune pancreatitis presenting as a pancreatic mass mimicking malignancy / R. S. Lo [et al.] // Singapore Med. J. – 2011 Apr. – Vol. 52, N 4. – P. e79–e81.
6. Evidence-based surgery in chronic pancreatitis / M. Hartel [et al.] // Langenbecks Arch. Surg. – 2003. – Vol. 388, N 2. – P. 132–139.
7. The effect of small amounts of alcohol on the clinical course of chronic pancreatitis / M. R. Lankisch [et al.] // Mayo Clin. Proc. – 2001 Mar. – Vol. 76, N 3. – P. 242–251.
8. Prevalence and determinants of exocrine pancreatic insufficiency among older adults: results of a population-based study / D. Rothenbacher [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 2005 Jun. – Vol. 40, N 6. – P. 697–704.
9. Sarner, M. Classification of pancreatitis / M. Sarner, P. B. Cotton // Gut. – 1984 Jul. – Vol. 25, N 7. – P. 756–759.
10. Chronic pancreatitis: Novel concepts in biology and therapy / M. W. Büchler [et al.]. – United Kingdom : John Wiley and Sons Ltd, 2002. – 614 p.
11. Губергриц, Н. Б. Панкреатическая боль: как помочь больному / Н. Б. Губергриц. – М. : Медпрактика-М, 2005. – 176 с.
12. Büchler, M. W. Pancreas-erkrankungen / M. W. Büchler, W. Uhl, P. Malfertheiner. – Basel, Switzerland : Karger, 2003. – 218 p.
13. Common duct obstruction in patients with intractable pain of chronic pancreatitis / R. A. Prinz [et al.] // Am. Surg. – 1982 Aug. – Vol. 48, N 8. – P. 373–377.
14. Pancreatic morphology and function in relationship to pain in chronic pancreatitis / P. Malfertheiner [et al.] // Int. J. Pancreatol. – 1987 Feb. – Vol. 2, N 1. – P. 59–66.
15. Becker, V. Groove pancreatitis / V. Becker, U. Mischke // Int. J. Pancreatol. – 1991. – Vol. 10. – P. 173–182.
16. Evans, J. D. Chronic pancreatitis and pancreatic carcinoma / J. D. Evans, D. G. Morton, J. P. Neoptolemos // Postgrad. Med. J. – 1997 Sep. – Vol. 73, N 863. – P. 543–548.
17. Bachmann, K. Chronic pancreatitis: modern surgical management / K. Bachmann, J. R. Izbicki, E. F. Yekebas // Langenbeck's Arch. Surg. – 2011 Feb. – Vol. 396, N 2. – P. 139–149.
18. Duodenum preserving pancreatic head resection in the treatment of chronic pancreatitis / J. Koninger [et al.] // Roczn. Acad. Med. Białymst. – 2004. – Vol. 49. – P. 53–60.
19. Duodenum-preserving pancreatic head resection in treating patients with chronic pancreatitis / Q. Shen [et al.] // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. – 2010 Nov. – Vol. 90, N 44. – P. 3127–3130.
20. Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in chronic pancreatitis. A prospective, randomized trial / J. R. Izbicki [et al.] // Ann. Surg. – 1995 Apr. – Vol. 221, N 4. – P. 350–358.
21. Frey, C. F. Description and rationale of a new operation for chronic pancreatitis / C. F. Frey, G. J. Smith // Pancreas. – 1987. – Vol. 2, N 6. – P. 701–707.
22. Beger, H. G. Diseases of the pancreas, current surgical therapy / H. G. Beger, S. Matsuno, J. L. Cameron. – Berlin-Heidelberg : Springer, 2008. – 919 p.
23. Frey, C. F. Comparison of local resection of the head of the pancreas combined with longitudinal pancreaticojejunostomy (frey procedure) and duodenum-preserving resection of the pancreatic head (beger procedure) / C. F. Frey, K. L. Mayer // World J. Surg. – 2003 Nov. – Vol. 27, N 11. – P. 1217–1230.
24. Long-term follow-up of a randomized clinical trial comparing Beger with pylorus-preserving Whipple procedure for chronic pancreatitis / M. W. Müller [et al.] // Br. J. Surg. – 2008 Mar. – Vol. 95, N 3. – P. 350–356.
25. A modified technique of the Beger and Frey procedure in patients with chronic pancreatitis / B. Gloor [et al.] // Dig. Surg. – 2001. – Vol. 18, N 1. – P. 21–25.
26. Subtotal resection of the head of the pancreas preserving duodenum and vessels of pancreatic arcade / W. Kimura [et al.] // Hepatogastroenterol. – 1996 Nov-Dec. – Vol. 43, N 12. – P. 1438–1441.
27. Clinical experience with duodenum-preserving total resection of the head of the pancreas with pancreaticocholedochoduodenostomy / T. Imaizumi [et al.] // J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. – 1995 Mar. – Vol. 2, N 1. – P. 38–44.
28. Complete duodenum-preserving resection of the head of the pancreas with preserving biliary tract / T. Takada [et al.] // J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. – 1995 Mar. – Vol. 2, N 1. – P. 32–37.
29. D'Egidio, A. Pancreatic pseudocysts: a proposed classification and its management implications / A. D'Egidio, M. Schein // Br. J. Surg. – 1991 Aug. – Vol. 78, N 8. – P. 981–984.
30. Warshaw, A. L. Timing of surgical drainage for pancreatic pseudocyst. Clinical and chemical criteria / A. L. Warshaw, D. W. Rattner // Ann. Surg. – 1985 Dec. – Vol. 202, N 6. – P. 720–724.
31. Щастный, А. Т. Двойное дренирование при лечении больших псевдокист поджелудочной железы / А. Т. Щастный, И. П. Штурич, А. Р. Сятковский // Новости хирургии. – 2010. – Т. 18, № 6. – С. 133–138.
32. Щастный, А. Т. Метод «двойного дренирования» в лечении больших псевдокист поджелудочной железы / А. Т. Щастный // Воен. медицина. – 2010. – № 1. – С. 65–69.
33. Shchastny, A. Laparoscopic surgery for the treatment of sequelae of pancreatitis - 18 cases report and a review of the literature / A. Shchastny, A. Siatkowski, S. Panko // Studia Medyczne. – 2011. – Vol. 23, N 3. – P. 29–33.

Поступила 05.09.2017 г.

Принята в печать 10.10.2017 г.

References

1. Danilov MV, Fedorov VD. Pancreas surgery: ruk dlia vrachei. Moscow, RF: Meditsina; 1995. 512 p. (In Russ.)
2. Kubyshkin VA, Kozlov IA, Vishnevskiy VA i dr. The choice of a way of surgical treatment of chronic pancreatitis with a primary lesion of a head of a pancreas. *Annaly Khirurg Gepatologii*. 2008;13(3):172. (In Russ.)
3. Otsuki M, Tashiro M. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer, lifestyle-related diseases. *Intern Med*. 2007;46(2):109-13.
4. Pedersen NT, Worning H. Chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1996;216:52-8.
5. Lo RS, Singh RK, Austin AS, Freeman JG. Autoimmune pancreatitis presenting as a pancreatic mass mimicking malignancy. *Singapore Med J*. 2011 Apr;52(4):e79-81.
6. Hartel M, Tempia-Caliera AA, Wente MN, Z'graggen K, Friess H, Büchler MW. Evidence-based surgery in chronic pancreatitis. *Langenbecks Arch Surg*. 2003;388(2):132-9.
7. Lankisch MR, Imoto M, Layer P, DiMagno EP. The effect of small amounts of alcohol on the clinical course of chronic pancreatitis. *Mayo Clin Proc*. 2001 Mar;76(3):242-51.
8. Rothenbacher D, Löw M, Hardt PD, Klör HU, Ziegler H, Brenner H. Prevalence and determinants of exocrine pancreatic insufficiency among older adults: results of a population-based study. *Scand J Gastroenterol*. 2005 Jun;40(6):697-704.
9. Sarner M, Cotto PB. Classification of pancreatitis. *Gut*. 1984 Jul;25(7):756-9.
10. Buechler MW, Friess H, Uhl W, Malfertheiner P. Chronic pancreatitis: Novel concepts in biology and therapy. United Kingdom: John Wiley and Sons Ltd; 2002. 614 p.
11. Gubergrits NB. Pancreatic pain: how to help the patient. Moscow, RF: Medpraktika-M; 2005. 176 p. (In Russ.)
12. Büchler MW, Uhl W, Malfertheiner P. *Pancreas-erkrankungen*. Basel, Switzerland: Karger; 2003. 218 p.
13. Prinz RA, Aranha GV, Greenlee HB, Kruss DM. Common duct obstruction in patients with intractable pain of chronic pancreatitis. *Am Surg*. 1982 Aug;48(8):373-7.
14. Malfertheiner P, Büchler M, Stanescu A, Ditschuneit H. Pancreatic morphology and function in relationship to pain in chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol*. 1987 Feb;2(1):59-66.
15. Becker V, Mischke U. Groove pancreatitis. *Int J Pancreatol*. 1991;10:173-82.
16. Evans JD, Morton DG, Neoptolemos JP. Chronic pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Postgrad Med J*. 1997 Sep;73(863):543-8.
17. Bachmann K, Izbicki JR, Yekebas EF. Chronic pancreatitis: modern surgical management. *Langenbeck's Arch Surg*. 2011 Feb;396(2):139-49.
18. Köninger J, Friess H, Müller M, Büchler MW. Duodenum preserving pancreatic head resection in the treatment of chronic pancreatitis. *Rocz Akad Med Bialymst*. 2004;49:53-60.
19. Shen Q, Xue HZ, Jiang QF, Wang YD. Duodenum-preserving pancreatic head resection in treating patients with chronic pancreatitis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2010 Nov;90(44):3127-30.
20. Izbicki JR, Bloechle C, Knoefel WT, Kuechler T, Binmoeller KF, Broelsch CE. Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in chronic pancreatitis. A prospective, randomized trial. *Ann Surg*. 1995 Apr;221(4):350-8.
21. Frey CF, Smith GJ. Description and rationale of a new operation for chronic pancreatitis. *Pancreas*. 1987;2(6):701-7.
22. Beger HG, Matsuno S, Cameron JL. Diseases of the pancreas, current surgical therapy Berlin-Heidelberg: Springer; 2008. 919 p.
23. Frey CF, Mayer KL. Comparison of local resection of the head of the pancreas combined with longitudinal pancreaticojejunostomy (frey procedure) and duodenum-preserving resection of the pancreatic head (beger procedure). *World J Surg*. 2003 Nov;27(11):1217-30.
24. Müller MW, Friess H, Martin DJ, Hinz U, Dahmen R, Büchler MW. Long-term follow-up of a randomized clinical trial comparing Beger with pylorus-preserving Whipple procedure for chronic pancreatitis. *Br J Surg*. 2008 Mar;95(3):350-6. doi: 10.1002/bjs.5960
25. Gloor B, Friess H, Uhl W, Büchler MW. A modified technique of the Beger and Frey procedure in patients with chronic pancreatitis. *Dig Surg*. 2001;18(1):21-5. doi: 50092
26. Kimura W, Muto T, Makuuchi M, Nagai H. Subtotal resection of the head of the pancreas preserving duodenum and vessels of pancreatic arcade. *Hepatogastroenterology*. 1996 Nov-Dec;43(12):1438-41.
27. Imaizumi T, Hanyu F, Toshiaki MS, Harada N, Hatori T. Clinical experience with duodenum-preserving total resection of the head of the pancreas with pancreaticochol edochoduodenostomy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 1995 Mar;2(1):38-44.
28. Takada T, Yasuda H, Uchiyama K, Hasegawa H, Iwagaki T, Yamakawa Y. Complete duodenum-preserving resection of the head of the pancreas with preserving biliary tract / T. Takada [et al.] // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* – 1995 Mar. – Vol. 2, N 1. – P. 32–37.
29. D'Egidio A, Schein M. Pancreatic pseudocysts: a proposed classification and its management implications. *Br J Surg*. 1991 Aug;78(8):981-4.
30. Warshaw AL, Rattner DW. Timing of surgical drainage for pancreatic pseudocyst. Clinical and chemical criteria. *Ann Surg*. 1985 Dec;202(6):720-4.
31. Shchastny AT, Shturich IP, Syatkovskiy AR. Double drainage at treatment of larger pseudocysts of a pancreas. *Novosti Khirurgii*. 2010;18(6):133-8. (In Russ.)
32. Shchastny AT. Method of «a double drainage» in treatment of larger pseudocysts of a pancreas. *Voen Meditsina*. 2010;(1):65-9. (In Russ.)
33. Shchastny A, Siatcouski A, Panko S. Laparoscopic surgery for the treatment of sequelae of pancreatitis - 18 cases report and a review of the literature. *Studia Medyczne*. 2011;23(3):29-33.

Submitted 05.09.2017

Accepted 10.10.2017

Сведения об авторах:

Щастный А.Т. – д.м.н., ректор, профессор кафедры хирургии ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Shchastny A.T. – Doctor of Medical Sciences, rector, professor of the Chair of Surgery of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра хирургии ФПК и ПК. E-mail: admin@vsmu.by – Щастный Анатолий Тадеушевич.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Surgery of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: admin@vsmu.by – Anatoly T. Shchastny.

ГИГАНТОКЛЕТОЧНЫЙ АРТЕРИИТ. ЧАСТЬ I

МАКАРЕНКО Е.В.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №5. – С. 21-30.

GIANT CELL ARTERITIS. PART I

MAKARENKO E.V.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(5):21-30.

Резюме.

Гигантоклеточный (височный) артериит – это васкулит, поражающий сосуды среднего и крупного калибра. Заболевание развивается у пациентов старше 50 лет. Диагностика гигантоклеточного артериита основана на клинических проявлениях заболевания, результатах биопсии височной артерии и методах визуализации, которые включают ультразвуковое исследование, магнитно-резонансную томографию и позитронно-эмиссионную томографию. «Золотым стандартом» диагностики остается биопсия височной артерии. Рекомендуется выполнять биопсию височной артерии до начала лечения гигантоклеточного артериита, но морфологические признаки васкулита сохраняются через 2-3 недели после начала глюкокортикостероидной терапии. Лабораторные исследования для диагностики гигантоклеточного артериита включают определение количества С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов.

Ключевые слова: гигантоклеточный артериит, патогенез, клиническая картина, диагностика.

Abstract.

Giant cell (temporal) arteritis is vasculitis affecting the vessels of medium and large calibre. This disease develops in patients older than 50 years. The diagnosis of giant cell arteritis is based on clinical manifestations of the disease, the results of temporal artery biopsy and imaging methods, which include ultrasound, magnetic resonance imaging and positron emission tomography. Biopsy of the temporal artery remains to be «the gold standard» of diagnosis. It is recommended to perform temporal artery biopsy before the treatment of giant cell arteritis, but the morphological signs of vasculitis persist in 2-3 weeks after the beginning of glucocorticosteroid therapy. Laboratory studies for the diagnosis of giant cell arteritis include the determination of the amount of C-reactive protein and the rate of erythrocyte sedimentation.

Key words: giant cell arteritis, pathogenesis, clinical picture, diagnosis.

Гигантоклеточный (височный) артериит (ГКА) – форма васкулита, часто гранулематозного, который характеризуется поражением сосудов среднего и крупного калибра с вовлечением аорты и/или ее основных ветвей (сонной, позвоночной и часто височной артерии), обычно развивающийся у пациентов старше 50 лет и нередко ассоциированный с ревматической полимиалгией (РП). ГКА может сопровождаться потенциально опасными для жизни осложнениями. Синонимом ГКА, который применяется для обозначения

заболевания в ряде стран, является болезнь Хортона [1-5].

Эпидемиология

Распространенность ГКА зависит от географического региона. Наиболее часто эта патология встречается у жителей Северной Европы, где ежегодный уровень заболеваемости составляет более 20 случаев на 100 000 населения в возрасте более 50 лет и реже наблюдается в средиземноморских

странах, у афроамериканцев, коренных американцев и жителей азиатских стран [2, 3, 6]. Заболеваемость ГКА увеличивается с возрастом, женщины болеют в 2-3 раза чаще, чем мужчины [2-4, 6].

Этиология и патогенез

Этиология заболевания неизвестна. При ГКА установлена ассоциация с антигенами гистосовместимости HLA класса II и HLA-DRB1*04 гаплотипом [4, 7, 8]. Причиной возникновения заболевания могут быть также негативные факторы окружающей среды [8]. Предполагается, что роль триггера заболевания может выполнять инфекция. В нескольких исследованиях изучали возможную роль инфекционных агентов [3]. В биоптатах височной артерии, взятых у пациентов с ГКА, обнаруживали присутствие парвовируса B19, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* и вируса ветряной оспы [9-12]. Однако в других исследованиях не было получено убедительных доказательств связи ГКА с подозреваемыми ранее потенциальными патогенами [5, 13]. Мишенью для иммунной системы может быть пораженная атеросклеротическим процессом артериальная стенка. Предположение основано на том, что ГКА развивается у людей старше 50 лет [4].

При ГКА ведущую патогенетическую роль играют Т-лимфоциты и макрофаги. В клеточных инфильтратах, локализующихся в артериальной стенке, доминируют CD4 Т- лимфоциты и макрофаги. Из активированных макрофагов образуются гигантские многоядерные клетки, которые, как правило, располагаются вдоль фрагментированной внутренней эластической мембраны [14].

Сосудистые дендритные клетки, которые расположены в адвентиции, функционируют как дозорные клетки. После их активации неизвестным антигеном происходит рекрутирование CD4 Т-лимфоцитов и их дифференциация в Т-хелперы 1 и Т-хелперы 17 [5]. Т-хелперы 1 начинают продуцировать гамма-интерферон и модулируют активацию макрофагов, а Т-хелперы 17 образуют интерлейкин-17, который может индуцировать продукцию цитокинов макрофагами и фибробластами [14]. Макрофаги в адвентиции выделяют провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-1, интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α). Эти цитокины принимают участие в развитии локального воспаления артериальной стенки и в системной воспалительной реакции [3, 14, 15]. Дополнительно-

ные клетки, участвующие в патогенетических процессах, имеют сосудистое происхождение. В первую очередь это миофибробласты и эндотелиальные клетки [14]. Активный воспалительный процесс в стенке кровеносного сосуда в конечном итоге приводит к окклюзии просвета, нарушению кровотока и тканевой ишемии [14, 16].

Помимо иммунно-опосредованных механизмов в развитии ГКА имеет значение также локальная дисфункция эндотелиальных клеток сосудов [5]. Недавнее исследование показало, что у пациентов с ГКА повышено содержание одного из острофазовых реактантов, белка сывороточного амилоида А (SAA), который индуцирует пролиферацию эндотелиальных клеток, а это приводит к размножению миофибробластов и ангиогенезу [17].

Клетки гладкой мускулатуры сосуда при ГКА превращаются в мигрирующие секреторные клетки и участвуют в синтезе матриксных металлопротеиназ [5]. Матриксная металлопротеиназа-9 способствует деградации эластической соединительной ткани [18].

Клинические проявления гигантоклеточного артериита

Основные клинические проявления ГКА объединяются в четыре группы симптомов [2]: 1) краниального артериита, 2) экстракраниального артериита, 3) системного воспаления и 4) РП (табл. 1).

В клинической картине ГКА у каждого конкретного пациента может наблюдаться любая комбинация указанных проявлений. В большинстве случаев симптомы заболевания развиваются постепенно в течение нескольких недель, но может быть и внезапное начало болезни [3].

Головная боль является наиболее значимым и часто присутствующим симптомом ГКА. Пациенты отмечают изменение интенсивности или локализации головной боли, которая беспокоила их ранее, или появление вновь возникшей головной боли. Типичная ее локализация – одна или обе теменные области. Головная боль может распространяться на свод черепа, возникать в височных областях или в затылочной области, становиться генерализованной. Локализация головной боли может меняться в течение болезни. Она может быть непрерывной или пароксизмальной, порой становится мучительной и не купируется анальгетиками [3, 19].

Значимый симптом заболевания – перемежающаяся «хромота» нижней челюсти («жева-

Таблица 1 – Клинические проявления гигантоклеточного артериита

Основные проявления	Клинические симптомы
Краниальный артериит	<ul style="list-style-type: none"> • головная боль, болезненность в области лица и волосистой части головы, • выступающие и болезненные при пальпации височные артерии, • перемежающаяся «хромота» нижней челюсти, • глазные симптомы: внезапная потеря зрения (транзиторная или постоянная), диплопия или другие офтальмологические проявления, • инсульт, транзиторные ишемические атаки и другие психоневрологические проявления, • вестибуло-слуховые проявления (потеря слуха, шум в ушах, головокружение), • инфаркт языка или кожи волосистой части головы
Экстракраниальный артериит	<ul style="list-style-type: none"> • синдром дуги аорты, • недостаточность аортального клапана, • аневризмы или расслоения аорты, • клинически значимое вовлечение других артерий, периферические нейропатии и респираторные симптомы (кашель, боли в горле, охриплость голоса)
Системное воспаление	<ul style="list-style-type: none"> • лихорадка, недомогание, усталость, анорексия и потеря веса
Ревматическая полимиалгия	<ul style="list-style-type: none"> • двусторонняя боль и скованность в мышцах плечевого пояса, шеи и тазового пояса

тельная хромота»). Боль и преходящее затруднение или ослабление движений нижней челюсти возникают при продолжительном жевании, особенно твердой пищи, или длительном разговоре и прекращается после расслабления жевательных мышц. Этот симптом позволяет с высокой вероятностью предположить диагноз ГКА. При поражении артерий, кровоснабжающих мышцы языка, может появиться аналогичный симптом – перемежающаяся «хромота языка». У ряда пациентов возникает болезненность при прикосновении к лицу и коже головы, что заставляет их отказываться от использования головного убора и расчески [2, 3, 19].

Обращают на себя внимание височные артерии, которые хорошо заметны, извиты, плотные и болезненные на ощупь. Пульсация височных артерий отсутствует или резко ослаблена. В редких случаях ГКА может привести к сегментарному некрозу кожи волосистой части головы или инфаркту языка [3].

Неврологические проявления наблюдаются не часто. Инсульты возникают у 3-7% пациентов с ГКА. Развитие инсульта в вертебро-базиллярной системе является более типичным для ГКА, чем для атеросклеротического поражения мозговых сосудов [20, 21]. Ряд авторов отмечает важный факт, что инсульты могут развиваться и после начала терапии глюкокортикостероидами (ГКС) [20, 22, 23]. Нейропсихические проявления и периферические нейропатии встречаются редко [3].

Передняя ишемическая нейропатия зрительного нерва является следствием васкулита задних ресничных артерий, ветвей глазной артерии, которые кровоснабжают головку зрительного нерва. Она развивается у 5-15% пациентов и является ведущей причиной слепоты при ГКА. В большинстве случаев эти изменения являются односторонними, но возможно развитие двухстороннего поражения. Менее распространенными причинами потери зрения являются центральная окклюзия артерий сетчатки, задняя ишемическая зрительная нейропатия и кортикальная слепота. Потеря зрения при ГКА может развиваться внезапно. В то же время, в нескольких исследованиях сообщалось, что у половины пациентов с необратимой потерей зрения наблюдались предшествующие визуальные симптомы, такие как расплывчатое зрение (пелена перед глазами), преходящая слепота, зрительные галлюцинации или диплопия [3, 24]. Причиной диплопии является ишемия глазных мышц или их нервных окончаний. Проявления диплопии могут уменьшиться после назначения ГКС [19].

Преходящая слепота (amaurosis fugax) является самым грозным признаком предстоящей потери зрения. Ее следует рассматривать как показание для неотложной медицинской помощи при ГКА, поскольку своевременное лечение ГКС и низкими дозами аспирина может предотвратить развитие необратимой слепоты. Перемежающаяся «хромота» жевательных мышц также ассоциирована с повышенным риском потери зрения. Если

развивается слепота, прогноз на восстановление зрения остается плохим даже при использовании высоких доз ГКС. Только у 5% пациентов была отмечена некоторая положительная динамика [25].

Вестибулярно-слуховые проявления являются весьма распространенными проявлениями ГКА, что отмечено в проспективных исследованиях. Симптоматика заключается в односторонней или двусторонней потере слуха, головокружениях и шуме в ушах. При этом начало заболевания обычно малосимптомное. По результатам проведенных наблюдений было установлено, что у 89% пациентов с ГКА были аномальные вестибулярные тесты, у 64% – субъективные нарушения слуха, у 52% – головокружения и у 50% – шум в ушах. Все проявления в большинстве случаев имели обратное развитие после проведения терапии ГКС [26].

Признаки окклюзионных изменений в крупных артериях, кровоснабжающих грудную клетку и конечности, встречаются редко. Клинические проявления этих изменений – синдром дуги аорты, неотличимый от такового при артериите Такаясу. У пациентов появляются такие симптомы, как перемежающаяся хромота рук, феномен Рейно, отсутствие или уменьшение пульсации над пораженными сосудами, а также боли над вовлеченными артериями. Аортит развивается редко и плохо диагностируется, так как в большинстве случаев его симптомы мягкие, неспецифичные и малозаметные. По оценкам исследователей, у пациентов с ГКА в 2 раза повышен риск возникновения аневризмы аорты [27, 28]. Симптомы, указывающие на вовлечение коронарных, мезентериальных артерий и артерий нижних конечностей, наблюдаются не часто. Осложнения со стороны аорты могут возникать рано или поздно при ГКА, а иногда и после завершения лекарственной терапии. В большинстве наблюдений структурное повреждение аорты не ассоциировалось с сохраняющейся активностью заболевания. Показания к регулярной визуализации аорты при ГКА не определены [5, 29].

Системные проявления (лихорадка, недомогание, усталость, анорексия и потеря веса) встречаются у 30-60% пациентов с ГКА. В некоторых случаях эти симптомы могут быть единственными проявлениями болезни, в таком случае ГКА расценивается как «маскированный». Напротив, если нарушения зрения или неврологические расстройства не сопровождаются выраженными системными проявлениями, такой вариант течения принято обозначать как «ок-

культный», или «скрытый» ГКА [19]. Температура тела при ГКА, как правило, субфебрильная и редко превышает 39°C.

Типичными симптомами РП являются боли в шее, плечевом и тазовом поясе, ассоциированные с утренней скованностью [2, 3, 19].

При ГКА могут возникать фатальные осложнения, такие как инсульт, инфаркт, разрыв расслаивающей аневризмы аорты. Кроме того, возможно развитие тяжелых инфекций [30]. В некоторых эпидемиологических исследованиях отмечено увеличение смертности при ГКА, преимущественно в течение первого года после постановки диагноза. В то же время имеются данные о том, что общая ожидаемая продолжительность жизни пациентов ГКА практически идентична продолжительности жизни в популяции [3].

Различные заболевания могут иметь сходные с ГКА клинические проявления, что должно учитываться при дифференциальной диагностике [5, 31]. Появившуюся у пациентов пожилого возраста глазную симптоматику чаще всего объясняют более распространенной патологией, такой как катаракта, глаукома, артериальная гипертензия или сахарный диабет. Упорную головную боль ошибочно расценивают как проявление остеохондроза или неверно диагностируют головную боль напряжения [19].

Диагностика гигантоклеточного артериита

В 1990 г. Американская коллегия ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) разработала диагностические классификационные критерии ГКА [32]. При сравнении 214 пациентов с клиническим диагнозом ГКА, установленным ревматологом, и 593 пациентов с другими васкулитами были выбраны тридцать три клинические переменные, позволяющие отличить пациентов с ГКА. На основании выполненного последующего анализа был сделан вывод о том, что для постановки диагноза ГКА необходимо иметь 3 критерия из пяти (табл. 2).

В последнее время высказывается сомнение в отношении валидности этих критериев и возможности их использования в клинической практике [33]. Проблема заключается в том, что диагностические классификационные критерии ГКА были разработаны одновременно с критериями для других васкулитов, таких как узелковый полиартериит или гранулематоз с полиангитом. Они

были предложены не для разграничения пациентов с васкулитом и без такового, а для определения конкретного типа васкулита у пациентов с различными вариантами этой патологии. В этом смысле критерии ACR свидетельствуют о высокой чувствительности и специфичности, 93,5% и 91,2% соответственно [32]. Однако критерии не имеют такой диагностической ценности в отношении пациентов, которым ранее не был выставлен диагноз васкулита. Проще идентифицировать пациента с ГКА на основе диагностических критериев ACR при высокой распространенности патологии, как это имеет место в специализированных ревматологических клиниках, а не при относительной редкости заболевания, например в офтальмологических или общемедицинских учреждениях. Кроме того, если критерии применяются в популяции, где распространенность ГКА является низкой, частота неверной диагностики заболевания будет выше [5].

Лабораторная диагностика ГКА

Диагноз ГКА основывается на клинических проявлениях и подкрепляется лабораторными признаками, свидетельствующими об острофазовых реакциях. Наиболее характерно увеличение СОЭ и уровня С-реактивного белка (СРБ). Кроме того, имеет место анемия воспаления и тромбоцитоз [3]. СОЭ, оцененная методом Вестергрена, является самым распространенным скрининг-тестом, который первым используется в клинической практике для диагностики ГКА. Стандартные значения верхних пределов нормы этого показателя для мужчин определяются как половина их возраста, а для женщин – половина

их возраста плюс пять. Следует учитывать, что на показатель СОЭ по Вестергрену оказывает влияние уровень гематокрита. Показатель будет ложно высоким в тех случаях, когда у пациента имеется значительная степень анемии. R. Hegg и соавт. [34] установили, что использование статинов и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) может повлиять на показатель СОЭ. Прием статинов снижал СОЭ в среднем на 30%; а употребление НПВС уменьшало его примерно на 25%. В то же время применение этих средств не оказывало влияния на уровень СРБ. По этой причине клиницисту при интерпретации показателя СОЭ необходимо учитывать, какие лекарственные средства принимает пациент [5]. Следует иметь в виду, что у небольшой группы пациентов с типичными признаками заболевания может отсутствовать увеличение СОЭ [35].

Специфические серологические тесты, которые могли бы помочь в диагностике ГКА, отсутствуют. В 30%-80% случаев при ГКА выявлялись антифосфолипидные антитела [3, 36]. У 92% пациентов с ГКА и/или РП были обнаружены аутоантитела к человеческому белку ферритину и у 89% – к ферритину бактерии *Staphylococcus epidermidis*. Так как антитела к ферритину были найдены в существенно меньшем числе случаев в контрольной группе, полагают, что этот показатель может быть использован в качестве диагностического маркера ГКА [3, 37, 38].

Биопсия височной артерии

Единственным тестом, который остается «золотым стандартом» диагностики ГКА, является биопсия височной артерии. При морфоло-

Таблица 2 – Классификационные критерии гигантоклеточного артериита ACR 1990 г.

Критерий	Определение
1. Возраст в момент начала заболевания ≥ 50 лет	Развитие симптомов или начало заболевания в возрасте 50 лет и старше
2. Новая головная боль	Новое начало или новый тип локализации головной боли
3. Патология височной артерии	Височная артерия болезненная при пальпации или снижение ее пульсации, не связанное с атеросклерозом цервикальных артерий
4. Повышение скорости оседания эритроцитов	Скорость оседания эритроцитов ≥ 50 мм/час по методу Вестергрена
5. Патологические изменения в биоптате артерии	Образец биопсии артерии, свидетельствующий о васкулите, характеризующийся преимущественно мононукlearной инфильтрацией или гранулематозным воспалением, обычно с гигантскими клетками

гическом исследовании выявляются признаки васкулита с инфильтрацией мононуклеарными клетками, часто с наличием гигантских многоядерных клеток. Для ГКА характерно сегментарное поражение артерий, при котором участки с наличием васкулита чередуются с фрагментами непораженного сосуда. По этой причине результаты морфологического исследования могут быть ложноотрицательными у 10-30% пациентов обследованных [39]. В этом случае заболевание расценивается как «биопсия-негативный» ГКА.

Продолжают дискутироваться такие аспекты биопсии височных артерий, как длина биопсийного образца и необходимость ее выполнения с обеих сторон. Традиционная рекомендация по биопсии височной артерии заключалась в том, что длина биоптата, равная 2 см, необходима для минимизации риска ложноотрицательных результатов. Однако обсуждаются варианты других размеров биопсийного образца [5]. При анализе результатов морфологического исследования 966 биопсийных образцов височной артерии установлено, что для более точной диагностики ГКА необходимо использовать биоптаты длиной 1 см [40]. Это согласуется с рекомендациями EULAR 2009 г., в которых определена оптимальная длина биоптатов височной артерии, равная не менее 1 см, что позволяет патологоанатому выполнить оценку большого количества срезов [41]. Существует точка зрения, что выполнение биопсии обеих височных артерий позволяет увеличить точность диагностики, но это не является общепринятой рекомендацией. Предпочтительнее выполнять биопсию в дебюте заболевания. В то же

время, морфологические признаки артериита могут сохраняться через 2-4 недели от начала лечения ГКА [3].

Осложнения, связанные с биопсией височной артерии, являются нечастыми, однако сообщалось о случаях повреждения височной ветви лицевого нерва и возникновении птоза брови [5, 42]. Murchison A.P. и Bilyk J.R. [43] сообщили, что разрезы размером более 35 мм от края орбиты, от брови и выше брови с малой долей вероятности приводили к послеоперационному птозу брови. Авторы публикации также отметили, что большая длина биопсии не была ассоциирована с повышенным риском послеоперационного птоза брови. На основании полученных результатов был сделан вывод, что преимущества более коротких биопсий отсутствуют.

В свою очередь A.R. Gunawardene и H. Chant [42] описали анатомическую прямоугольную «зону опасности», которая располагается в следующих условных границах: 1) от козелка ушной раковины горизонтально к пересечению скуловой дуги и латерального края орбиты, 2) вертикально на 2 см выше верхнего края орбиты, 3) до точки, выше козелка в горизонтальном направлении от предыдущей точки. Схема представлена на рисунке 1.

Инструментальные методы диагностики

Оказать помощь в диагностике ГКА могут также некоторые методы визуализации. Среди них чаще всего используется ультразвуковое исследо-

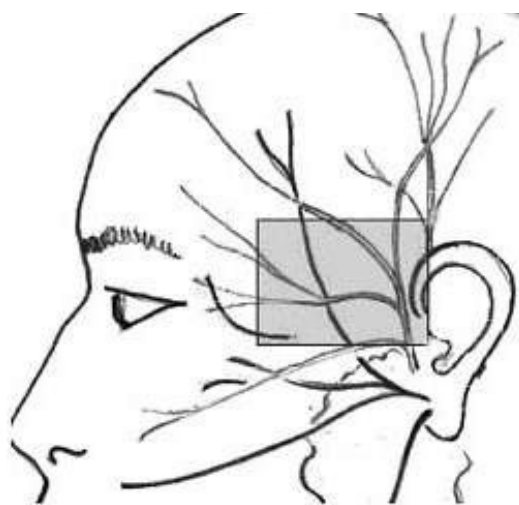


Рисунок 1 – Анатомически «опасная зона» по A.R. Gunawardene и H. Chant [42].

вание (УЗИ) сосудов, которое позволяет выявлять утолщение стенки артерии, стеноз или окклюзию пораженного сосуда [44]. Было показано, что гипохогенный ореол (halo), который окружает просвет сосуда, вероятно, представляет собой воспалительный отек стенки пораженной артерии. Результаты исследования в определенной степени зависят от опыта специалиста, выполняющего УЗИ, а также ряда объективных и субъективных причин [45]. Метод оценивался в качестве «золотого стандарта» диагностики ГКА, однако на основании нескольких метаанализов было показано, что обнаружение halo является высокоспецифичным признаком ГКА, но не достаточно чувствительным [5].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) высокого разрешения с контрастированием также применяется в диагностике ГКА. МРТ оценивается как метод диагностики с высокой чувствительностью, сопоставимой с УЗИ [5, 19].

Ангиографическое исследование аорты и ее ветвей позволяет диагностировать поражение крупных сосудов при ГКА. Оценить вовлечение в патологический процесс артерий можно также с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) [19]. ПЭТ-сканирование может быть использовано для выявления поражения крупных сосудов грудной клетки, шеи и брюшной полости [46]. Метод может также служить для оценки ответа на проводимое лечение и позволяет выявлять обострения ГКА [3]. Следует учесть, что диагностическая ценность методов визуализации выше, если они проводятся до начала лечения [5].

Таким образом, окончательный диагноз ГКА должен основываться на результатах клинического исследования, лабораторных показателях, свидетельствующих о наличии острофазовых реакций, визуальных методов исследования и морфологических данных [3].

Заключение

Продолжительность жизни пациентов с ГКА сопоставима с таковой в популяции в случае своевременной диагностики заболевания и предотвращения неблагоприятных ишемических осложнений. Важную роль в решении этой задачи играют методы лабораторной и инструментальной диагностики. «Золотым» стандартом диагностики остается биопсия височной артерии. Рекомендуются использовать биоптаты длиной 1 см для более точной диагностики ГКА. Несмотря

на то, что раннее выполнение биопсии является предпочтительным, морфологическое исследование, сделанное через несколько недель или месяцев после начала стероидной терапии, может быть полезным для диагностики заболевания. В качестве дополнительных диагностических методов используется ультразвуковое исследование сосудов, магнитно-резонансная томография, ангиография сосудов и позитронно-эмиссионная томография.

Литература

1. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides / J. C. Jennette [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2013 Jan. – Vol. 65, N 1. – P. 1–11.
2. Nesher, G. The diagnosis and classification of giant cell arteritis / G. Nesher // *J. Autoimmun.* – 2014 Feb-Mar. – Vol. 48/49. – P. 73–75.
3. Nesher, G. Giant Cell Arteritis and Polymyalgia Rheumatica: 2016 Update / G. Nesher, G. S. Brewer // *Rambam. Maimonides Med. J.* – 2016 Oct. – Vol. 7, N 4.
4. Calvo-Romero, J. M. Giant cell arteritis / J. M. Calvo-Romero // *Postgrad. Med. J.* – 2003 Sep. – Vol. 79, N 935. – P. 511–515.
5. New developments in giant cell arteritis / L. Frohman [et al.] // *Surv. Ophthalmol.* – 2016 Jul-Aug. – Vol. 61, N 4. – P. 400–421.
6. Incidence, Prevalence, and Survival of Biopsy-Proven Giant Cell Arteritis in Northern Italy During a 26-Year Period / M. Catanoso [et al.] // *Arthritis Care Res. (Hoboken).* – 2017 Mar. – Vol. 69, N 3. – P. 430–438.
7. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica can be differentiated by distinct patterns of HLA class II association / A. Dababneh [et al.] // *J. Rheumatol.* – 1998 Nov. – Vol. 25, N 11. – P. 2140–2145.
8. Familial aggregation in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: a comprehensive literature review including 4 new families / E. Liozon [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2009 Jan-Feb. – Vol. 27, N 1, suppl. 52. – P. S89–S94.
9. Human parvovirus B19, varicella zoster virus, and human herpes virus 6 in temporal artery biopsy specimens of patients with giant cell arteritis: analysis with quantitative real time polymerase chain reaction / R. Alvarez-Lafuente [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005 May. – Vol. 64, N 5. – P. 780–782.
10. Elling, P. Synchronous variations of the incidence of temporal arteritis and polymyalgia rheumatica in different regions of Denmark; association with epidemics of *Mycoplasma pneumoniae* infection / P. Elling, A. T. Olsson, H. Elling // *J. Rheumatol.* – 1996 Jan. – Vol. 23, N 1. – P. 112–119.
11. Haugeberg, G. Temporal arteritis associated with *Chlamydia pneumoniae* DNA detected in an artery specimen / G. Haugeberg, R. Bie, S. A. Nordbø // *J. Rheumatol.* – 2001 Jul. – Vol. 28, N 7. – P. 1738–1739.
12. Gilden, D. Varicella zoster virus and giant cell arteritis / D. Gilden, M. A. Nagel // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 29, N 3. – P. 275–279.
13. In search of a candidate pathogen for giant cell arteritis: sequencing-based characterization of the giant cell arteritis microbiome / A. S. Bhatt [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2014 Jul. – Vol. 66, N 7. – P. 1939–1944.

14. Giant Cell Arteritis: From Pathogenesis to Therapeutic Management / R. Watanabe [et al.] // *Curr. Treatm. Opt. Rheumatol.* – 2016 Jun. – Vol. 2, N 2. – P. 126–137.
15. Pathogenesis of giant cell arteritis: more than just an inflammatory condition? / K. H. Ly [et al.] // *Autoimmun. Rev.* – 2010 Aug. – Vol. 9, N 10. – P. 635–645.
16. Liegel, K. The immunopathology of giant cell arteritis: diagnostic and therapeutic implications / K. Liegel, S. Feldon, Z. Williams // *J. Neuroophthalmol.* – 2012 Mar. – Vol. 34, N 1. – P. 100–101.
17. Regulation of Inflammation and Angiogenesis in Giant Cell Arteritis by Acute-Phase Serum Amyloid A. / L. O'Neill [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2015 Sep. – Vol. 67, N 9. – P. 2447–2456.
18. Metalloproteinase-2 and -9 in giant cell arteritis: involvement in vascular remodeling / A. Rodríguez-Pla [et al.] // *Circulation.* – 2005 Jul. – Vol. 112, N 2. – P. 264–269.
19. Гигантоклеточный артериит: трудности диагностики и методы лечения / А. Д. Мешков [и др.] // *Клин. фармакология и терапия.* – 2014. – Т. 23, № 2. – P. 48–54.
20. Risk factors for cranial ischemic complications in giant cell arteritis / G. Nesher [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2004 Mar. – Vol. 83, N 2. – P. 114–122.
21. Bilateral vertebral artery occlusion resulting from giant cell arteritis: report of 3 cases and review of the literature / S. Ruegg [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2003 Jan. – Vol. 82, N 1. – P. 1–12.
22. Permanent visual loss and cerebro-vascular accidents in giant cell arteritis: predictors and response to treatment / M. A. González-Gay [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1998 Aug. – Vol. 41, N 8. – P. 1497–1504.
23. Deterioration of giant cell arteritis with corticosteroid therapy / H. Staunton [et al.] // *Arch. Neurol.* – 2000 Apr. – Vol. 57, N 4. – P. 581–584.
24. Visual manifestations in giant cell arteritis: trend over 5 decades in a population-based cohort / A. G. Singh [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2015 Feb. – Vol. 42, N 2. – P. 309–315.
25. Danesh-Meyer, H. Poor prognosis of visual outcome after visual loss from giant cell arteritis / H. Danesh-Meyer, P. J. Savino, G. G. Gamble // *Ophthalmology.* – 2005 Jun. – Vol. 112, N 6. – P. 1098–1103.
26. Audiovestibular manifestations in giant cell arteritis: a prospective study / J. C. Amor-Dorado [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2003 Jan. – Vol. 82, N 1. – P. 13–26.
27. Incidence and predictors of large-artery complication (aortic aneurysm, aortic dissection, and/or large-artery stenosis) in patients with giant cell arteritis: a population-based study over 50 years / D. M. Nuenninghoff [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2003 Dec. – Vol. 48, N 12. – P. 3522–3531.
28. The relative risk of aortic aneurysm in patients with giant cell arteritis compared with the general population of the UK / J. C. Robson [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2015 Jan. – Vol. 74, N 1. – P. 129–135.
29. Aortic aneurysm and dissection in patients with biopsy-proven giant cell arteritis from northwestern Spain: a population-based study / M. A. Gonzalez-Gay [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2004 Nov. – Vol. 83, N 6. – P. 335–341.
30. Incidence of severe infections and infection-related mortality during the course of giant cell arteritis: a multicenter, prospective, double-cohort study / J. Schmidt [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2016 Jan. – Vol. 68, N 6. – P. 1477–1482.
31. Polymyalgia manifestations in different conditions mimicking polymyalgia rheumatica / M. A. González-Gay [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2000 Nov-Dec. – Vol. 18, N 6. – P. 755–759.
32. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis / G. G. Hunder [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1990 Aug. – Vol. 33, N 8. – P. 1122–1128.
33. Validity of the American College of Rheumatology criteria for the diagnosis of giant cell arteritis / A. P. Murchison [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2012 Oct. – Vol. 154, N 4. – P. 722–729.
34. Statin or nonsteroidal anti-inflammatory drug use is associated with lower erythrocyte sedimentation rate in patients with giant cell arteritis / R. Hegg [et al.] // *J. Neuroophthalmol.* – 2011 Jun. – Vol. 31, N 2. – P. 135–138.
35. Salvarani, C. Giant cell arteritis with low erythrocyte sedimentation rate: frequency of occurrence in a population-based study / C. Salvarani, G. G. Hunder // *Arthritis Rheum.* – 2001 Apr. – Vol. 45, N 2. – P. 140–145.
36. Antiphospholipid antibodies and thrombophilic factors in giant cell arteritis / G. Espinosa [et al.] // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2001 Aug. – Vol. 31, N 1. – P. 12–20.
37. Epitope mapping of antibodies against ferritin heavy chain in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica / K. Große [et al.] // *Scand. J. Rheumatol.* – 2013. – Vol. 42, N 3. – P. 215–219.
38. Contribution of antiferritin antibodies to diagnosis of giant cell arteritis / A. Régent [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2013 Jul. – Vol. 72, N 7. – P. 1269–1270.
39. Breuer, G. S. Negative temporal artery biopsies: eventual diagnoses and features of patients with biopsy-negative giant cell arteritis compared to patients without arteritis / G. S. Breuer, R. Nesher, G. Nesher // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2008 Nov-Dec. – Vol. 26, N 6. – P. 1103–1106.
40. Importance of specimen length during temporal artery biopsy / E. Ypsilantis [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2011 Nov. – Vol. 98, N 11. – P. 1556–1560.
41. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis / C. Mukhtyar [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2009 Mar. – Vol. 68, N 3. – P. 318–323.
42. Gunawardene, A. R. Facial nerve injury during temporal artery biopsy / A. R. Gunawardene, H. Chant // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* – 2014 May. – Vol. 96, N 4. – P. 257–260.
43. Murchison, A. P. Brow ptosis after temporal artery biopsy: incidence and associations / A. P. Murchison, J. R. Bilyk // *Ophthalmology.* – 2012 Dec. – Vol. 119, N 12. – P. 2637–2642.
44. Laria, A. Color duplex ultrasonography findings of temporal arteries in a case of giant cell arteritis: role in diagnosis and follow-up / A. Laria, A. Lurati, M. Scarpellini // *Open Access Rheumatol.* – 2017 Mar. – Vol. 15, N 9. – P. 55–59.
45. Limited value of temporal artery ultrasonography examinations for diagnosis of giant cell arteritis: analysis of 77 subjects / C. Maldini [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2010 Nov. – Vol. 37, N 11. – P. 2326–2330.
46. Blockmans, D. PET in vasculitis / D. Blockmans // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2011 Jun. – Vol. 1228. – P. 64–70.

Поступила 04.09.2017 г.
Принята в печать 10.10.2017 г.

References

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715
- Nesher G. The diagnosis and classification of giant cell arteritis. *J Autoimmun.* 2014 Feb-Mar;48-49:73-5. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.017
- Nesher G, Breuer GS. Giant Cell Arteritis and Polymyalgia Rheumatica: 2016 Update. *Rambam Maimonides Med J.* 2016 Oct;7(4). doi: 10.5041/RMMJ.10262
- Calvo-Romero JM. Giant cell arteritis. *Postgrad Med J.* 2003 Sep;79(935):511-5.
- Frohman L, Wong AB, Matheos K, Leon-Alvarado LG, Danesh-Meyer HV. New developments in giant cell arteritis. *Surv Ophthalmol.* 2016 Jul-Aug;61(4):400-21. doi: 10.1016/j.survophthal.2016.01.001
- Catanoso M, Macchioni P, Boiardi L, Muratore F, Restuccia G, Cavazza AI, et al. Incidence, Prevalence, and Survival of Biopsy-Proven Giant Cell Arteritis in Northern Italy During a 26-Year Period. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017 Mar;69(3):430-438. doi: 10.1002/acr.22942
- Dababneh A, Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Hajeer A, Thomson W, Ollier W. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica can be differentiated by distinct patterns of HLA class II association. *J Rheumatol.* 1998 Nov;25(11):2140-5.
- Liozon E, Ouattara B, Rhaïem K, Ly K, Bezanahary H, Loustaud V, et al. Familial aggregation in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: a comprehensive literature review including 4 new families. *Clin Exp Rheumatol.* 2009 Jan-Feb;27(1 Suppl 52):S89-94.
- Alvarez-Lafuente R, Fernández-Gutiérrez B, Jover JA, Júdez E, Loza E, Clemente D, et al. Human parvovirus B19, varicella zoster virus, and human herpes virus 6 in temporal artery biopsy specimens of patients with giant cell arteritis: analysis with quantitative real time polymerase chain reaction. *Ann Rheum Dis.* 2005 May;64(5):780-2. doi: 10.1136/ard.2004.025320
- Elling P, Olsson AT, Elling H. Synchronous variations of the incidence of temporal arteritis and polymyalgia rheumatica in different regions of Denmark; association with epidemics of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *J Rheumatol.* 1996 Jan;23(1):112-9.
- Haugeberg G, Bie R, Nordbø SA. Temporal arteritis associated with *Chlamydia pneumoniae* DNA detected in an artery specimen. *J Rheumatol.* 2001 Jul;28(7):1738-9.
- Gilden D, Nagel MA. Varicella zoster virus and giant cell arteritis. *Curr Opin Infect Dis.* 2016 Jun;29(3):275-9. doi: 10.1097/QCO.0000000000000258
- Bhatt AS, Manzo VE, Pedamallu CS, Duke F, Cai D, Bienfang DC, et al. In search of a candidate pathogen for giant cell arteritis: sequencing-based characterization of the giant cell arteritis microbiome. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Jul;66(7):1939-44. doi: 10.1002/art.38631
- Watanabe R, Goronzy JJ, Berry G, Liao YJ, Weyand CM. Giant Cell Arteritis: From Pathogenesis to Therapeutic Management. *Curr Treatm Opt Rheumatol.* 2016 Jun;2(2):126-137. DOI: 10.1007/s40674-016-0043-x
- Ly KH, Régent A, Tamby MC, Mouthon L. Pathogenesis of giant cell arteritis: more than just an inflammatory condition? *Autoimmun Rev.* 2010 Aug;9(10):635-45. doi: 10.1016/j.autrev.2010.05.002
- Liegel K, Feldon S, Williams Z. The immunopathology of giant cell arteritis: diagnostic and therapeutic implications. *J Neuroophthalmol.* 2014 Mar;34(1):100-1. doi: 10.1097/WNO.0000000000000078
- O'Neill L, Rooney P, Molloy D, Connolly M, McCormick J, McCarthy G, et al. Regulation of Inflammation and Angiogenesis in Giant Cell Arteritis by Acute-Phase Serum Amyloid. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Sep;67(9):2447-56. doi: 10.1002/art.39217
- Rodríguez-Pla A, Bosch-Gil JA, Rosselló-Urgell J, Huguet-Redecilla P, Stone JH, Vilardell-Tarres M. Metalloproteinase-2 and -9 in giant cell arteritis: involvement in vascular remodeling. *Circulation.* 2005 Jul;112(2):264-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.520114
- Meshkov AD, Novikov PI, Fomin VV, Moiseev SV. Giant cell arteritis: difficulties in diagnosis and treatment methods. *Klin Farmakologiya i Terapiya.* 2014;23(2):48-54. (In Russ.)
- Nesher G, Berkun Y, Mates M, Baras M, Nesher R, Rubinow A, et al. Risk factors for cranial ischemic complications in giant cell arteritis. *Medicine (Baltimore).* 2004 Mar;83(2):114-22.
- Rüegg S, Engelter S, Jeanneret C, Hetzel A, Probst A, Steck AJ, et al. Bilateral vertebral artery occlusion resulting from giant cell arteritis: report of 3 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2003 Jan;82(1):1-12.
- González-Gay MA, Blanco R, Rodríguez-Valverde V, Martínez-Taboada VM, Delgado-Rodríguez M, Figueroa M, et al. Permanent visual loss and cerebro-vascular accidents in giant cell arteritis: predictors and response to treatment. *Arthritis Rheum.* 1998 Aug;41(8):1497-504.
- Staunton H, Stafford F, Leader M, O'Riordan D. Deterioration of giant cell arteritis with corticosteroid therapy. *Arch Neurol.* 2000 Apr;57(4):581-4.
- Singh AG, Kermani TA, Crowson CS, Weyand CM, Matteson EL, Warrington KJ. Visual manifestations in giant cell arteritis: trend over 5 decades in a population-based cohort. *J Rheumatol.* 2015 Feb;42(2):309-15. doi: 10.3899/jrheum.140188
- Danesh-Meyer H, Savino PJ, Gamble GG. Poor prognosis of visual outcome after visual loss from giant cell arteritis. *Ophthalmology.* 2005 Jun;112(6):1098-103.
- Amor-Dorado JC, Llorca J, Garcia-Porrúa C, Costa C, Perez-Fernandez N, Gonzalez-Gay MA. Audiovestibular manifestations in giant cell arteritis: a prospective study. *Medicine (Baltimore).* 2003 Jan;82(1):13-26.
- Nuenninghoff DM, Hunder GG, Christianson TJ, McClelland RL, Matteson EL. Incidence and predictors of large-artery complication (aortic aneurysm, aortic dissection, and/or large-artery stenosis) in patients with giant cell arteritis: a population-based study over 50 years. *Arthritis Rheum.* 2003 Dec;48(12):3522-31. doi: 10.1002/art.11353
- Robson JC, Kiran A, Maskell J, Hutchings A, Arden N, Dasgupta B, et al. The relative risk of aortic aneurysm in patients with giant cell arteritis compared with the general population of the UK. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jan;74(1):129-35. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204113
- Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Piñeiro A, Pego-Reigosa R, Llorca J, Hunder GG. Aortic aneurysm and dissection in patients with biopsy-proven giant cell arteritis from northwestern Spain: a population-based study. *Medicine (Baltimore).* 2004 Nov;83(6):335-41.

30. Schmidt J, Smail A, Roche B, Gay P, Salle V, Pellet H, et al. Incidence of severe infections and infection-related mortality during the course of giant cell arteritis: a multicenter, prospective, double-cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Jun;68(6):1477-82. doi: 10.1002/art.39596
31. González-Gay MA, García-Porrúa C, Salvarani C, Olivieri I, Hunder GG. Polymyalgia manifestations in different conditions mimicking polymyalgia rheumatic. *Clin Exp Rheumatol.* 2000 Nov-Dec;18(6):755-9.
32. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 1990 Aug;33(8):1122-8.
33. Murchison AP, Gilbert ME, Bilyk JR, Eagle RC Jr, Pueyo V, Sergott RC, et al. Validity of the American College of Rheumatology criteria for the diagnosis of giant cell arteritis. *Am J Ophthalmol.* 2012 Oct;154(4):722-9. doi: 10.1016/j.ajo.2012.03.045
34. Hegg R, Lee AG, Tagg NT, Zimmerman MB. Statin or nonsteroidal anti-inflammatory drug use is associated with lower erythrocyte sedimentation rate in patients with giant cell arteritis. *J Neuroophthalmol.* 2011 Jun;31(2):135-8. doi: 10.1097/WNO.0b013e31820c4421
35. Salvarani C, Hunder GG. Giant cell arteritis with low erythrocyte sedimentation rate: frequency of occurrence in a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2001 Apr;45(2):140-5. doi: 10.1002/1529-0131(200104)45:2<140::AID-ANR166>3.0.CO;2-2
36. Espinosa G, Tàssies D, Font J, Muñoz-Rodríguez FJ, Cervera R, Ordinas A, et al. Antiphospholipid antibodies and thrombophilic factors in giant cell arteritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2001 Aug;31(1):12-20.
37. Große K, Schmidt RE, Witte T, Baerlecken NT. Epitope mapping of antibodies against ferritin heavy chain in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatic. *Scand J Rheumatol.* 2013;42(3):215-9. doi: 10.3109/03009742.2012.733959
38. Régent A, Ly KH, Blet A, Agard C, Puéchal X, Tamas N, et al. Contribution of antiferritin antibodies to diagnosis of giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2013 Jul;72(7):1269-70. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202963
39. Breuer GS, Neshet R, Neshet G. Negative temporal artery biopsies: eventual diagnoses and features of patients with biopsy-negative giant cell arteritis compared to patients without arteritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2008 Nov-Dec;26(6):1103-6.
40. Ypsilantis E, Courtney ED, Chopra N, Karthikesalingam A, Eltayab M, Katsoulas N, et al. Importance of specimen length during temporal artery biopsy. *Br J Surg.* 2011 Nov;98(11):1556-60. doi: 10.1002/bjs.7595
41. Mukhtyar C, Guillemin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Mar;68(3):318-23. doi: 10.1136/ard.2008.088351
42. Gunawardene AR, Chant H. Facial nerve injury during temporal artery biopsy. *Ann R Coll Surg Engl.* 2014 May;96(4):257-60. doi: 10.1308/003588414X13814021679438
43. Murchison AP, Bilyk JR. Brow ptosis after temporal artery biopsy: incidence and associations. *Ophthalmology.* 2012 Dec;119(12):2637-42. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.07.020
44. Laria A, Lurati A, Scarpellini M1. Color duplex ultrasonography findings of temporal arteries in a case of giant cell arteritis: role in diagnosis and follow-up. *Open Access Rheumatol.* 2017 Mar;9:55-59. doi: 10.2147/OARRR.S110585
45. Maldini C, Dépinay-Dhellemmes C, Tra TT, Chauveau M, Allanore Y, Gossec L, et al. Limited value of temporal artery ultrasonography examinations for diagnosis of giant cell arteritis: analysis of 77 subjects. *J Rheumatol.* 2010 Nov;37(11):2326-30. doi: 10.3899/jrheum.100353
46. Blockmans D. PET in vasculitis. *Ann N Y Acad Sci.* 2011 Jun;1228:64-70. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06021.x

Submitted 04.09.2017

Accepted 10.10.2017

Сведения об авторах:

Макаренко Е.В. – д.м.н., профессор кафедры терапии № 2 ФПК и ПК, Витебский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Makarenko E.V. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Internal Medicine No. 2 of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра терапии № 2 ФПК и ПК. E-mail: makarenkoe@tut.by – Макаренко Елена Владимировна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Internal Medicine No. 2 of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: makarenkoe@tut.by – Elena V. Makarenko.

ГИГАНТОКЛЕТОЧНЫЙ АРТЕРИИТ. ЧАСТЬ II

МАКАРЕНКО Е.В.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №5. – С. 31-39.

GIANT CELL ARTERITIS. PART II

MAKARENKO E.V.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(5):31-39.

Резюме.

Основу терапии гигантоклеточного артериита составляют глюкокортикостероиды. Для уменьшения риска осложнений, ассоциированных с их применением, может быть использована иммуносупрессивная терапия метотрексатом. В 2016 г. опубликованы рекомендации по ведению пациентов с гигантоклеточным артериитом, созданные Французской исследовательской группой по изучению васкулитов крупных сосудов (Groupe d'Étude Française des Artérites des gros vaisseaux, GEFA). Они касаются номенклатуры заболевания, классификационных критериев гигантоклеточного артериита, роли биопсии височной артерии и методов визуализации в диагностике этой патологии, способов выявления поражений аорты и ее ветвей, режима назначения глюкокортикостероидов, лечения осложнений гигантоклеточного артериита, показания к применению иммунодепрессантов или таргетной биологической терапии, а также ведения пациентов с обострениями и рецидивами.

Ключевые слова: гигантоклеточный артериит, височный артериит, лечение, рекомендации.

Abstract.

The basis for the therapy of giant cell arteritis is glucocorticosteroids. To reduce the risk of complications associated with their use, immunosuppressive therapy with methotrexate may be used. In 2016 recommendations for the management of patients with giant cell arteritis, elaborated by the French Research Group for the Study of Vasculitis of Large Vessels (Groupe d'Étude Française des Artérites des gros vaisseaux, GEFA), were published. They concern the nomenclature of the disease, the classification criteria of giant cell arteritis, the role of temporal artery biopsy and imaging methods in the diagnosis of this pathology, the methods used for detecting aorta and its branches lesions, the mode of glucocorticosteroids administration, the treatment of giant cell arteritis complications, indications for the use of immunosuppressants or targeted biotherapy as well as the management of patients with exacerbations and relapses.

Key words: giant cell arteritis, temporal arteritis, treatment, recommendations.

Гигантоклеточный артериит (ГКА) может сопровождаться такими серьезными осложнениями, как потеря зрения, возникновение инсульта или расслаивающая аневризма аорты. Эти осложнения могут быть предотвращены при своевременно начатом лечении заболевания [1-4]. Тактика ведения пациентов с ГКА обсуждается в ряде согласительных документов.

Лечение гигантоклеточного артериита

Глюкокортикостероиды

Системные глюкокортикостероиды (ГКС) в высокой дозе являются терапией выбора при ГКА и должны назначаться пациентам сразу же, как только устанавливается диагноз заболевания [4]. Раннее начало лечения имеет решающее значение при ГКА

для предотвращения необратимых ишемических осложнений, таких как острая потеря зрения или инсульт. Начало лечения не следует откладывать в ожидании результатов биопсии височной артерии, которая, тем не менее, должна быть выполнена как можно скорее [3, 5.] Характерно быстрое улучшение всех клинических проявлений после начала лечения [1-3]. Отсутствие существенной положительной динамики в состоянии пациентов через 5 дней лечения ГКС, даже при положительном результате биопсии височной артерии, ставит под сомнение правильность диагностики ГКА. Необходимо учесть, что это может быть также связано с наличием сопутствующих состояний [1].

При ГКА начальная доза ГКС по рекомендации EULAR составляет в пересчете на преднизолон 1 мг/кг/день, до 60 мг/сут. Начальная высокая доза должна поддерживаться в течение месяца. Одновременно с приемом ГКС рекомендуется также осуществлять профилактику стероидного остеопороза [5]. В соответствии с алгоритмом, представленным в рекомендациях Британского общества ревматологии (The British Society for Rheumatology, BSR) и Британского общества специалистов в области ревматологии (British Health Professionals in Rheumatology, BHPR) 2010 г., стартовая доза ГКС при неосложненном ГКА (отсутствии глазных симптомов и перемежающейся «хромоты» нижней челюсти) составляет 40 мг/сут, а в том случае, если имеются указанные осложнения – 60 мг/сут [2].

Появление положительной динамики в клинической картине заболевания наряду с нормализацией скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и содержания С-реактивного белка (СРБ) является основанием для постепенного снижения суточной дозы ГКС. Рекомендуется избегать альтернирующей терапии, т.к. такая тактика может привести к обострению заболевания [5]. При уменьшении дозы ГКС необходим тщательный контроль за состоянием пациентов, чтобы не пропустить возобновление симптомов ГКА [3]. Частота рецидивов при попытке отменить ГКС в течение 6 месяцев от начала лечения составляет 90% [6]. Медленное снижение дозы ГКС с меньшей вероятностью приводит к рецидиву заболевания [1]. В соответствии с рекомендациями BSR и BHPR дозу снижают на 10 мг каждые 2 недели до 20 мг, затем по 2,5 мг каждые 2-4 недели до 10 мг, затем по 1 мг каждые 1-2 месяца при условии, что нет признаков рецидива заболевания [2].

Следует отметить, что СОЭ и уровень СРБ не всегда коррелируют с активностью болезни. По-

вышение показателей острофазовых реакций в то время, когда отсутствуют симптомы заболевания, не является абсолютным показанием для увеличения дозы ГКС. В таких случаях предпочтительнее уменьшить скорость снижения дозы и продолжать внимательно следить за состоянием пациента. В то же время, доза ГКС должна быть увеличена, если симптомы болезни повторяются, даже в том случае, когда СОЭ или уровень СРБ остаются в пределах нормы. Средняя продолжительность терапии ГКС составляет 2-3 года, но лечение ГКА может продлеваться на несколько лет. Некоторые пациенты не могут прекратить прием ГКС из-за рецидивов заболевания, что наблюдается в половине случаев ГКА, а также вторичной надпочечниковой недостаточности [4]. Большинство рецидивов протекает не тяжело, но возможно развитие инсульта или потери зрения во время приема ГКС или после прекращения лечения [3].

Пациентам с сосудистыми осложнениями, такими как потеря зрения (кратковременная или постоянная), диплопия, транзиторные ишемические атаки или инсульт, назначается пульс-терапия высокими дозами ГКС, которые составляют 500-1000 мг/день метилпреднизолона внутривенно в течение трех последующих дней [3, 5]

Индивидуальные случаи заболевания существенно различаются, поэтому точные дозы ГКС и продолжительность лечения должны быть скорректированы с учетом клинических проявления заболеваний и наличия побочных эффектов лекарственных средств. Выраженный системный воспалительный ответ в дебюте заболевания ассоциирован с длительным течением ГКА и частыми обострениями, что требует более высоких кумулятивных доз ГКС [3, 7].

Ацетилсалициловая кислота

Повышен ли риск сердечно-сосудистых заболеваний при ГКА, остается предметом дискуссий [8]. В то же время имеются исследования, которые показали более высокую частоту возникновения инфаркта миокарда, инсульта или заболеваний периферических сосудов у пациентов с ГКА в сравнении с контрольной группой лиц, особенно в первый месяц после постановки диагноза. Ретроспективные исследования позволили установить, что добавление к терапии ГКС низких доз аспирина (≤ 100 мг/сут) снижает частоту потери зрения, инсульта и сердечно-сосудистых событий [9, 10]. По всей видимости, это связано с его антитромбоцитарным эффектом [1, 11]. Эксперты EULAR [5] рекоменду-

ют использовать аспирин в низких дозах (75-150 мг/день) всем пациентам с ГКА в связи с повышенным риском развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий.

Адъювантная терапия иммунодепрессантами

Длительный прием ГКС может сопровождаться такими осложнениями, как сахарный диабет, инфекции, катаракта, артериальная гипертензия, асептический некроз головки бедренной кости, желудочно-кишечные кровотечения и остеопороз, особенно у пожилых пациентов. Кроме того, в случае возникновения рецидива ГКА может потребоваться повторное назначение высоких доз ГКС, что, в свою очередь, увеличивает риск негативных воздействий, связанных с их применением. Для повышения эффективности лечения и уменьшения побочных реакций ГКС в качестве дополнительной терапии были апробированы иммунодепрессанты [4, 12-14].

Метотрексат

Для пациентов, у которых неоднократно возникали обострения заболевания во время снижения дозы ГКС, был использован в качестве стероид-сберегающего агента метотрексат, хотя доказательства его эффективности неоднозначные [1, 3, 15]. Это наиболее изученная адъювантная терапия. Рекомендуемая доза метотрексата при ГКА составляет 10-15 мг в неделю. Установлено, что метотрексат, назначенный в дебюте болезни, может снизить частоту рецидивов и уменьшить суммарную дозу ГКС, но не оказывает существенного влияния на частоту побочных реакций [12, 16].

Метаанализ трех рандомизированных контролируемых исследований, оценивающих эффективность метотрексата в качестве ГКС-сберегающего средства, при назначении в дозах от 7,5 мг до 15 мг в неделю показал снижение риска первого рецидива на 35% и риск повторного рецидива на 51%. Пациенты, получавшие метотрексат, имели более высокую вероятность отмены ГКС после 24 недели лечения. Кроме того, применение метотрексата привело к уменьшению кумулятивной дозы ГКС на 842 мг в течение 48 недель ($p < 0,001$). В то же время отсутствовали преимущества в отношении неблагоприятных событий, связанных с лечением. Чаще всего регистрировались такие побочные реакции, как инфекции, нарушение тестов, отражающих функцию печени, переломы, диабет, злокачественные новообразования, воспаление

слизистой оболочки полости рта, тромбоцитопения и лейкопения [5, 12]. Следует помнить о том, что применение этого лекарственного средства может представлять угрозу для здоровья пациентов с тяжелыми заболеваниями печени, почечной недостаточностью, гематологическими заболеваниями, а также употребляющих алкоголь в умеренных или значительных количествах [1].

При плохой переносимости метотрексата может быть назначен азатиоприн в дозе 2 мг/кг/сут или 150 мг/сут, эффективность которого также была продемонстрирована при ГКА [5, 17, 18].

Микофенолата мофетил

Микофенолата мофетил (ММФ) представляет собой ингибитор инозинмонофосфат дегидрогеназы, который известен как эффективный иммуносупрессивный препарат, рекомендованный для лечения АНЦА-ассоциированных васкулитов и волчаночного нефрита [19, 20].

Имеются единичные сообщения о его применении у пожилых пациентов с ГКА при высоком риске побочных реакций, индуцированных приемом ГКС. ММФ использовался в качестве стероид-сохраняющего агента в дозе 2 г/день у трех пациентов с ГКА, нуждающихся в длительном лечении ГКС в высоких дозах, как дополнение к преднизолону. Все пациенты смогли быстрее, чем обычно, снизить дозу ГКС, при этом отсутствовали системные проявления, и не возникло рецидивов заболевания или новых глазных симптомов [4, 21]. Возможность применения ММФ при ГКА требует дальнейшего подтверждения.

Циклофосфамид

В нескольких исследованиях применялся циклофосфамид для индукции ремиссии при ГКА у пациентов, которые имели осложнения заболевания или зависимость от ГКС [22, 23].

Наиболее частыми побочными реакциями, которые появлялись при использовании этого лекарственного средства, были гематологические и инфекционные осложнения. В настоящее время назначение циклофосфамида в качестве агента первой линии в лечении ГКА ставится под сомнение из-за большого числа нежелательных явлений, связанных с его использованием, в то время как ГКА является заболеванием пожилых людей с низкой ранней смертностью [4, 24].

Лефлуномид

Лефлуномид является ингибитором синте-

за пиримидина, который используется в качестве эффективного болезнь-модифицирующего средства при ревматоидном и псориатическом артрите. Активный метаболит лефлуномида ингибирует созревание дендритных клеток, которые участвуют в патогенезе ГКА. Это приводит к уменьшению продукции провоспалительных цитокинов, в частности уровня ИЛ-6, который, как известно, повышен при ГКА, и считается ответственным за инициирование воспалительного каскада [25, 26]. Проведенные исследования показали, что лефлуномид является эффективным препаратом, позволяющим снизить дозу применяемых ГКС. Причиной прекращения лечения у части пациентов были диарея, сыпь и общее недомогание. Для уточнения роли лефлуномида в лечении ГКА требуются дополнительные исследования [4].

Эксперты BSR и BHPR рекомендуют рассмотреть возможность назначения адъювантной терапии метотрексатом или другими иммунодепрессантами при повторном рецидиве заболевания и невозможности снижения дозы ГКС. Предлагается начать лечение иммунодепрессантами при третьем рецидиве заболевания [2].

Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа

Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) эффективны при большом количестве воспалительных процессов, в том числе при ревматоидном артрите и анкилозирующем спондилите [27]. В настоящее время отсутствуют доказательства того, что применение анти-ФНО-терапии имеет преимущество в лечении ГКА, несмотря на отдельные сообщения об успешном использовании этой группы лекарственных средств [4]. Эксперты EULAR не рекомендуют назначать ингибиторы ФНО-α пациентам с ГКА в связи с тем, что они не снижают риск рецидива заболевания в сравнении с монотерапией ГКС [5].

Тоцилизумаб

В нескольких тематических исследованиях сообщалось о положительном влиянии тоцилизумаба при ГКА. Тоцилизумаб – это рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) из подкласса иммуноглобулинов G1 (IgG1). Тоцилизумаб селективно связывается и подавляет как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6 (sIL-6R и mIL-6R) [4]. В рандомизированном проспективном исследовании с участием 30

пациентов с ГКА сообщалось, что те, кто получал комбинацию тоцилизумаба и преднизолона, были способны прекратить лечение преднизолоном на 12 недель раньше, чем пациенты, получавшие только преднизолон. Тоцилизумаб назначался в дозе 8 мг/кг каждые 4 недели внутривенно [28]. В настоящее время продолжаются исследования по оценке эффективности тоцилизумаба, а также проводится испытание сирукумаба, полностью человеческого анти-ИЛ-6 (IgG1-каппа) с высоким сродством и специфичностью в отношении связывания человеческого ИЛ-6 [1].

Ритуксимаб

Ритуксимаб представляет собой синтетические (генно-инженерные) химерные моноклональные антитела мыши/человека, обладающие специфичностью к CD20 антигену, находящемуся на поверхности В-лимфоцитов. Ритуксимаб относится к иммуноглобулинам класса G1 (IgG1 каппа). Описан хороший ответ на лечение ритуксимабом у пациента с ГКС-зависимым ГКА [29]. Однако по результатам исследования оценить его эффективность невозможно, т.к. одновременно проводилась терапия циклофосфамидом. Возможность использования ритуксимаба при ГКА является сомнительной в связи с тем, что он является блоком опосредуемого В-лимфоцитами воспаления, в то время как при ГКА ведущую роль играют Т-лимфоциты [4].

Эксперты BSR и BHPR не рекомендуют использовать биологическую терапию в лечении ГКА, т.к. она требует дальнейшего изучения [2].

Пеноксифиллин

Предполагается положительная роль пентоксифиллина в лечении ГКА [30]. Пеноксифиллин является конкурентным неселективным ингибитором фосфодиэстеразы. Было показано, что он подавляет продукцию провоспалительного ИЛ-12 с последующим ингибированием ФНО-α и увеличением образования противовоспалительного ИЛ-10 и простагландина E2 [31]. Несмотря на потенциальную положительную роль пентоксифиллина в регуляции иммунных ответов типа 1, до настоящего времени не проводилось исследований по его использованию в лечении ГКА [4].

Хирургические методы лечения

Некоторым пациентам с ГКА при вовлечении в патологический процесс аорты и периферических сосудов могут потребоваться хирур-

гические вмешательства, такие как баллонная ангиопластика и стентирование в случае сосудистых стенозов, а также протезирование при развитии аневризмы аорты [1, 4].

Мониторинг состояния пациентов

Несмотря на то, что клинические проявления ГКА и лабораторные маркеры воспаления имеют тенденцию быстро реагировать на лечение ГКС, рецидивы и обострения заболевания часто возникают на фоне снижения дозы ГКС. При этом могут возобновиться симптомы ГКА и признаки ревматической полимиалгии. В рамках повседневного наблюдения следует спрашивать пациентов о появлении таких проявлений болезни, как головная боль, глазные симптомы, «хромота» нижней челюсти или повышение температуры. Важно не пропустить новое начало ишемических симптомов (обморок, транзиторная ишемическая атака или «хромота» конечности). Одной из задач ревматолога является обучение пациентов своевременному распознаванию симптомов обострения ГКА [2]. Физикальный осмотр должен включать оценку артериального давления на обеих руках, выслушивание шумов над сосудами и поиск клинических признаков рецидива. В соответствии с рекомендациями BSR и BHPR наблюдение за пациентами с ГКА следует осуществлять в 1, 3 и 6 неделю от начала заболевания, а затем через 3, 6, 9 и 12 месяцев в течение первого года. При каждом посещении должны быть выполнены следующие исследования: полный анализ крови, определение СОЭ, уровня СРБ, мочевины, электролитов, и глюкозы [2]. Последующее наблюдение должно быть пожизненным. Рекомендуется скрининг возможных осложнений со стороны аорты с помощью ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной томографии (КТ) или магнитнорезонансной томографии (МРТ). Необходимо наблюдение пациентов офтальмологом, а также выполнение денситометрии костей для своевременного выявления стероидного остеопороза [1].

Итогом исследований, посвященных проблеме менеджмента пациентов с ГКА, которые обобщают и подытоживают имеющиеся в мировой литературе сведения, явились Рекомендации по ведению пациентов с гигантоклеточным артериитом, созданные в 2016 г. французской исследовательской группой по изучению васкулитов крупных сосудов (Groupe d'Étude Française des Artérites des gros vaisseaux, GEFA) [32].

Исследовательская группа, в состав которой входило 33 врача, была сформирована на основе

многодисциплинарного подхода. Целью GEFA явилось создание надежного руководства для практических врачей. Разработка рекомендаций продолжалась с февраля 2014 г. по май 2015 г. Степень согласия между членами группы оценивалась с помощью 5-балльной шкалы Лайкерта (Likert scale), в которой использовалось 5 градаций: полностью не согласен, не согласен, затрудняюсь ответить, согласен, полностью согласен. Рекомендация одобрялась, если были согласны $\geq 80\%$ членов группы. В 15 положениях сформулирована 31 рекомендация. Они касаются номенклатуры заболевания, классификационных критериев ГКА, роли биопсии височной артерии и методов визуализации в диагностике этой патологии, способов выявления поражений аорты и ее ветвей, режима назначения ГКС, лечения осложнений ГКА, показаний к применению иммунодепрессантов или таргетной биологической терапии, дополнительных методов лечения, а также ведения пациентов с обострениями и рецидивами.

Рекомендации GEFA по ведению пациентов с гигантоклеточным артериитом

Положение 1: терминология.

1а Рекомендовано использовать термин «гигантоклеточный артериит», или «гигантоклеточный артериит (Хортона)».

Положение 2: номенклатура и классификация.

2а ГКА следует определять как артериит аорты и/или ее ветвей у лиц старше 50-летнего возраста с вовлечением черепных артерий (клиническим или гистологическим) или органов зрения.

2б. В исследовательских целях для определения васкулита как ГКА следует использовать классификационные критерии Американской коллегии ревматологов (ACR).

Положение 3: клинический диагноз

3а Диагноз ГКА следует рассматривать преимущественно у пациентов старше 50 лет с вновь возникшей головной болью, перемежающейся «хромотой» нижней челюсти, аномалиями височных артерий, выявленными при физикальном осмотре или внезапном начале глазных симптомов.

3б. Не рекомендуется обосновывать диагноз достоверного ГКА, опираясь только на клинические признаки заболевания без проведения дополнительных диагностических тестов.

Положение 4: биопсия височной артерии.

4а Биопсию височной артерии необходимо выполнить для обоснования достоверного диагно-

за ГКА, но из-за этого не следует откладывать начало лечения, а отрицательные результаты биопсии не исключают диагноз ГКА.

4b Результаты биопсии височной артерии, характерные для ГКА, свидетельствуют об инфильтрации меди мононуклеарными клетками; дополнительно в инфильтрате выявляются гигантские клетки и/или эластофagia.

4с Стратегия первой линии должна основываться на односторонней биопсии височной артерии длиной не менее 1 см и исследовании многочисленных серийных срезов.

Положение 5: визуализация височной артерии.

5a Визуализация височной артерии при ультразвуковом доплеровском исследовании или МРТ не могут заменить биопсию височной артерии как диагностические методы первого выбора.

5b Ультразвуковое доплеровское исследование височных артерий должно выполняться опытным специалистом.

5с МРТ височных артерий не рекомендуется.

Положение 6: визуализация аорты и ее ветвей для диагностики ГКА.

6a. Клинический диагноз ГКА может подтверждаться КТ или МРТ сосудов, а также позитронно-эмиссионной томографией с 18флуородо-глюкозой, позволяющих выявлять аортит или артериит ветвей аорты, но методы визуализации аорты и ее ветвей не могут заменить биопсию височной артерии как исследования первого выбора.

Положение 7: биомаркеры.

7a Лабораторные исследования для диагностики ГКА должны включать определение количества СРБ и воспалительного маркера с более медленным ответом (СОЭ или фибриногена).

7b Не рекомендуется определять другие биомаркеры, кроме СРБ, СОЭ и фибриногена для диагностики ГКА или мониторинга активности заболевания.

Положение 8: поиск осложнений со стороны аорты.

8a КТ- или МРТ-скрининг осложнений со стороны аорты рекомендуется при установлении диагноза ГКА, затем каждые 2-5 лет, в том случае, если у пациента нет противопоказаний к оперативным вмешательствам на аорте.

Положение 9: глюкокортикоидная терапия неосложненного ГКА (то есть без офтальмологических проявлений и без аортита или артериита ветвей аорты)

9a Рекомендуется лечение неосложненно-

го ГКА пероральным преднизолоном в начальной дозе 0,7 мг/кг/день с постепенным снижением до 15-20 мг/день в течение 3 месяцев лечения, затем до 7,5-10 мг/сут через 6 месяцев, до 5 мг/день через 12 месяцев и отмена ГКС в течение 18-24 месяцев.

9b. Систематическое начало лечения с пульс-терапии внутривенным метилпреднизолоном не рекомендуется

Положение 10: лечение ГКА с офтальмологическими нарушениями.

10a В случае предполагаемого ГКА с временными или постоянными офтальмологическими нарушениями следует немедленно начать лечение с приема преднизолона внутрь в дозе 1 мг/кг/день или с внутривенного введения метилпреднизолона в дозе 500-1000 мг/сут в течение 1-3 дней (с последующим переходом на пероральный преднизолон в дозе 1 мг/кг/день).

10b Схема снижения дозы ГКС и продолжительность лечения ГКА с офтальмологическими проявлениями аналогичны тем, которые используются при неосложненном ГКА.

10с При ГКА с офтальмологическими проявлениями следует рекомендовать назначение аспирина в дозе 75-300 мг/сут.

Положение 11: лечение ГКА с аортоартериитом.

11a Лечение ГКА с бессимптомным вовлечением аорты или ее ветвей и отсутствием осложнений осуществляется ГКС в режиме, рекомендованном для неосложненного ГКА.

11b В том случае, если в дебюте ГКА имеются осложнения аортоартериита (дилатация, аневризма аорты или ее расслоение) или имеется клиническая симптоматика поражения (перемежающаяся хромота конечности или ишемия), может быть назначена начальная доза перорального преднизолона равная 1 мг/кг/день.

11с За исключением чрезвычайных ситуаций, реконструктивные операции на аорте должны быть запланированы после того, как уменьшится системная воспалительная реакция.

Положение 12: дополнительный иммунодепрессант или иммуномодулирующее лечение.

12a. Систематическое назначение иммунодепрессанта или иммуномодулирующего средства в случае недавно диагностированного ГКА не рекомендуется.

12b Дополнительная иммуносупрессия метотрексатом может быть рассмотрена у отдельных пациентов с недавно диагностированным ГКА, у которых терапия ГКС является серьезной проблемой.

Положение 13: таргетная биологическая терапия.

13а Назначение таргетной биологической терапии при ГКА не рекомендуется.

Положение 14: аспирин, антикоагулянты и статины.

14а. Низкие дозы аспирина (75–300 мг/день) должны быть рассмотрены для каждого пациента с недавно диагностированным ГКА после оценки отношения риск/польза; при офтальмологических нарушениях следует рекомендовать назначение аспирина в низкой дозе.

14b Систематическое назначение антикоагулянта или статина не рекомендуется.

Положение 15: лечение обострения и рецидива.

15а При первом обострении или рецидиве рекомендуется лечение ГКС в дозе, которая зависит от серьезности симптомов или, по крайней мере, необходимо вернуться к ранее эффективной дозе.

15b При неоднократных обострениях и рецидивах ГКА, а также у ГКС-зависимых пациентов, принимающих по 10–15 мг/сут преднизолона (или эквивалентного средства), может быть дополнительно назначен метотрексат; в случае неэффективности метотрексата можно рассматривать лечение тоцилизумабом.

15с. Чисто биологическое «обострение» или «рецидив» (изолированное повышение уровней воспалительных биомаркеров) не обязательно требует увеличения дозы ГКС или присоединения альтернативной терапии, но, тем не менее, необходимо более тщательное наблюдение за пациентами.

Прогноз

В большинстве случаев продолжительность жизни пациентов с ГКА не отличается от таковой в популяции. В то же время следует учитывать, что ГКА может быть ассоциирован с повышенным риском возникновения инфаркта миокарда, инсульта, заболеваний периферических сосудов и развитием слепоты. Осложнения ГКА возникают преимущественно в течение первого месяца после установления диагноза. Значимое влияние на качество жизни оказывают неблагоприятные эффекты, связанные с использованием ГКС. Самой частой побочной реакцией является развитие кушингоидного синдрома. Кроме того, у пациентов, принимающих ГКС, в 3 раза повышен риск развития переломов, диабета, инфекции и катаракты [1].

Заключение

Назначение ГКС в высоких дозах является эффективным методом лечения ГКА, позволяющим при своевременном назначении предотвратить развитие осложнений. Для снижения риска побочных реакций, ассоциированных с применением ГКС, особенно у пожилых пациентов, может быть использована глюкокортикостероид-сберегающая терапия иммунодепрессантами. В качестве перспективного направления в лечении ГКА рассматривается терапия генно-инженерными биологическими средствами, в частности такими, как ингибирование интерлейкина-6 тоцилизумабом.

Литература

1. Hoffman, G. S. Giant Cell Arteritis / G. S. Hoffman // *Ann. Intern. Med.* – 2016 Nov. – Vol. 165, N 9. – P. ITC65–ITC80.
2. BSR and BHPR guidelines for the management of giant cell arteritis / B. Dasgupta [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2010 Aug. – Vol. 49, N 8. – P. 1594–1597.
3. Nesher, G. Giant Cell Arteritis and Polymyalgia Rheumatica: 2016 Update / G. Nesher, G. S. Breuer // *Rambam Maimonides Med. J.* – 2016 Oct. – Vol. 7, N 4.
4. New developments in giant cell arteritis / L. Frohman [et al.] // *Surv. Ophthalmol.* – 2016 Jul-Aug. – Vol. 61, N 4. – P. 400–421.
5. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis / C. Mukhtyar [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2009 Mar. – Vol. 68, N 3. – P. 318–323.
6. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis / G. S. Hoffman [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2002 May. – Vol. 46, N 5. – P. 1309–1318.
7. Giant cell arteritis: intensity of the initial systemic inflammatory response and the course of the disease / G. Nesher [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2008 May-Jun. – Vol. 26, N 3, suppl. 49. – P. S30–S34.
8. Ungprasert, P. Coronary artery disease in giant cell arteritis: a systematic review and meta-analysis / P. Ungprasert, M. J. Koster, K. J. Warrington // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2015 Apr. – Vol. 44, N 5. – P. 586–591.
9. Low-dose aspirin and prevention of cranial ischemic complications in giant cell arteritis / G. Nesher [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2004 Apr. – Vol. 50, N 4. – P. 1332–1337.
10. Antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with giant cell arteritis / M. S. Lee [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2006 Oct. – Vol. 54, N 10. – P. 3306–3309.
11. Nesher, G. The diagnosis and classification of giant cell arteritis / G. Nesher // *J. Autoimmun.* – 2014 Feb-Mar. – Vol. 48/49. – P. 73–75.
12. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis / A. D. Mahr [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2007 Aug. – Vol. 56, N 8. – P. 2789–2797.
13. Glucocorticoid therapy in giant cell arteritis: duration and adverse outcomes / A. Proven [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2003 Oct. – Vol. 49, N 5. – P. 703–708.
14. Mycophenolate mofetil as steroid-sparing treatment for

- elderly patients with giant cell arteritis: report of three cases / S. Sciascia [et al.] // *Aging Clin. Exp. Res.* – 2012 Jun. – Vol. 24, N 3. – P. 273–277.
15. Prednisone plus methotrexate for polymyalgia rheumatica: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / R. Caporali [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 141, N 7. – P. 493–500.
 16. Combined treatment of giant-cell arteritis with methotrexate and prednisone. a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / J. A. Jover [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2001 Jan. – Vol. 134, N 2. – P. 106–114.
 17. De Silva, M. Azathioprine in giant cell arteritis/polymyalgiarheumatica: a double-blind study / M. De Silva, B. L. Hazleman // *Ann. Rheum. Dis.* – 1986 Feb. – Vol. 45, N 2. – P. 136–138.
 18. Гигантоклеточный артериит: трудности диагностики и методы лечения / А. Д. Мешков [и др.] // *Клин. фармакология и терапия.* – 2014. – Т. 23, № 2. – С. 48–54.
 19. Lourdudoss, C. Mycophenolate mofetil in the treatment of SLE and systemic vasculitis: experience at a single university center / C. Lourdudoss, Rv. Vollenhoven // *Lupus.* – 2014 Mar. – Vol. 23, N 3. – P. 299–304.
 20. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement / W. Hu [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2008 Apr. – Vol. 23, N 4. – P. 1307–312.
 21. Mycophenolate mofetil as steroid-sparing treatment for elderly patients with giant cell arteritis: report of three cases / S. Sciascia [et al.] // *Aging Clin. Exp. Res.* – 2012 Jun. – Vol. 24, N 3. – P. 273–277.
 22. Treatment of giant cell arteritis with cyclophosphamide pulses / S. de Vita [et al.] // *J. Intern. Med.* – 1992 Oct. – Vol. 232, N 4. – P. 373–375.
 23. Treatment of refractory giant cell arteritis with cyclophosphamide: a retrospective analysis of 35 patients from three centres / J. Loock [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2012 Jan-Feb. – Vol. 30, N 1, suppl. 70. – P. S70–S76.
 24. Role of oral cyclophosphamide in the treatment of giant cell arteritis / L. Quartuccio [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2012 Sep. – Vol. 51, N 9. – P. 1677–1686.
 25. Efficacy and tolerability of leflunomide in difficult-to-treat polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: a case series / T. Adizie [et al.] // *Int. J. Clin. Pract.* – 2012 Sep. – Vol. 66, N 9. – P. 906–909.
 26. Diamantopoulos, A. P. Leflunomide as a corticosteroid-sparing agent in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: a case series / A. P. Diamantopoulos, H. Hetland, G. Myklebust // *Biomed. Res. Int.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 120638.
 27. Treatment of refractory temporal arteritis with adalimumab / M. M. Ahmed [et al.] // *Clin. Rheumatol.* – 2007 Aug. – Vol. 26, N 8. – P. 1353–1355.
 28. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial / P. M. Villiger [et al.] // *Lancet.* – 2016 May. – Vol. 387, N 10031. – P. 1921–1927.
 29. Bhatia, A. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) as an adjunct in the treatment of giant cell arteritis / A. Bhatia, P. J. Ell, J. C. Edwards // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005 Jul. – Vol. 64, N 7. – P. 1099–1100.
 30. Fernández-Fernández, F. J. Might pentoxifylline have a role as adjuvant therapy for patients with giant cell arteritis? / F. J. Fernández-Fernández // *Drugs Aging.* – 2011 Oct. – Vol. 28, N 10. – P. 847.
 31. Inhibition of human interleukin-12 production by pentoxifylline / D. R. Moller [et al.] // *Immunology.* – 1997. – Vol. 91, N 2. – P. 197–203.
 32. Management of giant cell arteritis: Recommendations of the French Study Group for Large Vessel Vasculitis (GEFA) / B. Bienvenu [et al.] // *Rev. Med. Interne.* – 2016 Mar. – Vol. 37, N 3. – P. 154–165.

Поступила 04.09.2017 г.

Принята в печать 10.10.2017 г.

References

1. Hoffman GS. Giant Cell Arteritis / G. S. Hoffman. *Ann Intern Med.* 2016 Nov;165(9):ITC65-ITC80. doi: 10.7326/AITC201611010
2. Dasgupta B, Borg FA, Hassan N, Alexander L, Barraclough K, Bourke B, Fulcher J, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford).* 2010 Aug;49(8):1594-7. doi: 10.1093/rheumatology/keq039a
3. Nesher G, Breuer GS. Giant Cell Arteritis and Polymyalgia Rheumatica: 2016 Update. *Rambam Maimonides Med J.* 2016 Oct;7(4). doi: 10.5041/RMMJ.10262
4. Frohman L, Wong AB, Matheos K, Leon-Alvarado LG, Danesh-Meyer HV. New developments in giant cell arteritis. *Surv Ophthalmol.* 2016 Jul-Aug;61(4):400-21. doi: 10.1016/j.survophthal.2016.01.001
5. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Mar;68(3):318-23. doi: 10.1136/ard.2008.088351
6. Hoffman GS, Cid MC, Hellmann DB, Guillevin L, Stone JH, Schousboe J, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 2002 May;46(5):1309-18. doi: 10.1002/art.10262
7. Nesher G, Nesher R, Mates M, Sonnenblick M, Breuer GS. Giant cell arteritis: intensity of the initial systemic inflammatory response and the course of the disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2008 May-Jun;26(3 Suppl 49):S30-4.
8. Ungprasert P, Koster MJ, Warrington KJ. Coronary artery disease in giant cell arteritis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2015 Apr;44(5):586-591. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.10.010
9. Nesher G, Berkun Y, Mates M, Baras M, Rubinow A, Sonnenblick M. Low-dose aspirin and prevention of cranial ischemic complications in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 2004 Apr;50(4):1332-7. doi: 10.1002/art.20171
10. Lee MS, Smith SD, Galor A, Hoffman GS. Antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 2006 Oct;54(10):3306-9. doi: 10.1002/art.22141
11. Nesher G. The diagnosis and classification of giant cell arteritis. *J Autoimmun.* 2014 Feb-Mar;48-49:73-5. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.017
12. Mahr AD, Jover JA, Spiera RF, Hernández-García C, Fernández-Gutiérrez B, Lavalley MP, et al. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2007

- Aug;56(8):2789-97. doi: 10.1002/art.22754
13. Proven A, Gabriel SE, Orces C, O'Fallon WM, Hunder GG. Glucocorticoid therapy in giant cell arteritis: duration and adverse outcomes. *Arthritis Rheum.* 2003 Oct;49(5):703-8. doi: 10.1002/art.11388
14. Sciascia S, Piras D, Baldovino S, Russo A, Naretto C, Rossi D, Alpa M, et al. Mycophenolate mofetil as steroid-sparing treatment for elderly patients with giant cell arteritis: report of three cases. *Aging Clin Exp Res.* 2012 Jun;24(3):273-7.
15. Caporali R, Cimmino MA, Ferraccioli G, Gerli R, Klersy C, Salvarani C, et al. Prednisone plus methotrexate for polymyalgia rheumatica: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2004 Oct;141(7):493-500.
16. Jover JA, Hernández-García C, Morado IC, Vargas E, Bañares A, Fernández-Gutiérrez B. Combined treatment of giant-cell arteritis with methotrexate and prednisone. a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2001 Jan;134(2):106-14.
17. De Silva M, Hazleman BL. Azathioprine in giant cell arteritis/polymyalgiarheumatica: a double-blind study. *Ann Rheum Dis.* 1986 Feb;45(2):136-8.
18. Meshkov AD, Novikov PI, Fomin VV, Moiseev SV. Giant cell arteritis: difficulties in diagnosis and treatment methods. *Klin Farmakologiya i Terapiya.* 2014;23(2):48-54. (In Russ.)
19. Lourdudoss C, Vollenhoven Rv. Mycophenolate mofetil in the treatment of SLE and systemic vasculitis: experience at a single university center. *Lupus.* 2014 Mar;23(3):299-304. doi: 10.1177/0961203313519158
20. Hu W, Liu C, Xie H, Chen H, Liu Z, Li L. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Apr;23(4):1307-12. doi: 10.1093/ndt/gfm780
21. Sciascia S, Piras D, Baldovino S, Russo A, Naretto C, Rossi D, et al. Mycophenolate mofetil as steroid-sparing treatment for elderly patients with giant cell arteritis: report of three cases. *Aging Clin Exp Res.* 2012 Jun;24(3):273-7.
22. de Vita S, Tavoni A, Jeracitano G, Gemignani G, Dolcher MP, Bombardieri S. Treatment of giant cell arteritis with cyclophosphamide pulses. *J Intern Med.* 1992 Oct;232(4):373-5.
23. Look J, Henes J, Kötter I, Witte T, Lamprecht P, Schirmer M, et al. Treatment of refractory giant cell arteritis with cyclophosphamide: a retrospective analysis of 35 patients from three centres. *Clin Exp Rheumatol.* 2012 Jan-Feb;30(1 Suppl 70):S70-6
24. Quartuccio L, Maset M, De Maglio G, Pontarini E, Fabris M, Mansutti E, et al. Role of oral cyclophosphamide in the treatment of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford).* 2012 Sep;51(9):1677-86. doi: 10.1093/rheumatology/kes127
25. Adizie T, Christidis D, Dharmapaliah C, Borg F, Dasgupta B. Efficacy and tolerability of leflunomide in difficult-to-treat polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: a case series. *Int J Clin Pract.* 2012 Sep;66(9):906-9. doi: 10.1111/j.1742-1241.2012.02981.x
26. Diamantopoulos AP, Hetland H, Myklebust G. Leflunomide as a corticosteroid-sparing agent in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: a case series. *Biomed Res Int.* 2013;2013:120638. doi: 10.1155/2013/120638
27. Ahmed MM, Mubashir E, Hayat S, Fowler M, Berney SM. Treatment of refractory temporal arteritis with adalimumab. *Clin Rheumatol.* 2007 Aug;26(8):1353-5. doi: 10.1007/s10067-006-0375-2
28. Villiger PM, Adler S, Kuchen S, Wermelinger F, Dan D, Fiege V, et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2016 May;387(10031):1921-7.
29. Bhatia A, Ell PJ, Edwards JC. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) as an adjunct in the treatment of giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2005 Jul;64(7):1099-100. doi: 10.1136/ard.2005.036533
30. Fernández-Fernández FJ. Might pentoxifylline have a role as adjuvant therapy for patients with giant cell arteritis? *Drugs Aging.* 2011 Oct;28(10):847. doi: 10.2165/11596480-000000000-00000
31. Moller DR, Wysocka M, Greenlee BM, Ma X, Wahl L, Trinchieri G, Karp CL. Inhibition of human interleukin-12 production by pentoxifylline. *Immunology.* 1997;91(2):197-203.
32. Bienvenu B, Ly KH, Lambert M, Agard C, André M, Benhamou Y, et al. Management of giant cell arteritis: Recommendations of the French Study Group for Large Vessel Vasculitis (GEFA). *Rev Med Interne.* 2016 Mar;37(3):154-65. doi: 10.1016/j.revmed.2015.12.015

Submitted 04.09.2017

Accepted 10.10.2017

Сведения об авторах:

Макаренко Е.В. – д.м.н., профессор кафедры терапии № 2 ФПК и ПК, Витебский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Makarenko E.V. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Internal Medicine No. 2 of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра терапии № 2 ФПК и ПК. E-mail: makarenkoe@tut.by – Макаренко Елена Владимировна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Internal Medicine No. 2 of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: makarenkoe@tut.by – Elena V. Makarenko.

ОБОСНОВАНИЕ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИФЕНОЛОВ РЕСВЕРАТРОЛА И КВЕРЦЕТИНА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ЕЁ СОЧЕТАНИИ С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ. ЧАСТЬ I

ЧЕКАЛИНА Н.И., МАНУША Ю.И.

Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава, Украина

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №5. – С. 40-48.

THE EXPEDIENCY SUBSTANTIATION OF THE RESVERATROL AND QUERCETIN POLYPHENOLS USE IN ISCHEMIC HEART DISEASE COMBINED WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS. PART I

CHEKALINA N.I., MANUSHA Y.I.

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine

Vestnik VGMU. 2017;16(5):40-48.

Резюме.

В обзоре приведены современные научные представления о механизмах формирования и прогрессирования атеросклероза – морфологической основы ишемической болезни сердца (ИБС) – и аутоиммунного тиреоидита с точки зрения воспалительной теории, признанной ведущей в патогенезе указанных заболеваний. Описаны воспалительные механизмы, реализующиеся на эпигенетическом, молекулярном, клеточном уровнях, их общность и универсальность в развитии обеих патологий. Обозначена роль полифенольных соединений как мощных противовоспалительных средств. Указаны основные механизмы противовоспалительной активности ресвератрола и кверцетина, что обосновывает целесообразность их применения в комплексной терапии заболеваний, в развитии которых ведущую роль играет хроническое системное воспаление.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, аутоиммунный тиреоидит, хроническое системное воспаление, ресвератрол, кверцетин.

Abstract.

This review presents modern scientific conceptions concerning the mechanisms of the formation and progression of atherosclerosis - the morphological basis of coronary heart disease (CHD) - and autoimmune thyroiditis in terms of the inflammatory theory, recognized as the leading one in the pathogenesis of the above diseases. The inflammatory mechanisms realized at the epigenetic, molecular, cellular levels, their community and universality in the development of both pathologies are described. The role of polyphenolic compounds as powerful anti-inflammatory agents is shown. The main mechanisms of anti-inflammatory activity of resveratrol and quercetin are specified, which proves the expediency of their use in the complex treatment of diseases, in the development of which the leading role is played by chronic systemic inflammation.

Key words: ischemic heart disease, atherosclerosis, autoimmune thyroiditis, chronic systemic inflammation, resveratrol, quercetin.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) лидирует в списке основных причин смертности в мире [1]. В то же время, неуклонно возрастает заболеваемость эндокринной патологией, одно из

ведущих мест в структуре которой занимает аутоиммунный тиреоидит (АИТ) — наиболее частая причина гипотиреоза [2]. Одной из основных причин прогрессивного роста заболеваемости

ишемической болезнью сердца (ИБС) и аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) является недостаточная эффективность лечебных и профилактических мероприятий. Признание ведущей роли хронического системного воспаления (ХСВ) в развитии и прогрессировании как коронарного атеросклероза (АС), так и АИТ, частота коморбидных случаев обосновывают необходимость детального изучения общих патогенетических механизмов этих заболеваний с целью усовершенствования лечебных подходов [3].

В патогенезе АИТ и АС много идентичных звеньев. Повреждение тканей при участии цитокинов (ЦК) признано ведущим механизмом развития и прогрессирования обоих патологических процессов [4, 5]. Фенотип аутоиммунного воспаления в случае АИТ определяется аутоагрессией к компонентам тиреоидной ткани с образованием аутоантител, патогенетическая роль которых неоднозначна [6].

В условиях АС окисленные липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) приобретают аутоантителенные свойства и образуют циркулирующие иммунные комплексы с аутоантителами. Попадая в сосудистую стенку, модифицированные ЛПНП вызывают воспаление посредством активации многочисленных сигнальных путей, в том числе с участием ядерного фактора каппа В (NF- κ B), с синтезом провоспалительных ЦК [7].

В развитии обоих патологических состояний ведущую роль играет нарушение генерации или функции Т-регуляторных клеток (Treg) CD4⁺CD25⁺, контролирующих баланс между Th1 и Th2 иммунным ответом, и недостаточное угнетение воспаления [8, 9]. Th1-клеточный ответ вызывает деструкцию тиреоидной ткани за счет активации продукции провоспалительных ЦК [4]. Также ЦК Th1 типа иммунного ответа вызывают активацию макрофагов, натуральных киллеров, Т-киллеров, участвующих в образовании и дестабилизации атеромы [9].

Дендритные клетки, представляющие антиген в составе главного комплекса гистосовместимости (HLA) II типа аутоагрессивным Т-лимфоцитам, накапливаются как в тиреоидной ткани, так и в плечевой области атероматозной бляшки [8, 9].

В атероме обнаружены ЦК, активирующие Т1-хелперы и способствующие их дифференцировке в Т1-эффекторы [10]. Это, прежде всего, интерферон-индуцированный протеин-10 (IP-10), продуцируемый Т-клетками CD4⁺. IP-10, в

свою очередь, является наиболее значимым хемокином в патогенезе АИТ [11]. IP-10 рекрутирует Т1-хелперы, усиливая активность аутоиммунной реакции. CD4⁺ Т-клетки, которые накапливаются в участках атеросклеротических поражений, способствуют прогрессированию АС, повышая экспрессию рецепторов для окисленных ЛПНП, рецепторов хемокинов и NF- κ B-опосредованную продукцию провоспалительных ЦК [8, 10]. В условиях атерогенеза макрофаги пролиферируют в субэндотелии артерий, активно синтезируя фактор некроза опухоли α (TNF α) и интерлейкин 1 β (IL-1 β), которые активируют различные иммунокомпетентные клетки и эндотелиоциты. Это вызывает активацию факторов транскрипции, прежде всего NF- κ B, с повышением экспрессии генов воспаления и образованием молекул адгезии, хемокинов, ЦК, факторов роста и т.д. [10, 12].

В условиях АИТ лимфоциты в значительном количестве образуют TNF α , что является одним из главных триггеров NF- κ B сигналинга [4, 13]. Комбинированное воздействие интерферона γ (INF γ) и TNF α , продуцируемых лимфоцитами, инфильтрирующими щитовидную железу (ЩЖ), вызывает апоптоз тиреоцитов посредством активации каспаз [13, 14]. В то же время, INF γ и TNF- α вызывают повышение экспрессии на активированных лейкоцитах и эндотелии рецептора суперсемейства иммуноглобулинов CD32 (FC γ RIIB), патогенетическими эффектами которого является экспрессия молекул адгезии ICAM-1, VCAM-1, снижение образования эндотелиального оксида азота (NO \cdot) и простагличина. CD32, посредством С-реактивного белка (СРБ), участвует в моноцитарно-эндотелиальном взаимодействии в условиях воспалительного процесса [15, 16].

Нарушения иммунологической толерантности имеет значение в развитии как АИТ, так и АС. CD40, рецептор суперсемейства TNF α , играет важную роль в регуляции гуморального иммунитета, центральной и периферической Т-клеточной толерантности и функции антигенпрезентирующих клеток. Взаимодействие CD40 / CD40L (CD154) приводит к активации CD4⁺ Т-лимфоцитов и последующему В-клеточному ответу [17, 18].

По данным недавних исследований Petersa A.L. и коллег, в условиях экспериментального АИТ блокада CD40L Т-лимфоцитов существенно снижала активность воспаления ЩЖ [19]. CD40 / CD40L (CD154) каскад, посредством сигнальной трансдукции по NF- κ B пути, активно уча-

ствует и в формировании и росте атеросклеротической бляшки. Контакт между CD40L (CD154) Т-лимфоцитов и CD40 эндотелиоцитов, а также ЦК, которые образуют лимфоциты и макрофаги (TNF α , IL-1 β , IFN γ и т.д.), активируют эндотелий, что приводит к синтезу и секреции им многочисленных ЦК, молекул клеточной адгезии, ферментов, хемоаттрактантов [18].

По данным научных исследований, у больных АИТ в стадии эутиреоза концентрация TNF α в крови существенно выше, чем у больных с гипотиреозом. Это связывают с зависимостью его продукции от уровня тиреоидных гормонов и степени активности иммунного процесса [20]. TNF α является одним из самых мощных апоптотических факторов, и может играть ведущую роль как в патогенезе АИТ, так и в эндотелиальном повреждении [14].

Вероятно, АИТ потенцирует формирование и отягощает течение АС, создавая аутоиммунную среду, независимо от развития гипотиреоза, который является непрямым следствием АИТ и доказанным фактором прогрессирования сердечно-сосудистой патологии.

Следует отметить, что патогенетические механизмы как АИТ, так и АС, совпадают на этапе активации NF- κ B с индукцией образования провоспалительных ЦК [4, 12, 13]. ХСВ, в основе которого лежит усиление сигнальной трансдукции по NF- κ B пути с нарушением активности Treg CD4+CD25+, подавлением апоптоза аутореактивных Т-клеток, активацией иммунокомпетентных клеток с образованием провоспалительных молекул, повреждением тканей и дисфункцией пораженного органа, является главным в патогенезе ИБС и АИТ [5, 11,].

Таким образом, указанные патогенетические механизмы являются весомым обоснованием целесообразности использования общих подходов к оценке течения ИБС и АИТ, а также к выбору лечебных стратегий.

Многочисленными механизмами противовоспалительной активности, реализующимися на разных уровнях клеточной организации, обладают полифенольные соединения природного происхождения [21]. Полифенолы являются производными фенилаланина, в своей структуре содержат ароматические кольца и реактивные гидроксильные группы. По мнению ряда исследователей, сходство по химической структуре с физиологически активными веществами организма определяет биодоступность и высокую фарма-

кологическую активность полифенолов [22]. По количеству ароматических колец, гидроксильных групп, пространственному строению полифенолы делятся на флавоноиды, антоцианины, фенольные кислоты, лигнины и стильбены [23].

Противовоспалительные свойства полифенолов связаны с их участием в регуляции многих механизмов клеточного гомеостаза. По влиянию на ХСВ при АС наибольшее внимание исследователей на сегодня привлекает ресвератрол [23, 24, 25, 26].

Ресвератрол — 3,4,5-тригидрокси-транс-стильбен, фитоалексин, который в естественных условиях производится растениями при их инфицировании бактериями или грибами [23, 26]. Ресвератрол обнаружен более чем в 70 видах растений — винограде, горце остроконечном, арахисе и других. В красном вине содержится 0,1-14,3 мг/л ресвератрола. Наиболее эффективный метод, используемый для выделения ресвератрола из растительных субстратов — обращённо-фазовая хроматография со ступенчатой эволюцией этанолом, также применяют химический синтез [23]. Впервые о ресвератроле было упомянуто в 1939 году в статье японского ученого Michio Takaoka [27]. С тех пор были обнаружены антиоксидантные, ангиопротекторные, противовоспалительные, кардиопротекторные, гепатопротекторные, нейропротекторные, антиканцерогенные, иммуномодулирующие, эстроген-модулирующие, геропротекторные и ряд других важных свойств ресвератрола [24, 28, 29]. Широта фармакологической активности ресвератрола связана с его влиянием на разные уровни клеточной сигнальной трансдукции, главным фигурантом которой является NF- κ B [12, 30].

С точки зрения влияния на сердечно-сосудистую систему, активно изучается флавоноид кверцетин — 2(3,4-дигидроксифенил)-3,5,7-тригидрокси-хромон-4-1. Кверцетин относится к группе витамина Р, его природными источниками являются лук, яблоки, черника, зеленый чай, бобовые, брокколи и многие другие [23, 26, 31]. Для фармацевтики кверцетин получают путем гидролиза рутина, выделенного из софоры китайской или гречихи [30]. Обладая подобным ресвератролу спектром фармакологического действия, кверцетин имеет индивидуальные отличия: обладает рутиноподобным мембраностабилизирующим действием, антилейкотриеновой активностью [32-34]. Кверцетин способен повышать биодоступность и кумулятивные свойства ресвератрола при

комбинированном применении [23, 24].

Пристальное внимание к указанным полифенолам обосновано результатами первых популяционных исследований, которые показали, что средиземноморские диеты, богатые, в частности, ресвератролом, способствуют значительному снижению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [35, 36]. С тех пор проводятся экспериментальные и клинические исследования, совершенствующие представления о данных полифенолах с целью разработки эффективных терапевтических стратегий. Существенную долю таких исследований составляет изучение эффектов ресвератрола и кверцетина в условиях ИБС с оценкой воздействия на компоненты ХСВ [24, 25, 35, 37].

Militaru С. и соавторы обнаружили снижение уровня СРБ и повышение активности антиоксидантных ферментов у больных ИБС под влиянием двухмесячного приема ресвератрола в дозе всего 20 мг/сут [38]. Tomeu-Carneiro J. с коллегами в четырех поэтапных клинических исследованиях установили улучшение липидного спектра крови за счет уменьшения проатерогенных фракций ХС под влиянием ресвератрола в дозе 350 мг/сут в течение шести месяцев с последующим удвоением дозы в последующие шесть месяцев. Кроме того, было определено снижение уровней СРБ, TNF α , IL-6, ингибитора активатора плазминогена 1, модифицированных ЛПНП и улучшение соотношения ЛПНП и аполипопротеина В (АпоВ) [39, 40, 41, 42]. Полученные результаты свидетельствуют о противовоспалительных, фибринолитических, а также липид-модулирующих свойствах ресвератрола.

Rossi R. и соавторы выявили улучшение поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии при длительном приеме больших доз ресвератрола у женщин постменопаузального возраста [43]. Подобные результаты были получены при длительном приеме ресвератрола в дозе 75 мг в сутки у лиц с ожирением и повышенным артериальным давлением [44]. Эти научные данные свидетельствуют о эндотелиопротекторных свойствах ресвератрола.

Wang B. с соавторами на мышинных моделях ожирения обнаружили, что ресвератрол предупреждал супрессию регуляторных Т-клеток, окислительный стресс и воспаление [45].

Учитывая доказанную роль повышения образования активных форм кислорода (АФК) митохондриями моноцитов при их активации в

прогрессировании ССЗ, диабета и многих других заболеваний, антиоксидантные свойства ресвератрола могут в значительной степени определять его эффекты [46]. В то же время, на сегодня не опубликовано отчетов о долгосрочных исследованиях ресвератрола с весомыми конечными точками, такими как выживание при различных ССЗ и другими [29, 47]. Однако полученные результаты свидетельствуют, что применение ресвератрола снижает ХСВ, эндотелиальное повреждение и, соответственно, развитие и прогрессирование АС, а также связанный с ним кардиоваскулярный риск [28, 44, 47].

В настоящее время около 100 исследований клинической эффективности ресвератрола перечислены на <http://www.clinicaltrials.gov/>, половина из них были завершены, 28 клинических испытаний планируется. Среди них — 27 исследований, связанных с изучением противовоспалительных свойств ресвератрола. Это демонстрирует высокий интерес к ресвератролу, потенциальными мишенями которого являются факторы высокого кардиометаболического риска.

Исследования кверцетина как антиоксиданта начались несколько десятилетий назад и активно продолжаются по разным направлениям его фармакологической активности [33, 34, 48]. Проведенный мета-анализ проспективных когортных исследований продемонстрировал связь приема кверцетина с более низкими показателями заболеваемости ИБС и снижением риска развития инсульта [49, 50]. Более поздние исследования в этом направлении не предоставили достоверных подтверждений предыдущим выводам [51, 52].

Однако, по данным Пархоменко А.Н. и соавторов, кверцетин в виде водорастворимой формы при внутривенном применении способствовал уменьшению размера очага некроза при остром инфаркте миокарда, а также улучшал систолическую функцию левого желудочка у больных с застойной сердечной недостаточностью [53, 54].

По данным Loke W.M. и соавторов, в клиническом исследовании с применением 200 мг кверцетина в сутки у здоровых мужчин выявлен модулирующий эффект относительно NO. и значимое снижение эндотелина-1 в крови [55]. В настоящее время завершены клинические исследования, по результатам которых кверцетин обладает свойством снижать систолическое и диастолическое артериальное давление, а так-

же уменьшать содержание в крови окислительно-модифицированных ЛПНП [56, 57]. Однако недостаточное количество клинических исследований является препятствием для широкого клинического применения кверцетина с включением в стандартные протоколы лечения ССЗ [58].

Сегодня на <http://www.clinicaltrials.gov/> зарегистрированы десять клинических исследований кверцетина. Запланировано изучение противовоспалительных свойств кверцетина при хроническом обструктивном заболевании легких, исследование влияния кверцетина на состояние сосудов и уровень глюкозы в крови у больных сахарным диабетом 2-го типа и ряд других.

Таким образом, признание ведущей роли ХСВ в атерогенезе и повреждении тиреоидной паренхимы при АИТ раскрывает перспективы изучения ресвератрола и кверцетина, обладающих высокой противовоспалительной активностью, с целью дифференцированного применения в комплексной терапии ИБС и АИТ.

Литература

- Cardiovascular disease in Europe 2016: epidemiological update / N. Townsend [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2016 Nov. – Vol. 37, N 42. – P. 3232–3245.
- Vanderpump, M. P. The epidemiology of thyroid disease / M. P. Vanderpump // *Br. Med. Bull.* – 2011. – Vol. 99. – С. 39–51.
- Левина, Л. И. Аутоиммунное поражение миокарда у молодых женщин с диффузным нетоксическим зобом и аутоиммунным тиреоидитом / Л. И. Левина, Н. В. Капитонова // *Эндокринная патология и сердечно-сосудистая система: проблемы, задачи, пути решения : научн.-практ. конф. Северо-Запад. региона РФ, 26–27 апр. 2007, Санкт-Петербург : материалы конф. – СПб, 2007. – С. 34.*
- Type-1 response in peripheral CD4+ and CD8+ T cells from patients with Hashimoto's thyroiditis / G. Mazzitotti [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2003 Apr. – Vol. 148, N 4. – P. 383–388.
- Chemokines and Heart Disease: A Network Connecting Cardiovascular Biology to Immune and Autonomic Nervous Systems / V. Dusi [et al.] // *Mediat. Inflamm.* – 2016. – Vol. 2016.
- Чарноцка, Б. Тиреоидная пероксидаза: фермент и антиген [Электронный ресурс] / Б. Чарноцка // *Международ. эндокринол. журн.* – 2007. – Т. 3, № 9. – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/451>. – Дата доступа: 09.10.2017.
- Shimizu, N. Lipid mediators in health and disease: enzymes and receptors as therapeutic targets for the regulation of immunity and inflammation / N. Shimizu // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2009. – Vol. 49. – P. 123–150.
- Differentiation imbalance of Th1/Th17 in peripheral blood mononuclear cells might contribute to pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis // Y. Shi [et al.] // *Scand. J. Immunol.* – 2010 Sep. – Vol. 72, N 3. – P. 250–255.
- Induction of a regulatory T cell type 1 response reduces the development of atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice / Z. Mallat [et al.] // *Circulation.* – 2003 Sep. – Vol. 108, N 10. – P. 1232–1237.
- Экспрессия хемокинов и цитокинов в атеросклеротических бляшках и внутренней оболочке артерий у больных ИБС / Н. Б. Кухтина [и др.] // *Терапевт. арх.* – 2008. – Т. 80, № 4. – С. 63–69.
- Hasham, A. Genetic and epigenetic mechanisms in thyroid autoimmunity / A. Hasham, Y. Tome // *Immunol. Res.* – 2012 Dec. – Vol. 54, N 1/3. – P. 204–213.
- Кайдашев, И. П. Роль NF-κB в функционировании отдельных тканей, развитии и синтропии заболеваний основных систем организма / И. П. Кайдашев // *Журн. Нац. акад. мед. наук Украины.* – 2012. – Т. 18, № 2. – С. 186–198.
- Role of cytokines in the pathogenesis and suppression of thyroid autoimmunity / B. B. Ganesh P. [et al.] // *J. Interferon. Cytokine Res.* – 2011 Oct. – Vol. 31, N 10. – P. 721–731.
- A unique combination of inflammatory cytokines enhances apoptosis of thyroid follicular cells and transforms nondestructive to destructive thyroiditis in experimental autoimmune thyroiditis / S. H. Wang [et al.] // *J. Immunol.* – 2002 Mar. – Vol. 168, N 5. – P. 2470–2474.
- Fcγ Receptors and Ligands and Cardiovascular Disease / K. Tanigaki [et al.] // *Circ. Res.* – 2015 Jan. – Vol. 116. – № 2. – P. 368–384.
- Systematic analysis of the molecular mechanism underlying atherosclerosis using a text mining approach / D. Xi [et al.] // *Hum. Genomics.* – 2016. – Vol. 10. – P. 14.
- CD40 expression in fibrocytes is induced by TSH: Potential synergistic immune activation [Electronic resource] / T. Mester [et al.] // *PLoS One.* – 2016 Sep. – Vol. 11, N 9. – P. e0162994. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5025085/>. – Date of access: 09.10.2017.
- Cytokine-inducible CD40 expression in human endothelial cells is mediated by interferon regulatory factor-1 / A. H. Wagner [et al.] // *Blood.* – 2002 Jan. – Vol. 99, N 2. – P. 520–525.
- Peters, A. L. CD40 and autoimmunity: The dark side of a great activator / A. L. Peters, L. L. Stunz, G. A. Bishop // *Semin. Immunol.* – 2009 Oct. – Vol. 21, N 5. – P. 293–300.
- Potentiation of humoral immune response and activation of NF-κB pathway in lymphocytes in experimentally induced hyperthyroid rats / R. Vinayagamoorthi [et al.] // *Cell. Immunol.* – 2005 Nov. – Vol. 238, N 1. – P. 5–60.
- Yoon, J. H. Molecular targets of dietary polyphenols with antiinflammatory properties / J. H. Yoon, S. J. Baek // *Yonsei Med. J.* – 2005 Oct. – Vol. 46, N 5. – P. 585–596.
- Molecular mechanisms of the cardiovascular protective effects of polyphenols / R. Andriantsitohaina [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2012 Nov. – Vol. 108, N 9. – P. 1532–1549.
- Залесский, В. Н. Противовоспалительное питание в профилактике и лечении неинфекционных (в том числе опухолевых) заболеваний человека. Молекулярные защитные механизмы биоактивных компонентов пищи: монография / В. Н. Залесский, Н. В. Великая, С. Т. Омелчук. – Винница : Нова Книга, 2014. – 736 с.
- Multiple anti-inflammatory and anti-atherosclerotic properties of red wine polyphenolic extracts: differential role of hydroxycinnamic acids, flavonols and stilbenes on endothelial inflammatory gene expression / N. Calabriso [et al.] // *Eur. J. Nutr.* – 2016 Mar. – Vol. 55, N 2. – P. 477–489.
- Properties and molecular mechanisms of resveratrol: a

- review / T. Yang [et al.] // *Pharmazie*. – 2015 Aug. – Vol. 70, N 8. – P. 501–506.
26. Мамчур, В. Й. Фармакологічна характеристика ресвератролу / В. Й. Мамчур, Н. О. Мархонь // *Фармакологія та лікар. токсикологія*. – 2012. – № 4. – С. 3–9.
 27. Takaoka, M. Resveratrol, a new phenolic compound from *Veratrum grandiflorum* / M. Takaoka // *J. Chem. Soc. Japan*. – 1939. – Vol. 60. – P. 1090–1100.
 28. Ramprasath, V. R. Anti-atherogenic effects of resveratrol / V. R. Ramprasath, P. J. Jones // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2010 Jul. – Vol. 64, N 7. – P. 660–668.
 29. Resveratrol and inflammation: Challenges in translating pre-clinical findings to improved patient outcomes / M. M. Poulsen [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2015. – Vol. 1852, N 6. – P. 1124–1136.
 30. Resveratrol inhibits NF- κ B signaling through suppression of p65 and I κ B kinase activities / Z. Ren [et al.] // *Pharmazie*. – 2013 Aug. – Vol. 68, N 8. – P. 689–694.
 31. Фармакотерапевтические свойства препаратов кверцетина / Г. Н. Войтенко [и др.] // *Фармакологія та лікар. токсикологія*. – 2011. – № 5. – С. 55–57.
 32. Биофлавоноиды как органопротекторы: кверцитин, корвитин, квертин / под ред. А. А. Мойбенко. – Киев : Наукова думка, 2012. – 274 с.
 33. Miles, S. L. Molecular and physiological actions of quercetin: need for clinical trials to assess its benefits in human disease / S. L. Miles, M. McFarland, R. M. Niles // *Nutr. Rev.* – 2014 Nov. – Vol. 72, N 11. – P. 720–734.
 34. Quercetin, inflammation and immunity / Y. Li [et al.] // *Nutrients*. – 2016 Mar. – Vol. 8, N 3. – P. 167.
 35. Consumption of a grape extract supplement containing resveratrol decreases oxidized LDL and ApoB in patients undergoing primary prevention of cardiovascular disease: a triple-blind, 6-month follow-up, placebo-controlled, randomized trial / J. Tome-Carneiro [et al.] // *Mol. Nutr. Food Res.* – 2012 May. – Vol. 56, N 5. – P. 810–821.
 36. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study / M. de Lorgeril [et al.] // *Circulation*. – 1999 Feb. – Vol. 99, N 6. – P. 779–785.
 37. Smoliga, J. M. Resveratrol and health – a comprehensive review of human clinical trials / J. M. Smoliga, J. A. Baur, H. A. Hausenblas // *Mol. Nutr. Food Res.* – 2011 Aug. – Vol. 55, N 8. – P. 1129–1141.
 38. Oral resveratrol and calcium fructoborate supplementation in subjects with stable angina pectoris: effects on lipid profiles, inflammation markers, and quality of life / C. Militaru [et al.] // *Nutrition*. – 2013 Jan. – Vol. 29, N 1. – P. 178–183.
 39. Grape resveratrol increases serum adiponectin and downregulates inflammatory genes in peripheral blood mononuclear cells: a triple-blind, placebo-controlled, one-year clinical trial in patients with stable coronary artery disease / J. Tome-Carneiro [et al.] // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 2013 Feb. – Vol. 27, N 1. – P. 37–48.
 40. Consumption of a grape extract supplement containing resveratrol decreases oxidized LDL and ApoB in patients undergoing primary prevention of cardiovascular disease: a triple-blind, 6-month follow-up, placebo-controlled, randomized trial / J. Tome-Carneiro [et al.] // *Mol. Nutr. Food Res.* – 2012 May. – Vol. 56, N 5. – P. 810–821.
 41. One-year consumption of a grape nutraceutical containing resveratrol improves the inflammatory and fibrinolytic status of patients in primary prevention of cardiovascular disease / J. Tome-Carneiro [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2012 Aug. – Vol. 110, N 3. – P. 356–363.
 42. One-year supplementation with a grape extract containing resveratrol modulates inflammatory-related microRNAs and cytokines expression in peripheral blood mononuclear cells of type 2 diabetes and hypertensive patients with coronary artery disease / J. Tome-Carneiro [et al.] // *Pharmacol. Res.* – 2013 Jun. – Vol. 72. – P. 69–82.
 43. Prognostic role of flow-mediated dilation and cardiac risk factors in post-menopausal women / R. Rossi [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008 Mar. – Vol. 51, N 10. – P. 997–1002.
 44. Zordoky, B. N. Preclinical and clinical evidence for the role of resveratrol in the treatment of cardiovascular diseases / B. N. Zordoky, I. M. Robertson, J. R. Dyck // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2015 Jun. – Vol. 1852, N 6. – P. 1155–1177.
 45. Resveratrol prevents suppression of regulatory T-cell production, oxidative stress, and inflammation of mice prone or resistant to high-fat diet-induced obesity / B. Wang [et al.] // *Nutr. Res.* – 2013 Nov. – Vol. 33, N 11. – P. 971–981.
 46. Mitochondrial protection by resveratrol / Z. Ungvari [et al.] // *Exerc. Sport Sci. Rev.* – 2011 Jul. – Vol. 39, N 3. – P. 128–132.
 47. Resveratrol for primary prevention of atherosclerosis: Clinical trial evidence for improved gene expression in vascular endothelium / B. Agarwal [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2013 Jun. – Vol. 166, N 1. – P. 246–248.
 48. Quercetin and the mitochondria: A mechanistic view / M. R. de Oliveira [et al.] // *Biotechnol. Adv.* – 2016 Sep-Oct. – Vol. 34, N 5. – P. 532–549.
 49. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study / M. G. Hertog [et al.] // *Lancet*. – 1993 Oct. – Vol. 342, N 8878. – P. 1007–1011.
 50. Huxley, R. R. The relation between dietary flavonol intake and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies / R. R. Huxley, H. A. Neil // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2003 Aug. – Vol. 57, N 8. – P. 904–908.
 51. Flavonols intake and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies / Z. M. Wang [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2012 May. – Vol. 222, N 1. – P. 270–273.
 52. Flavonol intake and stroke risk: a meta-analysis of cohort studies / Z. M. Wang [et al.] // *Nutrition*. – 2014 May. – Vol. 30, N 5. – P. 518–523.
 53. Пархоменко, А. Н. Эффективность внутривенной формы блокатора 5-липоксигеназы кверцетина у больных с инфарктом миокарда и синдромом острой сердечной недостаточности: возможная связь с коррекцией метаболизма оксида азота / А. Н. Пархоменко, С. Н. Кожухов // *Укр. мед. часопис*. – 2005. – № 2. – С. 45–51.
 54. Пархоменко, А. Н. Результаты открытого рандомизированного исследования по изучению переносимости и эффективности препарата Корвитин у пациентов с застойной сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка / А. Н. Пархоменко, С. Н. Кожухов // *Укр. мед. часопис*. – 2014. – № 4. – С. 71–76.
 55. Pure dietary flavonoids quercetin and epicatechin augment nitric oxide products and reduce endothelin-1 acutely in healthy men / W. M. Loke [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2008. – Vol. 88, N 4. – P. 1018–1025.
 56. Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin / F. Perez-Vizcaino [et al.] // *Pharmacol. Rep.* – 2009 Jan-Feb. – Vol. 61, N 1. – P. 67–75.

57. Quercetin protects human peripheral blood mononuclear cells from OTA-induced oxidative stress, genotoxicity, and inflammation / R. Periasamy [et al.] // Environ. Toxicol. – 2016 Jul. – Vol. 31, N 7. – P. 855–865.
58. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to quercetin and protection of DNA, proteins and

lipids from oxidative damage (ID 1647), «cardiovascular system» (ID 1844), «mental state and performance» (ID 1845), and «liver, kidneys» (ID 1846) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006 // EFSA J. – 2011 Apr. – Vol. 9, N 4. – P. 2067–2082.

Поступила 19.06.2017 г.

Принята в печать 10.10.2017 г.

References

1. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe 2016: epidemiological update. Eur Heart J. 2016 Nov;37(42):3232-3245. doi: 10.1093/eurheartj/ehw334
2. Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. Br Med Bull. 2011;99:39-51. doi: 10.1093/bmb/ldr030
3. Levina LI, Kapitonova NV. Autoimmune lesion of a myocardium at young women with a diffuse nontoxic struma and an autoimmune thyroiditis. V: Endokrinnaia patologii i serdechno-sosudistaiia sistema: problemy, zadachi, puti resheniia: nauchn-prakt konf Severo-Zapad regiona RF 26–27 apr 2007 Sankt-Peterburg: materialy konf. Saint Petersburg, RF; 2007. 3. 34. (In Russ.)
4. Mazziotti G, Sorvillo F, Naclerio C, Farzati A, Cioffi M, Perna R, et al. Type-1 response in peripheral CD4+ and CD8+ T cells from patients with Hashimoto's thyroiditis. Eur J Endocrinol. 2003 Apr;148(4):383-8.
5. Dusi V, Ghidoni A, Ravera A, De Ferrari GM, Calvillo L. Chemokines and Heart Disease: A Network Connecting Cardiovascular Biology to Immune and Autonomic Nervous Systems. Mediat Inflamm. 2016;2016. doi: 10.1155/2016/5902947.
6. Charnotska B. Thyroid peroxidase: enzyme and antigen [Elektronnyi resurs]. Mezhdunar Endokrinol Zhurn. 2007;3(9). Rezhim dostupa: <http://www.mif-ua.com/archive/article/451>. Data dostupa: 09.10.2017.
7. Shimuzu N. Lipid mediators in health and disease: enzymes and receptors as therapeutic targets for the regulation of immunity and inflammation. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2009;49:123-50. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.011008.145616
8. Shi Y, Wang H, Su Z, Chen J, Xue Y, Wang S, et al. Differentiation imbalance of Th1/Th17 in peripheral blood mononuclear cells might contribute to pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. Scand J Immunol. 2010 Sep;72(3):250-5. doi: 10.1111/j.1365-3083.2010.02425.x
9. Mallat Z, Gojova A, Brun V, Esposito B, Fournier N, Cottrez F, Tedgui A, et al. Induction of a regulatory T cell type 1 response reduces the development of atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice. Circulation. 2003 Sep;108(10):1232-7. doi: 10.1161/01.CIR.0000089083.61317.A1
10. Kukhtina NB, Aref'yeva TI, Aref'yeva AM, Akchurin RS, Krasnikova TL. Expression of chemokines and cytokines in atherosclerotic plaques and an internal cover of arteries at ischemic heart disease patients. Terapevt Arkh. 2008;80(4):63-69. (In Russ.)
11. Hasham A, Tome Y. Genetic and epigenetic mechanisms in thyroid autoimmunity. Immunol Res. 2012 Dec;54(1-3):6:204-13. doi: 10.1007/s12026-012-8302-x
12. Kaydashev IP. NF-kB role in functioning of separate tissues, development and a sintropiya of diseases of the main systems of an organism. Zhurn Nats Akad Med nauk Ukraini. 2012;18(2):186-98. (In Russ.)
13. Ganesh BB, Bhattacharya P, Gopisetty A, Prabhakar BS. Role of cytokines in the pathogenesis and suppression of thyroid autoimmunity. J Interferon Cytokine Res. 2011 Oct;31(10):721-31. doi: 10.1089/jir.2011.0049
14. Wang SH, Bretz JD, Phelps E, Mezosi E, Arscott PL, Utsugi S, et al. A unique combination of inflammatory cytokines enhances apoptosis of thyroid follicular cells and transforms nondestructive to destructive thyroiditis in experimental autoimmune thyroiditis. J Immunol. 2002 Mar;168(5):2470-4.
15. Tanigaki K, Sundgren N, Khera A, Vongpatanasin W, Mineo C, Shaul PW. Fcγ Receptors and Ligands and Cardiovascular Disease. Circ Res. 2015 Jan;116(2):368-84. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.302795
16. Xi D, Zhao J, Lai W, Guo Z. Systematic analysis of the molecular mechanism underlying atherosclerosis using a text mining approach. Hum Genomics. 2016;10:14. doi: 10.1186/s40246-016-0075-1
17. Mester T, Raychaudhuri N, Gillespie EF, Chen H, Smith TJ, Douglas RS. CD40 expression in fibrocytes is induced by TSH: Potential synergistic immune activation. PLoS One [Internet]. 2016 Sep [cited 2017 Oct 09];11(9):e0162994. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5025085/>.
18. Wagner AH, Gebauer M, Pollok-Kopp B, Hecker M. Cytokine-inducible CD40 expression in human endothelial cells is mediated by interferon regulatory factor-1. Blood. 2002 Jan;99(2):520-5.
19. Peters AL, Stunz LL, Bishop GA. CD40 and autoimmunity: The dark side of a great activator. Semin Immunol. 2009 Oct;21(5):293-300. doi: 10.1016/j.smim.2009.05.012
20. Vinayagamoorthi R, Bidhan Chandra Koner, Kavitha S, Nandakumar DN, Padma Priya P, Kalyan Goswami. Potentiation of humoral immune response and activation of NF-kappaB pathway in lymphocytes in experimentally induced hyperthyroid rats. Cell Immunol. 2005 Nov;238(1):5-60. doi: 10.1016/j.cellimm.2006.01.002
21. Yoon JH, Baek SJ. Molecular targets of dietary polyphenols with antiinflammatory properties. Yonsei Med J. 2005 Oct;46(5):585-96. doi: 10.3349/ymj.2005.46.5.585
22. Andriantsitohaina R, Auger C, Chataigneau T, Étienne-Selloum N, Li H, Martínez MC, et al. Molecular mechanisms of the cardiovascular protective effects of polyphenols. Br J Nutr. 2012 Nov;108(9):1532-49. doi: 10.1017/S0007114512003406
23. Zaleskiy VN, Velikaya NV, Omel'chuk ST. Antiinflammatory delivery in prophylaxis and treatment noninfectious (including tumoral) diseases of the person. Molecular protective mechanisms of bioactive components

- of a nutrition: monografia. Vinnitsa, Ukraine: Nova Kniga; 2014. 736 p. (In Russ.)
24. Calabriso N, Scoditti E, Massaro M, Pellegrino M, Storelli C, Ingrosso I, et al. Multiple anti-inflammatory and anti-atherosclerotic properties of red wine polyphenolic extracts: differential role of hydroxycinnamic acids, flavonols and stilbenes on endothelial inflammatory gene expression. *Eur J Nutr*. 2016 Mar;55(2):477-489. doi: 10.1007/s00394-015-0865-6
 25. Yang T, Wang L, Zhu M, Zhang L, Yan L. Properties and molecular mechanisms of resveratrol: a review. *Pharmazie*. 2015 Aug;70(8):501-6.
 26. Mamchur VY, Markhon' NO. Farmakologichna kharakteristika resveratrolu. *Farmakologija Likar Toksikologija*. 2012;(4):3-9. (In Ukr.)
 27. Takaoka M. Resveratrol, a new phenolic compound from *Veratrum grandiflorum*. *J Chem Soc Japan*. 1939;60:1090-100.
 28. Ramprasath VR, Jones PJ. Anti-atherogenic effects of resveratrol. *Eur J Clin Nutr*. 2010 Jul;64(7):660-8. doi: 10.1038/ejcn.2010.77
 29. Poulsen MM, Fjeldborg K, Ornstrup MJ, Kjær TN, Nøhr MK, Pedersen SB. Resveratrol and inflammation: Challenges in translating pre-clinical findings to improved patient outcomes. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Jun;1852(6):1124-36. doi: 10.1016/j.bbdis.2014.12.024
 30. Ren Z, Wang L, Cui J, Huo Z, Xue J, Cui H, et al. Resveratrol inhibits NF- κ B signaling through suppression of p65 and I κ B kinase activities. *Pharmazie*. 2013 Aug;68(8):689-94.
 31. Voytenko GN, Shalamay AS, Luk'yanchuk VD, Stepanenko VV, Mamchur VI, Maslova NF, i dr. *Pharmakoterapevtichesky properties of drugs of Quercetinum*. *Farmakologija Likar Toksikologija*. 2011;(5):55-7. (In Russ.)
 32. Moybenko AA, red. *Bioflavonoids as organoprotection: quercetin, corvutin, quartin*. Kiev, Ukraine: Naukova dumka; 2012. 274 p. (In Russ.)
 33. Miles SL, McFarland M, Niles RM. Molecular and physiological actions of quercetin: need for clinical trials to assess its benefits in human disease. *Nutr Rev*. 2014 Nov;72(11):720-34. doi: 10.1111/nure.12152
 34. Li Y, Yao J, Han C, Yang J, Chaudhry MT, Wang S, et al. Quercetin, inflammation and immunity. *Nutrients*. 2016 Mar;8(3):167. doi: 10.3390/nu8030167
 35. Tomé-Carneiro J, González M, Larrosa M, García-Almagro FJ, Avilés-Plaza F, Parra S, et al. Consumption of a grape extract supplement containing resveratrol decreases oxidized LDL and ApoB in patients undergoing primary prevention of cardiovascular disease: a triple-blind, 6-month follow-up, placebo-controlled, randomized trial. *Mol Nutr Food Res*. 2012 May;56(5):810-21. doi: 10.1002/mnfr.201100673
 36. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999 Feb;99(6):779-85.
 37. Smoliga JM, Baur JA, Hausenblas HA. Resveratrol and health – a comprehensive review of human clinical trials. *Mol Nutr Food Res*. 2011 Aug;55(8):1129-41. doi: 10.1002/mnfr.201100143
 38. Militaru C, Donoiu I, Craciun A, Scorei ID, Bulearca AM, Scorei RI. Oral resveratrol and calcium fructoborate supplementation in subjects with stable angina pectoris: effects on lipid profiles, inflammation markers, and quality of life. *Nutrition*. 2013 Jan;29(1):178-83. doi: 10.1016/j.nut.2012.07.006
 39. Tomé-Carneiro J, González M, Larrosa M, Yáñez-Gascón MJ, García-Almagro FJ, Ruiz-Ros JA, et al. Grape resveratrol increases serum adiponectin and downregulates inflammatory genes in peripheral blood mononuclear cells: a triple-blind, placebo-controlled, one-year clinical trial in patients with stable coronary artery disease. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2013 Feb;27(1):37-48. doi: 10.1007/s10557-012-6427-8
 40. Tomé-Carneiro J, González M, Larrosa M, García-Almagro FJ, Avilés-Plaza F, Parra S, et al. Consumption of a grape extract supplement containing resveratrol decreases oxidized LDL and ApoB in patients undergoing primary prevention of cardiovascular disease: a triple-blind, 6-month follow-up, placebo-controlled, randomized trial. *Mol Nutr Food Res*. 2012 May;56(5):810-21. doi: 10.1002/mnfr.201100673
 41. Tomé-Carneiro J, González M, Larrosa M, Yáñez-Gascón MJ, García-Almagro FJ, Ruiz-Ros JA, et al. One-year consumption of a grape nutraceutical containing resveratrol improves the inflammatory and fibrinolytic status of patients in primary prevention of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2012 Aug;110(3):356-63. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.03.030
 42. Tomé-Carneiro J, Larrosa M, Yáñez-Gascón MJ, Dávalos A, Gil-Zamorano J, González M, et al. One-year supplementation with a grape extract containing resveratrol modulates inflammatory-related microRNAs and cytokines expression in peripheral blood mononuclear cells of type 2 diabetes and hypertensive patients with coronary artery disease. *Pharmacol Res*. 2013 Jun;72:69-82. doi: 10.1016/j.phrs.2013.03.011
 43. Rossi R, Nuzzo A, Origliani G, Modena MG. Prognostic role of flow-mediated dilation and cardiac risk factors in post-menopausal women. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Mar;51(10):997-1002. doi: 10.1016/j.jacc.2007.11.044
 44. Zordoky BN, Robertson IM, Dyck JR2. Preclinical and clinical evidence for the role of resveratrol in the treatment of cardiovascular diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Jun;1852(6):1155-77. doi: 10.1016/j.bbdis.2014.10.016
 45. Wang B, Sun J, Li X, Zhou Q, Bai J, Shi Y, et al. Resveratrol prevents suppression of regulatory T-cell production, oxidative stress, and inflammation of mice prone or resistant to high-fat diet-induced obesity. *Nutr Res*. 2013 Nov;33(11):971-81. doi: 10.1016/j.nutres.2013.07.016
 46. Ungvari Z, Sonntag WE, de Cabo R, Baur JA, Csiszar A. Mitochondrial protection by resveratrol. *Exerc Sport Sci Rev*. 2011 Jul;39(3):128-32. doi: 10.1097/JES.0b013e3182141f80
 47. Agarwal B, Campen MJ, Channell MM, Wherry SJ, Varamini B, Davis JG, et al. Resveratrol for primary prevention of atherosclerosis: Clinical trial evidence for improved gene expression in vascular endothelium. *Int J Cardiol*. 2013 Jun;166(1):246-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.09.027
 48. de Oliveira MR, Nabavi SM, Braidyn N, Setzer WN, Ahmed T, Nabavi SF. Quercetin and the mitochondria: A mechanistic view. *Biotechnol Adv*. 2016 Sep-Oct;34(5):532-549. doi: 10.1016/j.biotechadv.2015.12.014
 49. Hertog MG, Feskens EJ, Hollman PC, Katan MB, Kromhout D. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Lancet*. 1993 Oct;342(8878):1007-11.

50. Huxley RR, Neil HA. The relation between dietary flavonol intake and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr.* 2003 Aug;57(8):904-8.
51. Wang ZM, Nie ZL, Zhou B, Lian XQ, Zhao H, Gao W, et al. Flavonols intake and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. *Atherosclerosis.* 2012 May;222(1):270-3. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.026
52. Wang ZM, Zhao D, Nie ZL, Zhao H, Zhou B, Gao W, et al. Flavonol intake and stroke risk: a meta-analysis of cohort studies. *Nutrition.* 2014 May;30(5):518-23. doi: 10.1016/j.nut.2013.10.009
53. Parkhomenko AN, Kozhukhov SN. Efficiency of an intravenous form of a blocker 5 lipoxygenases of Quercetinum at patients with a myocardial infarction and a syndrome of an acute heart failure: possible connection with correction of a metabolism of nitrogen oxide. *Ukr Med Chasopis.* 2005;(2):45-51. (In Russ.)
54. Parkhomenko AN, Kozhukhov SN. Results of open randomized study on studying of an acceptability and efficiency of the drug Korvinit at patients with a congestive heart failure and systolic dysfunction of a left ventricle. *Ukr Med Chasopis.* 2014;(4):71-6. (In Russ.)
55. Loke WM, Hodgson JM, Proudfoot JM, McKinley AJ, Puddey IB, Croft KD. Pure dietary flavonoids quercetin and epicatechin augment nitric oxide products and reduce endothelin-1 acutely in healthy men. *Am J Clin Nutr.* 2008 Oct;88(4):1018-25.
56. Perez-Vizcaino F, Duarte J, Jimenez R, Santos-Buelga C, Osuna A. Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin. *Pharmacol Rep.* 2009 Jan-Feb;61(1):67-75.
57. Periasamy R, Kalal IG, Krishnaswamy R, Viswanadha V. Quercetin protects human peripheral blood mononuclear cells from OTA-induced oxidative stress, genotoxicity, and inflammation. *Environ Toxicol.* 2016 Jul;31(7):855-65. doi: 10.1002/tox.22096
58. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to quercetin and protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage (ID 1647), «cardiovascular system» (ID 1844), «mental state and performance» (ID 1845), and «liver, kidneys» (ID 1846) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J.* 2011 Apr;9(4):2067-82. doi: 10.2903/j.efsa.2011.2067

Submitted 19.06.2017

Accepted 10.10.2017

Сведения об авторах:

Чекалина Н.И. – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренней медицины с уходом за больными, общей практики (семейной медицины), Украинская медицинская стоматологическая академия;

Мануша Ю.И. – аспирант кафедры пропедевтики внутренней медицины с уходом за больными, общей практики (семейной медицины), Украинская медицинская стоматологическая академия.

Information about authors:

Chekalina N.I. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Propedeutics of Internal Medicine with Patients Care, General Practice (Family Medicine), Ukrainian Medical Stomatological Academy;

Manusha Y.I. – postgraduate of the Chair of Internal Medicine with Patients Care, General Practice (Family Medicine), Ukrainian Medical Stomatological Academy.

Адрес для корреспонденции: Украина, 36000, г. Полтава, ул. Шевченко, 23, Украинская медицинская стоматологическая академия, кафедра пропедевтики внутренней медицины с уходом за больными, общей практики (семейной медицины). E-mail: chn.med.ua@gmail.com – Чекалина Наталья Игоревна.

Correspondence address: *Ukraine, 36000, Poltava, 23 Shevchenko str., Ukrainian Medical Stomatological Academy, Chair of Propedeutics of Internal Medicine with Patients Care, General Practice (Family Medicine). E-mail: chn.med.ua@gmail.com – Natalya I. Chekalina.*

ОБОСНОВАНИЕ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИФЕНОЛОВ РЕСВЕРАТРОЛА И КВЕРЦЕТИНА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ЕЁ СОЧЕТАНИИ С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ. ЧАСТЬ II

ЧЕКАЛИНА Н.И., МАНУША Ю.И.

Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава, Украина

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №5. – С. 49-61.

THE EXPEDIENCY SUBSTANTIATION OF THE RESVERATROL AND QUERCETIN POLYPHENOLS USE IN ISCHEMIC HEART DISEASE COMBINED WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS. PART II

CHEKALINA N.I., MANUSHA Y.I.

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine

Vestnik VGMU. 2017;16(5):49-61.

Резюме.

В обзоре представлены результаты современных экспериментальных и клинических исследований, обосновывающие противовоспалительные свойства полифенолов – стильбена ресвератрола и флавоноида кверцетина. Изложены данные изучения влияния ресвератрола и кверцетина в условиях кардиальной и эндокринной патологии. Сформулированы основные точки их приложения, целесообразность, эффективность и перспективы применения указанных средств при атеросклерозе, ишемической болезни сердца (ИБС) и аутоиммунном тиреоидите, а также, в условиях коморбидности.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, аутоиммунный тиреоидит, хроническое системное воспаление, ресвератрол, кверцетин.

Abstract.

The review presents the results of modern experimental and clinical studies that substantiate the anti-inflammatory properties of polyphenols - stilbene resveratrol and flavonoid quercitol. The data of studying the influence of resveratrol and quercetin in the conditions of cardiac and endocrine pathology are stated. The main points of their application, expediency, efficiency and prospects of these agents using in atherosclerosis, coronary heart disease (CHD) and autoimmune thyroiditis as well as in comorbidity conditions are formulated.

Key words: ischemic heart disease, atherosclerosis, autoimmune thyroiditis, chronic systemic inflammation, resveratrol, quercetin.

Современные научные данные свидетельствуют о ведущей роли хронического системного воспаления (ХСВ) в патогенезе многих заболеваний [1]. Давно признан воспалительный механизм атерогенеза, ишемической болезни сердца (ИБС) [2]. Аутоиммунные заболевания, в частности аутоиммунный тиреоидит (АИТ), также сопрово-

ждается преобладанием иммунного ответа при участии Т-хелперов 1 типа (Th1), повреждающим фактором в рамках которого являются провоспалительные цитокины (ЦК) [3]. Общие патогенетические звенья, прогрессивное повышение заболеваемости указанными патологиями, частота коморбидных состояний опосредуют необходи-

мость разработки эффективных лечебных и профилактических мероприятий.

По воздействию на воспалительный компонент патогенеза заболеваний перспективным направлением является применение растительных полифенолов и их производных [4]. Эффекты, обнаруженные у полифенолов в экспериментальных и клинических исследованиях, обосновывается их действием на различные молекулярные мишени. Подавляющее большинство механизмов реализуется посредством воздействия на те или иные звенья провоспалительной сигнальной трансдукции [5].

Противовоспалительное и иммуномодулирующее действие стильбена ресвератрола заключается, прежде всего, в подавлении сигналинга ядерного фактора каппа В (NF- κ B), индуцированного липополисахаридами или фактором некроза опухоли α (TNF α) в моноцитах, эндотелии, миелоидных и дендритных клетках [6, 7].

Существуют различные направления воздействия на транскрипционную активность NF- κ B: стимуляция рецептора-активатора пролиферации пероксисом γ (PPAR γ), ингибиторного белка каппа В (I κ B), блокада сигнального пути митоген-активируемой киназы (MAP), блокада сигнального каскада фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) / протеинкиназы В (Akt), ингибирование стресс-активируемой протеинкиназы (JNK), ингибитор-каппа-В киназы (IKK β), ингибирование киназы, активируемой трансформирующим фактором роста β (TAK1), угнетение экспрессии белка гена β , индуцирующего торможение роста и повреждение ДНК (Gadd45b), активация транскрипционных факторов FOXO (Forkhead box протеины), активация сиртуинов (SIRT) [8-10].

По данным Кайдашева И.П., именно путём активации SIRT1 ресвератрол стимулирует FOXO, усиливая транслокацию FOXO в ядро. Ресвератрол также снижает NF- κ B-зависимую экспрессию генов посредством активации SIRT6 и деацетилирования гистона H3 [11]. Важным медиатором метаболических эффектов ресвератрола является коактиватор 1-альфа рецептора-активатора пролиферации пероксисом гамма (PGC-1 α) [9, 11]. Этот коактиватор контролирует митохондриальный биогенез и дыхание, повышает адаптивный термогенез в жировой ткани. Ресвератрол повышает активность SIRT1 и PGC-1 α в эксперименте в условиях диеты с высоким содержанием жиров, обеспечивая эндотелиопroteкцию и уменьшение перекисного окисления липидов [11, 12].

Baur J.A. и Sinclair D.A. в исследованиях *in vivo* установили, что стимулирующее влияние ресвератрола на PGC-1 α и SIRT1 является следствием активации им аденозин-монофосфат активированной протеинкиназы (AMPK) [13]. AMPK является ключевым регулятором метаболизма, обеспечивает повышение уровня NAD $^{+}$, PGC-1 α и SIRT1 [14].

Получены научные данные о том, что ресвератрол ингибирует различные фосфодиэстеразы, следствием чего является повышение в клетках циклического аденозинмонофосфата (сAMP), который действует как вторичный мессенджер в каскаде с участием AMPK / SIRT1 / PGC-1 α [15, 16].

Um J.H. с соавторами в экспериментальных исследованиях установили, что AMPK-дефицитные мыши резистентны к метаболическим эффектам ресвератрола [10]. По-видимому, AMPK является одним из ключевых медиаторов, опосредующих эффекты ресвератрола.

Установлено, что снижение ресвератролом NF- κ B-зависимой сигнальной трансдукции и ДНК-связанной транскрипции субъединицы NF- κ B p65 происходит путем торможения процесса деградации ингибитора каппа В (I κ B α) за счет подавления ингибитор каппа В киназы β (IKK β) [7]. Bi X.L. и коллеги обнаружили угнетение ресвератролом IL-6-стимулированной экспрессии ICAM-1 в эндотелии [17]. Park H.J. и соавторы установили, что экспрессия молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1 на эндотелиоцитах микрососудов человека блокируется ресвератролом путем ингибирования активации NF- κ B [18].

В исследованиях, проведенных Donnelly L.E. с соавторами, ресвератрол предупреждал стимулированную интерфероном γ (IFN γ), интерлейкином 1 β (IL-1 β) и TNF α экспрессию циклооксигеназы 2 (COX-2) и индуцибельной NO-синтазы (iNOS) в эпителии бронхов [19]. Подобные результаты были получены и в отношении эндотелия сосудов, при этом определено, что блокада COX-2 происходит на уровне транскрипции [20].

По данным Issuree P.D. и соавторов, ресвератрол ингибирует C5 анафилатоксин (C5a) и опосредованное им воспаление: после предварительной инкубации с ресвератролом C5a-активированных мышинных и человеческих нейтрофилов тормозилось высвобождение воспалительных ЦК (IL-6, IL-1 β , TNF α). Кроме того, под воздействием ресвератрола отмечено снижение фосфорилирования, зависящего от экстрацеллюлярной сигнал-регулиру-

руемой киназы (ERK), и подавление C5a индуцированного окислительного взрыва [21].

Ресвератрол также обладает прямой антиоксидантной активностью, являясь скэвенджером супероксид-анион-радикала, гидроксил- и пероксид-радикалов, что способствует индукции синтеза эндотелиального NO \cdot и снижению окислительного стресса при ишемии миокарда [20, 22]. Доказано стимулирующее влияние ресвератрола на активность эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и повышение биодоступности NO \cdot [23]. По данным Cruz M.N. и соавторов, ресвератрол повышал вазодилатацию артериол путем стимуляции рецепторов эстрогенов, наряду с индукцией синтеза NO \cdot [24]. Также была выявлена повышенная чувствительность к ресвератролу коронарных артериол [5, 25].

Ресвератрол поддерживает оптимальные уровни внутриклеточных антиоксидантов: повышает активность супероксиддисмутазы, гемоксигеназы (HO-1), ферментов системы глутатиона, а также каталазы в кардиомиоцитах и эндотелии сосудов [26]. По данным Ungvari Z. и соавторов, ресвератрол тормозит продукцию активных форм кислорода (АФК) в коронарных эндотелиоцитах и блокирует окисление липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [25]. Были обнаружены свойства ресвератрола блокировать экспрессию TNF α в клетках миокарда, эндотелии и ингибировать активность никотинамид-динуклеотид-фосфат-оксидазы (NADPH) [27].

Важным механизмом кардиопротекции является preconditioning. Индукция preconditioning миокарда осуществляется путем повышения экспрессии эндогенных антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы и глутатион-пероксидазы, белков шаперонов HSP27, HSP32, HSP70 и A1-рецепторов аденозина, ответственных посредством G-белков за открытие калиевых (K $^{+}$) каналов [5, 27]. Участие ресвератрола в preconditioning связано с активацией A1- и A3-рецепторов аденозина, фосфокиназы C, ряда MAPK, JNK, PI3K, АДФ-зависимых K $^{+}$ -каналов, а также посредством регуляции образования NO \cdot [28, 29].

Получены научные данные о том, что АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов у животных с гиперхолестеринемией блокировалась ресвератролом, и это подтверждает его роль в торможении синтеза эйкозаноидов, задействованных в этом процессе [30]. Наряду со способностью ресвератрола тормозить активность липоксигеназ,

он также блокирует синтез факторов воспаления, связанных с арахидоновым каскадом – тромбоксана B $_2$, гидроксигената и других [31]. Ресвератрол взаимодействует с интегрином α IIb β 3 активированных тромбоцитов, с рецепторами GPIIb/3a и рецептором коллагена GPIa/IIa. В экспериментальных исследованиях Olas B. и соавторов было установлено, что прием ресвератрола в дозе 3,6 мг/кг приводил к снижению коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов [32]. В дозе 1-25 мг/кг ресвератрол тормозит дегрануляцию тромбоцитов [5, 32]. Ресвератрол также замедляет процесс образования тромбоксана A $_2$, который является метаболитом арахидоновой кислоты, высвобождающейся из фосфолипидных структур мембран тромбоцитов при их активации [31].

Установлено, что ресвератрол замедляет тромбин-зависимую миграцию гладкомышечных клеток (ГМК) благодаря ингибированию активности матричных металлопротеиназ [28]. Обнаружены свойства ресвератрола тормозить пролиферацию фибробластов в миокарде [33].

Cheng T.H. и соавторы установили способность ресвератрола блокировать АТФ-зависимую индукцию гипертрофии миокарда, которая сочеталась с антиоксидантным эффектом, обусловленным торможением стимулированной АТФ продукции АФК. Показано, что путем взаимодействия посредством АТФ с сигнальным каскадом, связанным с эндотелиальным фактором роста в ГМК сосудистой стенки, ресвератрол способен длительное время тормозить развитие АС у человека [34].

Ресвератрол является агонистом белков-сиртуинов, повышающих жизнеспособность кардиомиоцитов и предупреждающих преждевременное старение клеток [35]. Исследования D. Sinclair и коллег получили доказательные результаты, демонстрирующие регуляторное влияние ресвератрола на сигналинг, связанный с SIRT1 [13]. Установлено, что ресвератрол десятикратно увеличивает активность SIRT1 [5]. Активация SIRT1 увеличивает чувствительность клеток к инсулину, также обеспечивает цитопротекцию [36]. В экспериментальных исследованиях ресвератрол повышал выживаемость кардиомиоцитов путем активации SIRT1 и снижал апоптоз путем торможения индукции ангиотензина II (АТII) [7, 15].

На сегодня в научных кругах продолжается дискуссия, является ли ресвератрол прямым активатором SIRT1, катализирующего NAD $^{+}$ -зависимое деацетилирование белка и играющего роль критического регулятора транскрипции, стабильности

генома, апоптоза и метаболизма [12, 37].

Gurusamy N. и Ungvari Z. определили, что ресвератрол значительно повышает транскрипционную активность гена Nrf2, мишенями которого являются NADPH-редуктазы [38, 39]. Это может обуславливать цитопротекторные эффекты ресвератрола относительно кардиомиоцитов и эндотелия. Nrf2 является основным транскрипционным фактором, регулирующим скоординированную экспрессию участников ключевых антиоксидантных механизмов в клетке путем связывания с антиоксидантным респонсивным элементом (ARE) в промоторной области генов-мишеней [40].

По данным Das S. с соавторами, индукция HO-1 посредством Nrf2, а также активация p38 киназы и PI3K под влиянием ресвератрола, обеспечивали кардиопротекцию в условиях экспериментально воссозданной ишемии миокарда, независимо от NF-kB сигнального пути [26]. Предполагается, что Nrf2-опосредуемые сигнальные пути регулируют экспрессию SIRT1 на уровне транскрипции [26, 40].

Недавно были открыты каналы переходного рецепторного потенциала (TRP). Эти каналы играют важную роль в развитии воспаления, окислительного стресса и передачи болевых сигналов, преимущественно, путём модуляции проницаемости Ca^{++} в клетку [41].

Lina Y. и соавторы установили, что антиноцицептивные, противовоспалительные и антиоксидантные свойства ресвератрола также являются результатом ингибирования активности канала TRP A1 [42].

Таким образом, ресвератрол имеет многочисленные молекулярные мишени, посредством которых осуществляется кардио- и вазопротекция. В недавних исследованиях Tome-Carneiro J. выявлено 6 ключевых факторов транскрипции, связанных с воспалением, которые значительно активируются или тормозятся под влиянием ресвератрола, и 27 факторов внеклеточного пространства, влияющих на активацию генов, которые участвуют в воспалительных процессах, миграции клеток, сигнальном взаимодействии Т-клеток, активации макрофагов у больных стабильной ИБС [43]. Приведенные данные обуславливают целесообразность клинического изучения ресвератрола для разработки эффективных патогенетически обоснованных подходов к лечению ИБС, а также в условиях коморбидности.

Молекулярными мишенями флавоноида кверцетина также есть различные звенья про-

воспалительных сигнального каскада с участием NF-kB. Кроме того, кверцетин обладает прямым и опосредованным антиоксидантным действием.

Кверцетин является скэвенджером $NO\cdot$ и активных форм кислорода, блокирует трансдукцию по провоспалительным сигнальным путям, включая MAPK, NF-kB и STAT1 (сигнальный белок-трансдуктор и активатор транскрипции 1) [44]. Угнетение кверцетином сигнализации посредством AP-1 (активирующий протеин 1), NF-kB и STAT1, индуцированной в эндотелии и макрофагах липополисахаридами и ЦК, приводит к снижению активности циклооксигеназы 2 и индуцибельной NOS (iNOS) [44, 45].

В исследованиях на мышах Shen Y. и коллеги определили, что кверцетин индуцирует синтез HO-1 эндотелиоцитами сосудов и активность eNOS [46].

Ruiz P.A. и соавторі в эксперименте обнаружили угнетение под влиянием кверцетина $TNF\alpha$ -стимулированного связывания NF-kB с промоторами провоспалительных генов [47]. Kobuchi H. и соавторы обнаружили уменьшение индуцированной $TNF\alpha$ экспрессии ICAM-1 в в эндотелиоцитах человека [48].

В течение последних нескольких лет проведено ряд исследований влияния кверцетина на воспалительные параметры человека.

Pfeuffer M. и соавторы изучали воздействие кверцетина на биомаркеры воспаления в зависимости от аполипопротеина Е (АпоЕ) генотипа здоровых мужчин и обнаружили снижение в крови содержания ЛПНП, повышение содержания липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и умеренное снижение уровня $TNF\alpha$ [49].

Кверцетин, как и ресвератрол, ингибирует активность металлопротеиназ межклеточного матрикса, уменьшая провоспалительные влияния и развитие фиброза [5].

Последние научные исследования демонстрируют способность кверцетина активировать SIRT1, который обеспечивает плотность гистонного каркаса и предупреждает транскрипцию генов различного патогенного действия. При АС кверцетин подавляет индуцированное окисленными ЛПНП повреждение эндотелия путем активации SIRT1 и модуляции AMPK / NADPH-оксидазы / Akt / eNOS сигнального пути [50, 51].

Li Y. и соавторы определили, что ингибирование индуцированной ЦК экспрессии iNOS под влиянием кверцетина происходит путем подавления сигнального каскада NF-kB без изменения

активности N-терминального участка Янус-киназы (Jun) [45].

Calabriso N. и соавторы выявили подавление адгезии моноцитов к активированному эндотелию сосудов под влиянием кверцетина и ресвератрола [4]. Также было определено снижение экспрессии молекул адгезии ICAM-1, VCAM-1, E-селектина, уменьшение содержания моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1) и макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF) на уровне мРНК и белка, а также уменьшение образования внутриклеточных АФК под влиянием обоих полифенолов. Снижение экспрессии воспалительных генов в эндотелиоцитах было связано с угнетением NF- κ B-сигналинга [4, 45]. Кверцетин может выступать в качестве косвенного антиоксиданта, увеличивая активность антиоксидантных ферментов системы глутатиона и HO-1 кардиомиоцитов [44]. По данным Larson A.J., кверцетин способствовал уменьшению образования АФК в эндотелии гипертензивных крыс [52].

Перспективы исследования кверцетина обуславливают и тот факт, что, по данным Balasuriya N. и Rupasinghe H.P., он действует как конкурентный ингибитор АПФ и тормозит ряд вазоконстрикторных и провоспалительных событий [53].

Hügel H.M. с коллегами обнаружили у полифенолов антигипертензивные свойства, в числе которых улучшение функции эндотелия сосудов посредством eNOS и активация Akt. Было определено, что увеличение биодоступности NO \cdot под влиянием кверцетина улучшает вазодилатацию и кровообращение, оптимизирует работу ионных каналов и фосфодиэстеразы, противодействуя сосудистому воспалению и окислению ЛПНП [54].

Результаты Monteiro M.M. и коллег также свидетельствуют о том, что индуцированное кверцетином фосфорилирование eNOS увеличивает доступность, тем самым вызывая защитные сосудистые эффекты [55]. Однако Perez-Vizcaino F. с коллегами определили, что постепенное и устойчивое снижение артериального давления в эксперименте под влиянием кверцетина происходило независимо от воздействия на окислительный стресс, NO \cdot , ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, при этом гипотензивного эффекта у нормотензивных контрольных животных не было [56]. В рандомизированном двойном слепом, плацебо-контролируемом перекрестном исследовании высокие дозы кверцетина снижали артериальное давление у пациентов с I стадией гипертонической болезни [57].

Недавние исследования, проведенные Lu Y. с соавторами, позволили сделать вывод, что кверцетин может модулировать пути, связанные с митохондриальным биогенезом, митохондриальным мембранным потенциалом, окислительным дыханием, анаболизмом АТФ и индуцированным митохондриями апоптозом. Было установлено, что кверцетин блокирует АТФ-индуцированный апоптоз эндотелия пупочной вены человека с участием митохондрий путем регуляции активности цитохрома C, внутриклеточного белка Bcl-2, каспазы-9 и каспазы-3 [58].

По данным Garelnabi M. и соавторов, потребление кверцетина модулирует метаболизм липопротеинов и уменьшает образование атеросклеротических бляшек [59]. Также было определено ингибирование фосфолипазы A2 в лейкоцитах под влиянием кверцетина [5].

Кверцетин уменьшал экспрессию липоксигеназы 1 бычьими эндотелиальными клетками аорты путем подавления TNF α -опосредованной активации NF- κ B, и тем самым подавлял воспалительный ответ [60]. Обогащение рациона крыс 0,5% кверцетина в течение 2-х недель приводило к изменениям профиля липидов сыворотки крови со снижением содержания ЛПНП и увеличением содержания ЛПВП [61]. У ApoE дефицитных мышей диета с добавлением кверцетина обеспечивала уменьшение атеросклеротических поражений в аорте на 40%, а также тормозила окисление ЛПНП [62].

Противоатеросклеротическое действие кверцетина также может реализовываться путем подавления агрегации тромбоцитов [63]. Кверцетин конкурентно связывается плазминогеном, а также модулирует концентрацию плазмина, влияя на урокиназу, активирующую плазминоген [64].

В эксперименте у крыс, перенесших инфаркт путём окклюзии коронарной артерии, при применении кверцетина размер инфаркта был значительно меньше, и были ниже уровни TNF α и IL-10 [65].

Кверцетин обладает антипролиферативным действием в отношении ГМК сосудов, преимущественно за счет подавления JNK и AP-1 сигнальных путей [58]. Также в эксперименте была продемонстрирована способность кверцетина уменьшать гипертрофию миокарда, главным образом, путем модуляции АТФ [53, 54].

Также, по данным Sheng R. и коллег, кверцетин предупреждал апоптоз кардиомиоцитов, предотвращая укорочение теломер [66]. Таким об-

разом, кверцетин может оказаться полезным в защите сердечно-сосудистой системы от процессов старения.

Стоит отметить, что в научной литературе недостаточно информации об улучшении кверцетином клинических параметров воспалительных заболеваний. Также недостаточен научно-практический опыт лечебных мероприятий в условиях коморбидности, что требует углубленного изучения для разработки лечебных стратегий.

Как отмечено ранее, общие звенья патогенеза ИБС и АИТ, с точки зрения хронического системного воспаления, позволяют прогнозировать эффективность использования полифенолов растительного происхождения в условиях сочетания этих заболеваний. Однако, поскольку при АИТ происходит патогенетически обусловленное прогрессирование гипотиреоза, необходимо учитывать влияние полифенолов на тиреоидный статус. На сегодня существуют исследования, определяющие влияние ресвератрола и кверцетина на уровень тиреоидных гормонов, но подавляющее большинство результатов получено в условиях эксперимента или же эффекты оценивались у здоровых лиц.

По данным Duntas L.H., ресвератрол способствует поступлению йода в ЩЖ, что обеспечивает повышение образования тиреоидных гормонов. Также ресвератрол вызывает увеличение секреции тиреотропного гормона (ТТГ) посредством активации SIRT1 и сигнального пути с участием фосфатидилинозитол-4-фосфат-5-киназы γ (PIP5K γ), что положительно влияет на обмен веществ [67].

Giuliani C. и коллеги оценивали влияние ресвератрола на функцию щитовидной железы (ЩЖ) у крыс, получавших ресвератрол в дозе 25 мг/кг внутривентриально в течение 60 дней. Под влиянием ресвератрола клинических признаков гипотиреоза обнаружено не было, тиреоидные гормоны были в пределах нормы, но отмечались более высокие значения ТТГ и большие размеры ЩЖ, по сравнению с контрольными крысами [68].

Ge J.F. и соавторы исследовали влияние ресвератрола на способность пространственного обучения и запоминания на крысиной модели гипотиреоза с использованием водного лабиринта Морриса. Крысы с гипотиреозом показали нарушения памяти и способности к обучению в поведенческих тестах. Применение ресвератрола в дозе 15 мг/кг в течение 16 дней привело к восстановлению мнестических процессов. Кроме того,

произошло снижение экспрессии мРНК тиреолиберина в гипоталамусе, интегрального белка синапсина (SYT-1) в гиппокампе и уменьшение уровня ТТГ в крови [69].

Дальнейшие исследования Ge J.F. и соавторов были посвящены определению антидепрессантного эффекта ресвератрола на крысиной модели гипотиреоза. Результаты показали, что под воздействием ресвератрола произошло подавление экспрессии мРНК гипоталамического тиреотропин-высвобождающего гормона, мРНК кортикотропин-рилизинг гормонов, а также уменьшение в крови уровней кортикостерона и ТТГ. Крысы проявили существенно большую активность в тесте вынужденного плавания и на открытом пространстве, по сравнению с крысами с гипотиреозом, которых не лечили. Полученные данные позволили сделать выводы об анксиолитическом и антидепрессантном эффектах ресвератрола [70].

Противоречивые данные относительно влияния ресвератрола на уровень ТТГ, по-видимому, связаны с оценкой его действия в различных условиях — в норме и при патологии. Так, по данным Falchetti R. и коллег, ресвератрол блокирует активацию NF- κ B, не влияя на базальную активность NF- κ B, которая необходима для поддержания гомеостаза клеток [71]. Такие результаты могут объяснять отсутствие эффекта ресвератрола в отношении сигнальной трансдукции по NF- κ B-пути в отдельных исследованиях с участием здоровых лиц, но, в то же время, это определяет и профиль его безопасности [72].

Вероятно, ресвератрол имеет модулирующий эффект в отношении восстановления функции ЩЖ на различных уровнях регуляции, в зависимости от исходного тиреоидного статуса.

Cheserek M.J. и соавторы изучали кардиопротекторные эффекты липоевой кислоты, ресвератрола и кверцетина при длительном ожирении, воспроизведённом на крысиной модели в течение 26 недель, оценивая их влияние на показатели свободно-радикального окисления и уровни тиреоидных гормонов. Все исследуемые вещества способствовали уменьшению массы тела, снижению экспрессии тиреолиберина, ангиотензин-превращающего фермента и генов ангиотензина, увеличению общего антиоксидантного потенциала, повышению активности ферментов системы глутатиона и каталазы, увеличению плазменных уровней трийодтиронина и снижению артериального давления. Авторы предполагают, что ли-

поевая кислота, ресвератрол и кверцетин восстанавливают уровни гормонов ЩЖ и уменьшают оксидативный стресс, снижая ожирение и уровень сопутствующего ему ХСВ [73].

Представленные результаты открывают возможности новых подходов к лечению ИБС в сочетании с АИТ, где перспективным направлением может быть применение полифенолов.

Однако De Souza D.S. и коллеги, основываясь на результатах экспериментальных исследований, отметили, что флавоноиды препятствуют многим аспектам синтеза гормонов ЩЖ: подавляют активность тиреопероксидазы, снижают уровни тиреоидных гормонов, тем самым увеличивая ТТГ и вызывая зоб [74]. Giuliani C. и коллеги установили, что в эксперименте кверцетин снижал экспрессию рецептора тиреотропина, тиреоидной пероксидазы и гена тиреоглобулина [75].

Флавоноиды, в том числе кверцетин, ингибируют рост опухолевых клеток ЩЖ, но уменьшают поглощение радиоактивного йода, что может снизить эффективность радиойодотерапии [75]. Флавоноиды могут влиять на доступность гормонов ЩЖ для тканей-мишеней путем подавления активности дейодиназы или вытесняя тироксин (Т4) из транстиретина [74].

Van der Heide D. по результатам исследований *in vivo* и *in vitro* отметил, что, несмотря на благотворное влияние в качестве антиоксидантов, флавоноиды существенно тормозят синтез тиреоидных гормонов и их биодоступность, влияя на различные механизмы. Была также выявлена способность синтетических флавоноидов преодолевать плацентарный барьер и накапливаться в эмбрионе, в том числе в головном мозге плода беременных крыс [76].

Полученные данные ограничивают возможность назначения представителя флавоноидов кверцетина при АИТ, поскольку непереносимым следствием прогрессирования этого заболевания является гипотиреоз как результат усиленного апоптоза тиреоцитов. В то же время, ресвератрол может иметь существенный терапевтический потенциал при АИТ и в условиях коморбидности с ИБС.

На сегодняшний день клинические данные влияния ресвератрола при АИТ ограничены. Однако на 98-м ежегодном съезде Международного Союза Эндокринологов в 2016 году была подчеркнута необходимость и целесообразность проведения широких клинических исследований влияния ресвератрола на тиреоидный статус человека

с целью выяснения тонких механизмов его корректирующего воздействия в норме и при патологических состояниях.

Таким образом, оба полифенола – ресвератрол и кверцетин – следует рекомендовать как перспективные патогенетически обоснованные средства в комплексной терапии атеросклероза и ИБС. Тиреопротекторное действие ресвератрола, в совокупности с его антиоксидантными, противовоспалительными, иммуномодулирующими, кардио- и вазопротекторными свойствами, является предпосылкой целесообразности разработки эффективных терапевтических стратегий с его участием при АИТ и в условиях коморбидности ИБС и АИТ.

Литература

1. Dinarello, C. A. Proinflammatory cytokines / C. A. Dinarello // *Chest*. – 2000 Aug. – Vol. 118, N 2. – P. 503–508.
2. Early inflammatory cytokine response: a direct comparison between spontaneous coronary plaque destabilization vs angioplasty induced / N. D. Brunetti [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2014 Oct. – Vol. 236, N 2. – P. 456–460.
3. Role of cytokines in the pathogenesis and suppression of thyroid autoimmunity / B. B. Ganesh [et al.] // *J. Interferon. Cytokine Res.* – 2011 Oct. – Vol. 31, N 10. – P. 721–731.
4. Multiple anti-inflammatory and anti-atherosclerotic properties of red wine polyphenolic extracts: differential role of hydroxycinnamic acids, flavonols and stilbenes on endothelial inflammatory gene expression / N. Calabriso [et al.] // *Eur. J. Nutr.* – 2016 Mar. – Vol. 55, N 2. – P. 477–489.
5. Залесский, В. Н. Противовоспалительное питание в профилактике и лечении неинфекционных (в том числе опухолевых) заболеваний человека. Молекулярные защитные механизмы биоактивных компонентов пищи : монография / В. Н. Залесский, Н. В. Великая, С. Т. Омельчук. – Винница : Нова Книга, 2014. – 736 с.
6. Manna, S. K. Resveratrol suppresses TNF-induced activation of nuclear transcription factors NF- κ B, activator protein-1, and apoptosis: potential role of reactive oxygen intermediates and lipid peroxidation / S. K. Manna, A. Mukhopadhyay, B. B. Aggarwal // *J. Immunol.* – 2000 Aug. – Vol. 164, N 12. – P. 6509–6519.
7. Resveratrol (trans-3,5,4'-trihydroxystilbene) suppresses EL4 tumor growth by induction of apoptosis involving reciprocal regulation of SIRT1 and NF- κ B / N. P. Singh [et al.] // *Mol. Nutr. Food. Res.* – 2011 Aug. – Vol. 55, N 8. – P. 1207–1218.
8. Кайдашев, И. П. NF- κ B сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, сахарного диабета 2 типа и атеросклероза / И. П. Кайдашев // *Международ. эндокринолог. журн.* – 2011. – № 3. – С. 35–45.
9. Расін, О. М. Молекулярні механізми протизапальної дії глітазонів та статинів: роль PPAR-gamma [Електронний ресурс] / О. М. Расін, І. П. Кайдашев, М. С. Расін // *Международ. эндокринолог. журн.* – 2007. – № 6. – Режим доступу: http://www.mif-ua.com/archive/article_print/3778. – Дата доступу: 12.10.2017.

10. AMP-activated protein kinase-deficient mice are resistant to the metabolic effects of resveratrol / J. H. Um [et al.] // *Diabetes*. – 2010 Mar. – Vol. 59, N 3. – P. 554–563.
11. Кайдашев, И. П. Система сиртуинов и возможности регулирования ее состояния в клинической практике (обзор литературы) / И. П. Кайдашев // *Журн. Нац. акад. мед. наук Украины*. – 2012. – Т. 18, № 4. – С. 418–429.
12. Resveratrol inhibits inflammatory signaling implicated in ionizing radiation-induced premature ovarian failure through antagonistic crosstalk between silencing information regulator 1 (SIRT1) and poly(ADP-ribose) polymerase 1 (PARP-1) / R. S. Said [et al.] // *Biochem. Pharmacol.* – 2016 Mar. – Vol. 1, N 103. – P. 140–150.
13. Baur, J. A. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence / J. A. Baur, D. A. Sinclair // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2006 Jun. – Vol. 5, N 6. – P. 493–506.
14. AMPK as a new attractive therapeutic target for disease prevention: the role of dietary compounds / M. Gasparrini [et al.] // *Curr. Drug. Targets*. – 2016. – Vol. 17, N 8. – P. 865–889.
15. SIRT1 is required for AMPK activation and the beneficial effects of resveratrol on mitochondrial function / N. L. Price [et al.] // *Cell. Metab.* – 2012 May. – Vol. 15, N 5. – P. 675–690.
16. Resveratrol attenuates high glucose-induced oxidative stress and cardiomyocyte apoptosis through AMPK / S. Guo [et al.] // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2015 Sep. – Vol. 412. – P. 85–94.
17. Resveratrol inhibits nitric oxide and TNF-alpha production by lipopolysaccharide-activated microglia / X. L. Bi [et al.] // *Int. immunopharmacol.* – 2005 Jan. – Vol. 5, N 1. – P. 185–193.
18. Resveratrol inhibits Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide-induced endothelial adhesion molecule expression by suppressing NF-kappaB activation / H. J. Park [et al.] // *Arch. Pharm. Res.* – 2009 Apr. – Vol. 32, N 4. – P. 583–591.
19. Anti-inflammatory effects of resveratrol in lung epithelial cells: molecular mechanisms / L. E. Donnelly [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* – 2004 Oct. – Vol. 287, N 4. – P. L774–L783.
20. Resveratrol for primary prevention of atherosclerosis: clinical trial evidence for improved gene expression in vascular endothelium / B. Agarwal [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2013 Jun. – Vol. 166, N 1. – P. 246–248.
21. Resveratrol attenuates C5a-induced inflammatory responses in vitro and in vivo by inhibiting phospholipase D and sphingosine kinase activities / P. D. Issuree [et al.] // *FASEB J.* – 2009 Aug. – Vol. 23, N 8. – P. 2412–2424.
22. Sharma, H. S. Role of cytokines in myocardial ischemia and reperfusion / H. S. Sharma, D. K. Das // *Mediators Inflamm.* – 1997. – Vol. 6, N 3. – P. 175–183.
23. Resveratrol provides late-phase cardioprotection by means of a nitric oxide- and adenosine-mediated mechanism / S. Bradamante [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2003 Mar. – Vol. 465, N 1/2. – P. 115–123.
24. Acute responses phytoestrogens in small arteries from men with coronary heart disease / M. N. Cruz [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2006 May. – Vol. 290, N 5. – P. H1969–H1975.
25. Resveratrol attenuates mitochondrial oxidative stress in coronary arterial endothelial cells / Z. Ungvari [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2009 Nov. – Vol. 297, N 5. – P. H1876–H1881.
26. Das, S. Cardioprotective effect of resveratrol via HO-1 expression involves p38 map kinase and PI-3-kinase signaling, but does not involve Nf-kappaB / S. Das, C. G. Fraga, D. K. Das // *Free. Radic. Res.* – 2006. – Vol. 40, N 10. – P. 1066–1075.
27. Resveratrol attenuates oxLDL-stimulated NADPH oxidase activity and protects endothelial cells from oxidative functional damages / S. E. Chow [et al.] // *J. Appl. Physiol.* (1985). – 2007 Apr. – Vol. 102, N 2. – P. 1520–1527.
28. Raj, P. An overview of the efficacy of resveratrol in the management of ischemic heart disease / P. Raj, S. Zieroth, T. Netticadan // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2015 Aug. – Vol. 1348, N 1. – P. 55–67.
29. Pharmacological preconditioning with resveratrol: role of NO / R. Hattori [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2002 Jun. – Vol. 282, N 6. – P. H1988–H1995.
30. The red wine phenolics trans-resveratrol and quercetin block human platelet aggregation and eicosanoids synthesis: implications for protection against coronary heart disease / C. R. Pace-Asciak [et al.] // *Clin. Chem. Acta.* – 1995 Mar. – Vol. 235, N 2. – P. 207–219.
31. Moreno, J. J. Resveratrol modulates arachidonic acid release, prostaglandin synthesis and 3T6 fibroblast growth / J. J. Moreno // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2000 Jul. – Vol. 294, N 1. – P. 333–338.
32. Olas, B. Resveratrol: a phenolic antioxidant with effects on blood platelet functions / B. Olas, B. Wachowicz // *Platelets*. – 2005 Aug. – Vol. 16, N 5. – P. 251–260.
33. Inhibition of cardiac fibroblast proliferation and myofibroblast differentiation by resveratrol / E. R. Olson [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2005 Mar. – Vol. 288, N 3. – P. H1131–H1138.
34. Inhibitory effects of resveratrol on angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy / T. H. Cheng [et al.] // *Naunyn. Schmiedeberg. Arch. Pharmacol.* – 2004 Feb. – Vol. 369, N 2. – P. 239–244.
35. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha / M. Lagouge [et al.] // *Cell*. – 2006 Dec. – Vol. 127, N 6. – P. 1109–1122.
36. Antiaging properties of a Grape-derived antioxidant are regulated by mitochondrial balance of fusion and fission leading to mitophagy triggered by a signaling network of Sirt1-Sirt3-Foxo3-PINK1-PARKIN / S. Das [et al.] // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 345105.
37. SIRT1720, SIRT2183, SIRT1460, and resveratrol are not direct activators of SIRT1 / M. Pacholec [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2010 Mar. – Vol. 285, N 11. – P. 8340–8351.
38. Red wine antioxidant resveratrol-modified cardiac stem cells regenerate infarcted myocardium / N. Gurusamy [et al.] // *J. Cell. Mol. Med.* – 2010 Sep. – Vol. 14, N 9. – P. 2235–2239.
39. Resveratrol confers endothelial protection via activation of the antioxidant transcription factor Nrf2 / Z. Ungvari [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2010 Jul. – Vol. 299, N 1. – P. H18–H24.
40. Vascular oxidative stress in aging: a homeostatic failure due to dysregulation of NRF2-mediated antioxidant response / Z. Ungvari [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2011 Aug. – Vol. 301, N 2. – P. H363–H372.
41. Role of TRP channels in the cardiovascular system / Z. Yue [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2015 Feb. –

- Vol. 308, N 3. – P. H157–H182.
42. Modulation of TRP channels by resveratrol and other stilbenoids / L. Yu [et al.] // *Mol. Pain*. – 2013 Feb. – Vol. 9. – P. 3.
43. Tome-Carneiro, J. Polyphenol-based nutraceuticals for the prevention and treatment of cardiovascular disease: Review of human evidence / J. Tome-Carneiro, F. Visioli // *Phytomedicine*. – 2016 Oct. – Vol. 23, N 11. – P. 1145–1174.
44. Kawabata, K. Quercetin and related polyphenols: new insights and implications for their bioactivity and bioavailability / K. Kawabata, R. Mukai, A. Ishisaka // *Food. Funct.* – 2015 May. – Vol. 6, N 5. – P. 1399–1417.
45. Quercetin, inflammation and immunity / Y. Li [et al.] // *Nutrients*. – 2016 Mar. – Vol. 8, N 3. – P. 167.
46. Anti-inflammatory effects of flavonoids: genistein, kaempferol, quercetin, and daidzein inhibit STAT-1 and NF- κ B activations, whereas flavone, isorhamnetin, naringenin, and pelargonidin inhibit only NF- κ B activation along with their inhibitory effect on iNOS expression and NO production in activated macrophages / M. Hamalainen [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2007. – Vol. 2007. – P. 45673.
47. Quercetin inhibits TNF-induced NF- κ B transcription factor recruitment to proinflammatory gene promoters in murine intestinal epithelial cells / P. A. Ruiz [et al.] // *J. Nutr.* – 2007 May. – Vol. 137, N 5. – P. 1208–1215.
48. Quercetin inhibits inducible ICAM-1 expression in human endothelial cells through the JNK pathway / H. Kobuchi [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1999 Sep. – Vol. 277, N 3, pt. 1. – P. C403–C411.
49. Effect of quercetin on traits of the metabolic syndrome, endothelial function and inflammation in men with different APOE isoforms / M. Pfeuffer [et al.] // 2013. – *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2003 May. – Vol. 23, N 5. – P. 403–409.
50. Quercetin is a potent anti-atherosclerotic compound by activation of SIRT1 signaling under oxLDL stimulation / C. H. Hung [et al.] // *Mol. Nutr. Food Res.* – 2015 Oct. – Vol. 59, N 10. – P. 1905–1917.
51. The immunostimulating activity of quercetin 3-O-xyloside in murine macrophages via activation of the ASK1/MAPK/NF- κ B signaling pathway / J. Lee [et al.] // *Int. Immunopharmacol.* – 2016 Feb. – Vol. 31. – P. 88–97.
52. Larson, A. J. Therapeutic potential of quercetin to decrease blood pressure: Review of efficacy / A. J. Larson, J. D. Symons, T. Jalili // *Adv. Nutr.* – 2012 Jan. – Vol. 3, N 1. – P. 39–46.
53. Balasuriya, N. Antihypertensive properties of flavonoid-rich apple peel extract / N. Balasuriya, H.P. Rupasinghe // *Food. Chem.* – 2012 Dec. – Vol. 135, N 4. – P. 2320–2325.
54. Polyphenol protection and treatment of hypertension / H. M. Hügel [et al.] // *Phytomedicine*. – 2016 Feb. – Vol. 23, N 2. – P. 220–231.
55. Quercetin improves baroreflex sensitivity in spontaneously hypertensive rats / M. M. Monteiro [et al.] // *Molecules*. – 2012 Nov. – Vol. 17, N 11. – P. 12997–13008.
56. Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin / F. Perez-Vizcaino [et al.] // *Pharmacol. Rep.* – 2009 Jan-Feb. – Vol. 61, N 1. – P. 67–75.
57. Quercetin reduces systolic blood pressure and plasma oxidised low-density lipoprotein concentrations in overweight subjects with a high-cardiovascular disease risk phenotype: a double-blinded, placebo-controlled cross-over study / S. Egert [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2009 Oct. – Vol. 102, N 7. – P. 1065–1074.
58. Quercetin inhibits angiotensin II induced apoptosis via mitochondrial pathway in human umbilical vein endothelial cells / Y. Lu [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2016 Apr. – Vol. 20, N 8. – P. 1609–1616.
59. Chirumbolo, S. Role of quercetin in vascular physiology / S. Chirumbolo // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2012 Dec. – Vol. 90, N 12. – P. 1652–1657.
60. Cholesterol metabolism is modulated by quercetin in rats / L. Zhao [et al.] // *J. Agric. Food Chem.* – 2011 Feb. – Vol. 59, N 4. – P. 1104–1108.
61. de Pascual-Teresa, S. Flavanols and anthocyanins in cardiovascular health: a review of current evidence / S. de Pascual-Teresa, D. A. Moreno, C. Garcia-Viguera // *Int. J. Mol. Sci.* – 2010 Apr. – Vol. 11, N 4. – P. 1679–1703.
62. Treatment with quercetin and 3',4'-dihydroxyflavonol inhibits platelet function and reduces thrombus formation in vivo / S. Mosawy [et al.] // *J. Thromb. Thrombolysis*. – 2012 Jul. – Vol. 36, N 1. – P. 50–57.
63. Antiplasmin activity of natural occurring polyphenols / M. Mozzicafreddo [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2008 Jul-Aug. – Vol. 1784, N 7/8. – P. 995–1001.
64. Protective roles of quercetin in acute myocardial ischemia and reperfusion injury in rats / H. B. Jin [et al.] // *Mol. Biol. Rep.* – 2012 Dec. – Vol. 39, N 12. – P. 11005–11009.
65. Quality control systems in cardiac aging / E. K. Quarles [et al.] // *Ageing Res. Rev.* – 2015 Sep. – Vol. 23, pt. A. – P. 101–115.
66. Sheng, R. Epigallocatechin gallate, the major component of polyphenols in green tea, inhibits telomere attrition mediated cardiomyocyte apoptosis in cardiac hypertrophy / R. Sheng, Z. L. Gu, M. L. Xie // *Int. J. Cardiol.* – 2011 Jan. – Vol. 162, N 3. – P. 199–209.
67. Duntas, L. H. Resveratrol and its impact on aging and thyroid function / L. H. Duntas // *J. Endocrinol. Invest.* – 2011 Nov. – Vol. 34, N 10. – P. 788–792.
68. Anti-thyroid effect of resveratrol / C. Giuliani [et al.] // *Endocrine Society's 98th Annual Meeting and Expo*, April 1–4, 2016, Boston. – Boston, 2016.
69. Resveratrol improved the spatial learning and memory in subclinical hypothyroidism rat induced by hemi-thyroid electrocauterization / J. F. Ge [et al.] // *Endocr. J.* – 2015. – Vol. 62, N 10. – P. 927–938.
70. Resveratrol ameliorates the anxiety- and depression-like behavior of subclinical hypothyroidism rat: possible involvement of the HPT Axis, HPA Axis, and Wnt/ β -Catenin pathway / J. F. Ge [et al.] // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. – 2016 May. – Vol. 7. – P. 44.
71. Effects of resveratrol on human immune cell function / R. Falchetti [et al.] // *Life Sci.* – 2001 Nov. – Vol. 70, N 1. – P. 81–96.
72. Resveratrol exerts no effect on inflammatory response and delayed onset muscle soreness after a marathon in male athletes: A randomised, double-blind, placebo-controlled pilot feasibility study / M. W. Laupheimer [et al.] // *Transl. Med. UniSa*. – 2014 Apr. – Vol. 10. – P. 38–42.
73. Cardioprotective effects of lipoic acid, quercetin and resveratrol on oxidative stress related to thyroid hormone alterations in long-term obesity / M. J. Cheserek [et al.] // *J. Nutr. Biochem.* – 2016 Jul. – Vol. 33. – P. 36–44.
74. Impact of flavonoids on thyroid function / M. C. de Souza

- Dos Santos [et al.] // Food Chem. Toxicol. – 2011 Oct. – Vol. 49, N 10. – P. 2495–2502.
75. The flavonoid quercetin inhibits thyroid-restricted genes expression and thyroid function / C. Giuliani [et al.] // Food Chem. Toxicol. – 2014 Apr. – Vol. 66. – P. 23–29.
 76. van der Heide, D. Flavonoids and thyroid diseases / D. van der Heide, J. Kastelijn, J. P. Schroder-van der Elst // Biofactors. – 2003. – Vol. 19, N 3/4. – P. 113–119.
- Поступила 19.06.2017 г.
Принята в печать 10.10.2017 г.*
- ## References
1. Dinarello CA. Proinflammatory cytokines. Chest. 2000 Aug;118(2):503-8.
 2. Brunetti ND, Correale M, Pellegrino PL, Munno I, Cuculo A, De Gennaro L, et al. Early inflammatory cytokine response: A direct comparison between spontaneous coronary plaque destabilization vs angioplasty induced. Atherosclerosis. 2014 Oct;236(2):456-60. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.07.037
 3. Ganesh BB, Bhattacharya P, Gopisetty A, Prabhakar BS. Role of cytokines in the pathogenesis and suppression of thyroid autoimmunity. J Interferon Cytokine Res. 2011 Oct;31(10):721-31. doi: 10.1089/jir.2011.0049
 4. Calabriso N, Scoditti E, Massaro M, Pellegrino M, Storelli C, Ingrosso I, et al. Multiple anti-inflammatory and anti-atherosclerotic properties of red wine polyphenolic extracts: differential role of hydroxycinnamic acids, flavonols and stilbenes on endothelial inflammatory gene expression. Eur J Nutr. 2016 Mar;55(2):477-489. doi: 10.1007/s00394-015-0865-6
 5. Zalesskiy VN, Velikaya NV, Omel'chuk ST. Antiinflammatory delivery in prophylaxis and treatment noninfectious (including tumoral) diseases of the person. Molecular protective mechanisms of bioactive components of a nutrition: monografiia. Vinnitsa, Ukraine: Nova Kniga; 2014. 736 p. (In Russ.)
 6. Manna SK, Mukhopadhyay A, Aggarwal BB. Resveratrol suppresses TNF-induced activation of nuclear transcription factors NF- κ B, activator protein-1, and apoptosis: potential role of reactive oxygen intermediates and lipid peroxidation. J Immunol. 2000 Jun;164(12):6509-19.
 7. Singh NP, Singh UP, Hegde VL, Guan H, Hofseth L, Nagarkatti M, et al. Resveratrol (trans-3,5,4'-trihydroxystilbene) suppresses EL4 tumor growth by induction of apoptosis involving reciprocal regulation of SIRT1 and NF- κ B. Mol Nutr Food Res. 2011 Aug;55(8):1207-18. doi: 10.1002/mnfr.201000576
 8. Kaydashev IP. NF- κ B alarm system as basis of development of systemic inflammation, insulin resistance, lipotoksichnost, diabetes mellitus 2 type and atherosclerosis. Mezhdunar Endokrinol Zhurn. 2011;(3):35-45. (In Russ.)
 9. Rasin OM, Kaydashev IP, Rasin MS. Molecular mechanisms of antiinflammatory action of a glitazonama and statines: PPAR- γ role [Elektronni resurs]. Mezhdunar Endokrinol Zhurn. 2007;(6). Rezhim dostupu: http://www.mif-ua.com/archive/article_print/3778. Data dostupu: 12.10.2017. (In Ukr.)
 10. Um JH, Park SJ, Kang H, Yang S, Foretz M, McBurney MW, et al. AMP-activated protein kinase-deficient mice are resistant to the metabolic effects of resveratrol. Diabetes. 2010 Mar;59(3):554-63. doi: 10.2337/db09-0482
 11. Kaydashev IP. The system of sirtuin and a possibility of adjustment of its state in clinical practice (the review of literature). Zhurn Nats Akad Med Nauk Ukraïni. 2012;18(4):418-29. (In Russ.)
 12. Said RS, El-Demerdash E, Nada AS, Kamal MM. Resveratrol inhibits inflammatory signaling implicated in ionizing radiation-induced premature ovarian failure through antagonistic crosstalk between silencing information regulator 1 (SIRT1) and poly(ADP-ribose) polymerase 1 (PARP-1). Biochem Pharmacol. 2016 Mar;103:140-50. doi: 10.1016/j.bcp.2016.01.019
 13. Baur JA, Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. Nat Rev Drug Discov. 2006 Jun;5(6):493-506. doi: 10.1038/nrd2060
 14. Gasparrini M, Giampieri F, Alvarez Suarez J M, Mazzoni L, Y Forbes Hernandez T, Quiles JL, et al. AMPK as a new attractive therapeutic target for disease prevention: the role of dietary compounds. Curr Drug Targets. 2016;17(8):865-89.
 15. Price NL, Gomes AP, Ling AJ, Duarte FV, Martin-Montalvo A, North BJ, et al. SIRT1 is required for AMPK activation and the beneficial effects of resveratrol on mitochondrial function. Cell Metab. 2012 May;15(5):675-90. doi: 10.1016/j.cmet.2012.04.003
 16. Guo S, Yao Q, Ke Z, Chen H, Wu J, Liu C. Resveratrol attenuates high glucose-induced oxidative stress and cardiomyocyte apoptosis through AMPK. Mol Cell Endocrinol. 2015 Sep;412:85-94. doi: 10.1016/j.mce.2015.05.034
 17. Bi XL, Yang JY, Dong YX, Wang JM, Cui YH, Ikeshima T, et al. Resveratrol inhibits nitric oxide and TNF- α production by lipopolysaccharide-activated microglia. Int Immunopharmacol. 2005 Jan;5(1):185-93. doi: 10.1016/j.intimp.2004.08.008
 18. Park HJ, Jeong SK, Kim SR, Bae SK, Kim WS, Jin SD, et al. Resveratrol inhibits Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide-induced endothelial adhesion molecule expression by suppressing NF- κ B activation. Arch Pharm Res. 2009 Apr;32(4):583-91. doi: 10.1007/s12272-009-1415-7
 19. Donnelly LE, Newton R, Kennedy GE, Fenwick PS, Leung RH, Ito K, et al. Anti-inflammatory effects of resveratrol in lung epithelial cells: molecular mechanisms. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2004 Oct;287(4):L774-83. doi: 10.1152/ajplung.00110.2004
 20. Agarwal B, Campen MJ, Channell MM, Wherry SJ, Varamini B, Davis JG, et al. Resveratrol for primary prevention of atherosclerosis: clinical trial evidence for improved gene expression in vascular endothelium. Int J Cardiol. 2013 Jun;166(1):246-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.09.027
 21. Issuree PD, Pushparaj PN, Pervaiz S, Melendez AJ. Resveratrol attenuates C5a-induced inflammatory responses in vitro and in vivo by inhibiting phospholipase D and sphingosine kinase activities. FASEB J. 2009 Aug;23(8):2412-24. doi: 10.1096/fj.09-130542
 22. Sharma HS, Das DK. Role of cytokines in myocardial ischemia and reperfusion. Mediators Inflamm. 1997;6(3):175-83. doi:

- 10.1080/09629359791668
23. Bradamante S, Barenghi L, Piccinini F, Bertelli AA, De Jonge R, Beemster P, et al. Resveratrol provides late-phase cardioprotection by means of a nitric oxide- and adenosine-mediated mechanism. *Eur J Pharmacol.* 2003 Mar;465(1-2):115-23.
24. Cruz MN, Luksha L, Logman H, Poston L, Agewall S, Kublickiene K. Acute responses phytoestrogens in small arteries from men with coronary heart disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006 May;290(5):H1969-75. doi:10.1152/ajpheart.01065.2005
25. Ungvari Z, Labinskyy N, Mukhopadhyay P, Pinto JT, Bagi Z, Ballabh P, et al. Resveratrol attenuates mitochondrial oxidative stress in coronary arterial endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009 Nov;297(5):H1876-81. doi:10.1152/ajpheart.00375.2009
26. Das S, Fraga CG, Das DK. Cardioprotective effect of resveratrol via HO-1 expression involves p38 map kinase and PI-3-kinase signaling, but does not involve Nf κ B. *Free Radic Res.* 2006 Oct;40(10):1066-75. doi:10.1080/10715760600833085
27. Chow SE, Hshu YC, Wang JS, Chen JK. Resveratrol attenuates oxLDL-stimulated NADPH oxidase activity and protects endothelial cells from oxidative functional damages. *J Appl Physiol.* (1985). 2007 Apr;102(4):1520-7. doi:10.1152/japplphysiol.00881.2006
28. Raj P, Zieroth S, Neticadan T. An overview of the efficacy of resveratrol in the management of ischemic heart disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2015 Aug;1348(1):55-67. doi:10.1111/nyas.12828
29. Hattori R, Otani H, Maulik N, Das DK. Pharmacological preconditioning with resveratrol: role of NO. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002 Jun;282(6):H1988-95. doi:10.1152/ajpheart.01012.2001
30. Pace-Asciak CR, Hahn S, Diamandis EP, Soleas G, Goldberg DM. The red wine phenolics trans-resveratrol and quercetin block human platelet aggregation and eicosanoids synthesis: implications for protection against coronary heart disease. *Clin Chim Acta.* 1995 Mar;235(2):207-19.
31. Moreno JJ. Resveratrol modulates arachidonic acid release, prostaglandin synthesis and 3T6 fibroblast growth. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000 Jul;294(1):333-8.
32. Olas B, Wachowicz B. Resveratrol: a phenolic antioxidant with effects on blood platelet functions. *Platelets.* 2005 Aug;16(5):251-60. doi:10.1080/09537100400020591
33. Olson ER, Naugle JE, Zhang X, Bomser JA, Meszaros JG. Inhibition of cardiac fibroblast proliferation and myofibroblast differentiation by resveratrol. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005 Mar;288(3):H1131-8. doi:10.1152/ajpheart.00763.2004
34. Cheng TH, Liu JC, Lin H, Shih NL, Chen YL, Huang MT, et al. Inhibitory effects of resveratrol on angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2004 Feb;369(2):239-44. doi:10.1007/s00210-003-0849-6
35. Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, Meziane H, Lerin C, Daussin F, et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1 α . *Cell.* 2006 Dec;127(6):1109-22. doi:10.1016/j.cell.2006.11.013
36. Das S, Mitrovsky G, Vasanthi HR, Das DK4. Antiaging properties of a Grape-derived antioxidant are regulated by mitochondrial balance of fusion and fission leading to mitophagy triggered by a signaling network of Sirt1-Sirt3-Foxo3-PINK1-PARKIN. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:345105. doi:10.1155/2014/345105
37. Pacholec M, Bleasdale JE, Chruncyk B, Cunningham D, Flynn D, Garofalo RS, et al. SRT1720, SRT2183, SRT1460, and resveratrol are not direct activators of SIRT1. *J Biol Chem.* 2010 Mar;285(11):8340-51. doi:10.1074/jbc.M109.088682
38. Gurusamy N, Ray D, Lekli I, Das DK. Red wine antioxidant resveratrol-modified cardiac stem cells regenerate infarcted myocardium. *J Cell Mol Med.* 2010 Sep;14(9):2235-9. doi:10.1111/j.1582-4934.2010.01140.x
39. Ungvari Z, Bagi Z, Feher A, Recchia FA, Sonntag WE, Pearson K, et al. Resveratrol confers endothelial protection via activation of the antioxidant transcription factor Nrf2. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010 Jul;299(1):H18-24. doi:10.1152/ajpheart.00260.2010
40. Ungvari Z, Bailey-Downs L, Sosnowska D, Gautam T, Koncz P, Losonczy G, et al. Vascular oxidative stress in aging: a homeostatic failure due to dysregulation of NRF2-mediated antioxidant response. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011 Aug;301(2):H363-72. doi:10.1152/ajpheart.01134.2010
41. Yue Z, Xie J, Yu AS, Stock J, Du J, Yue L. Role of TRP channels in the cardiovascular system. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015 Feb;308(3):H157-82. doi:10.1152/ajpheart.00457.2014
42. Yu L, Wang S, Kogure Y, Yamamoto S, Noguchi K, Dai Y. Modulation of TRP channels by resveratrol and other stilbenoids. *Mol Pain.* 2013 Feb;9:3. doi:10.1186/1744-8069-9-3
43. Tomé-Carneiro J, Visioli F. Polyphenol-based nutraceuticals for the prevention and treatment of cardiovascular disease: Review of human evidence. *Phytomedicine.* 2016 Oct;23(11):1145-74. doi:10.1016/j.phymed.2015.10.018
44. Kawabata K, Mukai R, Ishisaka A. Quercetin and related polyphenols: new insights and implications for their bioactivity and bioavailability. *Food Funct.* 2015 May;6(5):1399-417. doi:10.1039/c4fo01178c
45. Li Y, Yao J, Han C, Yang J, Chaudhry MT, Wang S, et al. Quercetin, inflammation and immunity. *Nutrients.* 2016 Mar;8(3):167. doi:10.3390/nu8030167
46. Hämäläinen M, Nieminen R, Vuorela P, Heinonen M, Moilanen E. Anti-inflammatory effects of flavonoids: genistein, kaempferol, quercetin, and daidzein inhibit STAT-1 and NF- κ B activations, whereas flavone, isorhamnetin, naringenin, and pelargonidin inhibit only NF- κ B activation along with their inhibitory effect on iNOS expression and NO production in activated macrophages. *Mediators Inflamm.* 2007;2007:45673. doi:10.1155/2007/45673
47. Ruiz PA, Braune A, Höglwimmer G, Quintanilla-Fend L, Haller D. Quercetin inhibits TNF-induced NF- κ B transcription factor recruitment to proinflammatory gene promoters in murine intestinal epithelial cells. *J Nutr.* 2007 May;137(5):1208-15.
48. Kobuchi H, Roy S, Sen CK, Nguyen HG, Packer L. Quercetin inhibits inducible ICAM-1 expression in human endothelial cells through the JNK pathway. *Am J Physiol.* 1999 Sep;277(3 Pt 1):C403-11.
49. Pfeuffer M, Auinger A, Bley U, Kraus-Stojanowicz I, Laue C, Winkler P, et al. Effect of quercetin on traits of the metabolic syndrome, endothelial function and inflammation in men

- with different APOE isoforms. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013 May;23(5):403-9. doi: 10.1016/j.numecd.2011.08.010
50. Hung CH, Chan SH, Chu PM, Tsai KL. Quercetin is a potent anti-atherosclerotic compound by activation of SIRT1 signaling under oxLDL stimulation. *Mol Nutr Food Res*. 2015 Oct;59(10):1905-17. doi: 10.1002/mnfr.201500144
51. Lee J, Choi JW, Sohng JK, Pandey RP, Park YI. The immunostimulating activity of quercetin 3-O-xyloside in murine macrophages via activation of the ASK1/MAPK/NF- κ B signaling pathway. *Int Immunopharmacol*. 2016 Feb;31:88-97. doi: 10.1016/j.intimp.2015.12.008
52. Larson AJ, Symons JD, Jalili T. Therapeutic potential of quercetin to decrease blood pressure: Review of efficacy. *Adv Nutr*. 2012 Jan;3(1):39-46. doi: 10.3945/an.111.001271
53. Balasuriya N, Rupasinghe HP. Antihypertensive properties of flavonoid-rich apple peel extract. *Food Chem*. 2012 Dec;135(4):2320-5. doi: 10.1016/j.foodchem.2012.07.023
54. Hügel HM, Jackson N, May B, Zhang AL, Xue CC. Polyphenol protection and treatment of hypertension. *Phytomedicine*. 2016 Feb;23(2):220-31. doi: 10.1016/j.phymed.2015.12.012
55. Monteiro MM, França-Silva MS, Alves NF, Porpino SK, Braga VA. Quercetin improves baroreflex sensitivity in spontaneously hypertensive rats. *Molecules*. 2012 Nov;17(11):12997-3008. doi: 10.3390/molecules171112997
56. Perez-Vizcaino F, Duarte J, Jimenez R, Santos-Buelga C, Osuna A. Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin. *Pharmacol Rep*. 2009 Jan-Feb;61(1):67-75.
57. Egert S, Bosy-Westphal A, Seiberl J, Kürbitz C, Settler U, Plachta-Danielzik S, et al. Quercetin reduces systolic blood pressure and plasma oxidised low-density lipoprotein concentrations in overweight subjects with a high-cardiovascular disease risk phenotype: a double-blinded, placebo-controlled cross-over study. *Br J Nutr*. 2009 Oct;102(7):1065-74. doi: 10.1017/S0007114509359127
58. Lu Y, Wang RH, Guo BB, Jia YP. Quercetin inhibits angiotensin II induced apoptosis via mitochondrial pathway in human umbilical vein endothelial cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016 Apr;20(8):1609-16.
59. Chirumbolo S. Role of quercetin in vascular physiology. *Can J Physiol Pharmacol*. 2012 Dec;90(12):1652-7. doi: 10.1139/y2012-137. DOI: 10.1139/y2012-137
60. Zhao L, Wu J, Wang Y, Yang J, Wei J, Gao W, et al. Cholesterol metabolism is modulated by quercetin in rats. *J Agric Food Chem*. 2011 Feb;59(4):1104-8. doi: 10.1021/jf1035367
61. de Pascual-Teresa S, Moreno DA, García-Viguera C. Flavanols and anthocyanins in cardiovascular health: a review of current evidence. *Int J Mol Sci*. 2010 Apr;11(4):1679-703. doi: 10.3390/ijms11041679.
62. Mosawy S, Jackson DE, Woodman OL, Linden MD. Treatment with quercetin and 3',4'-dihydroxyflavonol inhibits platelet function and reduces thrombus formation in vivo. *J Thromb Thrombolysis*. 2013 Jul;36(1):50-7. doi: 10.1007/s11239-012-0827-2
63. Mozzicafreddo M, Cuccioloni M, Bonfili L, Eleuteri AM, Fioretti E, Angeletti M. Antiplasmin activity of natural occurring polyphenols. *Biochim Biophys Acta*. 2008 Jul-Aug;1784(7-8):995-1001. doi: 10.1016/j.bbapap.2008.03.016
64. Jin HB, Yang YB, Song YL, Zhang YC, Li YR. Protective roles of quercetin in acute myocardial ischemia and reperfusion injury in rats. *Mol Biol Rep*. 2012 Dec;39(12):11005-9. doi: 10.1007/s11033-012-2002-4
65. Quarles EK, Dai DF, Tocchi A, Basisty N, Gitari L, Rabinovitch PS. Quality control systems in cardiac aging. *Ageing Res Rev*. 2015 Sep;23(Pt A):101-15. doi: 10.1016/j.arr.2015.02.003
66. Sheng R, Gu ZL, Xie ML. Epigallocatechin gallate, the major component of polyphenols in green tea, inhibits telomere attrition mediated cardiomyocyte apoptosis in cardiac hypertrophy. *Int J Cardiol*. 2013 Jan;162(3):199-209. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.07.083
67. Duntas L. H. Resveratrol and its impact on aging and thyroid function. *J Endocrinol Invest*. 2011 Nov;34(10):788-92. doi: 10.3275/7926
68. Giuliani C, Di Santo S, Hysi A, Iezzi M, Bucci I, Napolitano G. Anti-thyroid effect of resveratrol. In: *Endocrine Society's 98th Annual Meeting and Expo*; 2016 1-4 Apr; Boston. Boston; 2016.
69. Ge JF, Xu YY, Li N, Zhang Y, Qiu GL, Chu CH, et al. Resveratrol improved the spatial learning and memory in subclinical hypothyroidism rat induced by hemi-thyroid electrocauterization. *Endocr J*. 2015;62(10):927-38. doi: 10.1507/endocrj.EJ15-0253
70. Ge JF, Xu YY, Qin G, Cheng JQ, Chen FH. Resveratrol ameliorates the anxiety- and depression-like behavior of subclinical hypothyroidism rat: possible involvement of the HPT Axis, HPA Axis, and Wnt/ β -Catenin pathway. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016 May;7:44. doi: 10.3389/fendo.2016.00044
71. Falchetti R, Fuggetta MP, Lanzilli G, Tricarico M, Ravagnan G. Effects of resveratrol on human immune cell function. *Life Sci*. 2001 Nov;70(1):81-96.
72. Laupheimer MW, Perry M, Benton S, Malliaras P, Maffulli N. Resveratrol exerts no effect on inflammatory response and delayed onset muscle soreness after a marathon in male athletes: A randomised, double-blind, placebo-controlled pilot feasibility study. *Transl Med UniSa*. 2014 Apr;10:38-42.
73. Cheserek MJ, Wu G, Li L, Karangwa E, Shi Y, Le G. Cardioprotective effects of lipoic acid, quercetin and resveratrol on oxidative stress related to thyroid hormone alterations in long-term obesity. *J Nutr Biochem*. 2016 Jul;33:36-44. doi: 10.1016/j.jnutbio.2016.02.008
74. de Souza Dos Santos MC, Gonçalves CF, Vaisman M, Ferreira AC, de Carvalho DP. Impact of flavonoids on thyroid function. *Food Chem Toxicol*. 2011 Oct;49(10):2495-502. doi: 10.1016/j.fct.2011.06.074
75. Giuliani C, Bucci I, Di Santo S, Rossi C, Grassadonia A, Piantelli M, et al. The flavonoid quercetin inhibits thyroid-restricted genes expression and thyroid function. *Food Chem Toxicol*. 2014 Apr;66:23-9. doi: 10.1016/j.fct.2014.01.016
76. van der Heide D, Kastelijn J, Schröder-van der Elst JP. Flavonoids and thyroid diseases. *Biofactors*. 2003;19(3-4):113-9.

Submitted 19.06.2017

Accepted 10.10.2017

Сведения об авторах:

Чекалина Н.И. – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренней медицины с уходом за больными, общей практики (семейной медицины), Украинская медицинская стоматологическая академия;

Мануша Ю.И. – аспирант кафедры пропедевтики внутренней медицины с уходом за больными, общей практики (семейной медицины), Украинская медицинская стоматологическая академия.

Information about authors:

Chekalina N.I. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Propedeutics of Internal Medicine with Patients Care, General Practice (Family Medicine), Ukrainian Medical Stomatological Academy;

Manusha Y.I. – postgraduate of the Chair of Internal Medicine with Patients Care, General Practice (Family Medicine), Ukrainian Medical Stomatological Academy.

Адрес для корреспонденции: Украина, 36000, г. Полтава, ул. Шевченко, 23, Украинская медицинская стоматологическая академия, кафедра пропедевтики внутренней медицины с уходом за больными, общей практики (семейной медицины). E-mail: chn.med.ua@gmail.com – Чекалина Наталья Игоревна.

Correspondence address: *Ukraine, 36000, Poltava, 23 Shevchenko str., Ukrainian Medical Stomatological Academy, Chair of Propedeutics of Internal Medicine with Patients Care, General Practice (Family Medicine). E-mail: chn.med.ua@gmail.com – Natalya I. Chekalina.*

СПОСОБ СТИМУЛЯЦИИ РАНЕВОГО ЗАЖИВЛЕНИЯ

ФЕДЯНИН С.Д., БУЯНОВА С.В.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №5. – С. 62-67.

THE METHOD FOR STIMULATION OF WOUND HEALING

FEDZIANIN S.D., BUYANOVA S.V.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(5):62-67.

Резюме.

Авторами разработан способ лечения обширных и вялогранулирующих ран, основанный на аутотрансплантации аспирата костного мозга.

В условиях операционной под местной анестезией иглой И.А. Кассирского выполняют стерильную пункцию и аспирируют красный костный мозг. Производят кюретаж раны ложкой Фолькмана. Аспират костного мозга, содержащий аутологичные стволовые клетки, наносят на раневую поверхность. Поверх кладут марлевые салфетки. Процедуру выполняют однократно при переходе 1 фазы раневого процесса во 2.

Определение площади ран проводили по методам Л.Н. Поповой (1942) и А.Н. Лызикова и соавт. (2008). Идентификацию микроорганизмов проводили с помощью тест-систем на автоматизированном биохимическом анализаторе АТВ Expression фирмы «bioMerieux». Обсемененность раневой поверхности определяли по методу В.Е. Родомана.

Пациентам выполнялась хирургическая обработка гнойно-воспалительных очагов с иссечением некротических тканей. Антибактериальная терапия осуществлялась с применением разработанных для отделения протоколов эмпирической терапии. Медикаментозное лечение было направлено на улучшение реологических свойств крови, местной микроциркуляции и трофики тканей.

Местное лечение ран проводилось согласно современным принципам лечения гнойных ран. Применялись антисептики (септомирин, мукосанин, диоксидин, йодискин, 3% раствор перекиси водорода), мази («Меколь», «Повидон-йод», «Репарэф-2», «Метилурацил», «Гентамицин»), гель «Септомирин-гель», повязка медицинская «ВАП-гель».

В рамках клинических испытаний метод применен у 5 пациентов с обширными и вялогранулирующими ранами различного происхождения и локализации, находившихся на лечении в отделении проктологии государственного учреждения здравоохранения «Витебская городская центральная клиническая больница» в период с 2015 по 2017 год. Получены положительные результаты.

Ключевые слова: гнойная рана, красный костный мозг, хирургическая инфекция.

Abstract.

The authors have developed the method for treating extensive and sluggish wounds, based on the autotransplantation of bone marrow aspirate.

In the operating room under the local anesthesia with a I.A. Kassirsky needle sternal puncture was conducted and red marrow was aspirated. The curettage of the wound with a Folkman spoon was performed. The bone marrow aspirate, containing autologous stem cells was applied to the wound surface. The gauze wipes were put over it. The procedure was carried out once during the transition of the 1st phase of the wound process to the 2nd one. The wound area was determined according to the methods of L.N. Popova (1942) and A.N. Lyzikov et al. (2008). The identification of microorganisms was carried out with the help of test-systems on the automated biochemical analyzer ATB Expression of the firm «bioMerieux». Dissemination of the wound surface was determined by the method of V.E. Rodoman.

Patients underwent surgical treatment with the excision of necrotic tissues. Antibacterial therapy was carried out using the

empirical therapy protocols, developed for the department of proctology. Medicinal treatment was aimed at improving the rheological properties of the blood, local microcirculation and tissue trophism.

Local treatment of the wounds was carried out according to modern principles of purulent wounds treatment. We used: antiseptics (septomyrin, mucosanin, dioxidine, iodiskin, 3% hydrogen peroxide solution), ointments («Mekol», «Povidone-iodine», «Reporef-2», «Metiluratsil», «Gentamycin»), the gel «Septomirin-gel», the medical dressing «VAP-gel».

As a part of clinical trials the method was applied in 5 patients with extensive and sluggish wounds of various origin and localization, who were treated at the department of proctology of the State Public Health Establishment «Vitebsk City Central Clinical Hospital» in the period from 2015 to 2017. The positive results were received.

Key words: purulent wound, red marrow, surgical infection.

Несмотря на значительные успехи медицинской науки, проблема лечения гнойных ран остается весьма актуальной, требующей существенных материальных затрат государства [1-4]. Особую сложность представляет заживление обширных и вялогранулирующих ран. Возможности применения многочисленных стандартных методов практически исчерпаны. Необходима разработка новых методов стимуляции регенерации и репарации пораженных тканей [5].

В Институте хирургии им. А.В. Вишневского Академии медицинских наук СССР был разработан метод лечения обширных ожоговых ран клеточными культурами культивированных фибробластов. После хирургической обработки раневой поверхности на нее наносят культуру выращенных фибробластов человека. После приживания клеток выполняют аутодермопластику расщепленным сетчатым аутотрансплантатом [6].

В Республике Беларусь С.И. Третьяком и соавт. (2011) разработан способ лечения гнойной раны с использованием аутологичных мезенхимальных стволовых клеток из жировой ткани у пациентов с трофическими язвами [2], который состоит из нескольких этапов: иссечение участка жировой ткани, выделение стволовых клеток жировой ткани, культивирование стволовых клеток, накопление клеточной биомассы *in vitro*, нанесение аутологичных стволовых клеток на рану в период формирования и созревания грануляционной ткани в виде клеточной суспензии или клеток на пленочном перевязочном материале [7].

Однако высокая стоимость клеточных технологий, необходимость наличия специального оборудования и расходных материалов обуславливают невозможность применения данных методик на уровне базового звена системы здравоохранения.

Весьма перспективными представляются методы трансплантации аутологичных материалов, содержащих различные типы клеток-предшественниц, обладающих высоким регенераторным потенциалом. Наиболее доступным источником мультипотентных стромальных клеток является красный костный мозг. Аспират костного мозга включает популяцию стволовых клеток, обладающих не только высокими возможностями регенерации, но и иммунорегуляторным, гемопозитическим действием, способностью к пролиферации и дифференцировке в элементы крови, ангиобласты, эндотелиоциты. Доказанный эффект их трансплантации - индукция и регуляция репаративных процессов [8].

Успешно начато применение аутомиелоаспиратов в сосудистой хирургии для не прямой реваскуляризации при облитерирующих заболеваниях артерий нижних конечностей. В 2007 году в Национальном институте хирургии и трансплантологии имени А.А. Шалимова Украины выполнено исследование возможности использования аутотрансплантации костного мозга и реваскуляризирующей остеотрансплантации в комплексном лечении пациентов с хронической критической ишемией нижних конечностей. Результаты продемонстрировали устранение явлений критической ишемии, заживление ран стопы. Это позволило избежать высокой ампутации конечности в 88,2% случаев [5, 8]. В 2010 году были проведены исследования в Институте неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака Украины. Выполнялась пересадка стволовых клеток костного мозга в мышцы голени у пациентов с хронической артериальной недостаточностью IIIa-IV стадии согласно классификации Покровского-Фонтейна. У всех пациентов через 2 месяца после операции отмечалось увеличение дистанции безболевого ходьбы. Показатели реги-

онарной гемодинамики достоверно улучшились у 88,9% пациентов [9].

Таким образом, необходимы дальнейшие исследования по применению аутотрансплантации аспириатов костного мозга в хирургии, в частности, в комплексном лечении гнойных ран.

Цель исследования – разработать способ лечения обширных и вялогранулирующих ран, основанный на применении аутотрансплантации аспириата костного мозга.

Материал и методы

Нами разработан способ лечения обширных и вялогранулирующих ран, основанный на применении аутотрансплантации аспириата костного мозга (приоритетная справка на патент на изобретение «Способ лечения гнойной раны» (№ заявки а 20150290 от 22.05.2015 г.).

В условиях операционной под местной анестезией иглой И.А. Кассирского выполняют стерильную пункцию и аспирируют красный костный мозг. Производят кюретаж раны ложкой Фолькмана. Аспират костного мозга, содержащий аутологичные стволовые клетки, наносят на раневую поверхность. Поверх кладут марлевые салфетки. Процедуру выполняют однократно при переходе 1 фазы раневого процесса во 2.

В рамках клинических испытаний метод применен у 5 пациентов с обширными и вялогранулирующими ранами различного происхождения и локализации, находившихся на лечении в отделении проктологии государственного учреждения здравоохранения «Витебская городская центральная клиническая больница» в период с 2015 по 2017 год.

Внедрение способа одобрено комиссией по врачебной этике и деонтологии государственного учреждения здравоохранения «Витебская городская центральная клиническая больница».

Определение площади ран проводили по методам Л.Н. Поповой (1942) и А.Н. Лызикова и соавт. (2008). Метод Л.Н. Поповой заключается в следующем. Накладывали стерильный лист полиэтилена на рану и маркером наносили контуры раны на пленку. Полученный рисунок копировали на миллиметровую бумагу и подсчитывали площадь раны. Для определения площади раневой поверхности по методу профессора А.Н. Лызикова применяли источник света (фонарь) с разлиненной квадратами прозрачной насадкой. Выполняли определение площади квадрата сетки путем

свечения на миллиметровую бумагу, располагая источник света на фиксированном расстоянии от листа бумаги. Затем квадраты проецировали на рану, причем фонарь располагали от раны на таком же расстоянии, которое было до листа бумаги в момент калибровки. Площадь раны определяли путем подсчета световых квадратов на ране.

Цитологию раневого процесса изучали методом микроскопии мазков-отпечатков из ран по М.П. Покровской и М.С. Макарову (1942). Стерильное предметное стекло прикладывали к тому участку раны, который необходимо исследовать. Делали мазки-отпечатки с различных участков раны. Отпечаткам давали высохнуть на воздухе, затем их погружали в фиксатор - смесь спирта с эфиром в равных количествах. После выполняли окрашивание по методу Романовского-Гимзы и световую микроскопию.

Идентификацию микроорганизмов проводили с помощью тест-систем на автоматизированном биохимическом анализаторе АТВ Expression фирмы «bioMerieux». Для идентификации использовались тест-системы: ID 32 STAPH – для стафилококков, ID 32 E – для энтеробактерий, ID 32 GN – для грамотрицательных палочек. Кроме того, применялись системы для экспресс-идентификации микроорганизмов: rapid ID 32 A - для анаэробной флоры, rapid ID 32 STREP - для стрептококков, rapid ID 32 E - для энтеробактерий. Создание анаэробных условий осуществлялось с помощью систем «Анаэропак H2+CO2», наборов «Generbox anaer + indicator» фирмы «bioMerieux», «Gas Pak Plus» фирмы Becton Dickinson. Транспортировку и культивирование анаэробов производили на бульоне Schaedler фирмы Becton Dickinson.

Обсемененность раневой поверхности определяли по методу В.Е. Родомана. Бактериологической петлей брали соскоб с раны и сеяли на кровяной агар в 4 сектора. На первый сектор наносили 40 штрихов. Петлю обжигали. Проводили 4 раза из 1 сектора во 2 по поверхности питательной среды. Петлю обжигали. Затем процедуру повторяли дважды, проводя петлей из 2 сектора в 3 и из 3 в 4. Чашку инкубировали 24 часа в термостате. Считали число микробных колоний, выросших в каждом из секторов. Обсемененность раны определяли по стандартной таблице, в которой отражена зависимость степени обсемененности от числа колоний, выросших в каждом из секторов чашки Петри.

Пациентам выполнялась хирургическая

обработка гнойно-воспалительных очагов с иссечением некротических тканей. Антибактериальная терапия осуществлялась с применением разработанных для отделения протоколов эмпирической терапии. После получения результатов микробиологического исследования, при необходимости, выполнялась ее корректировка. Медикаментозное лечение было направлено на улучшение реологических свойств крови, местной микроциркуляции и трофики тканей.

С целью коррекции нарушений белково-углеводного и электролитного обмена, кислотно-щелочного равновесия применяли инфузионные среды: 5% раствор глюкозы с инсулином, раствор Рингера-Локка, 1% раствор хлорида калия, 4% раствор бикарбоната натрия. По показаниям осуществляли переливание эритроцитарной массы, введение белковых и плазмозамещающих растворов.

Местное лечение ран проводилось согласно современным принципам лечения гнойных ран. Применялись антисептики (септомирин, мукосанин, диоксидин, йодискин, 3% раствор перекиси водорода), мази («Меколь», «Повидон-йод», «Репарэф-2», «Метилурацил», «Гентамицин»), гель «Септомирин-гель», повязка медицинская «ВАП-гель».

Результаты и обсуждение

У всех пациентов при применении предложенного метода отмечена выраженная положительная динамика в течении раневого процесса. Во всех случаях раны зажили. В качестве демонстрации применения метода приводим клинические примеры.

Случаи представлены с согласия пациентов.

Пациент 73 лет поступил в стационар с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей, окклюзией подвздошных артерий, гангреной нижней конечности. В анамнезе ИБС, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия. Пациенту выполнена ампутация бедра на уровне верхней трети. На операции выраженный субфасциальный отек бедра, отмечается обильное подтекание серозы, мышцы кровоточат слабо. Рана велась открытым способом. На 8 сутки после операции в ране активный гнойно-некротический процесс. Выделена ассоциация из *S. aureus*, *E. coli* и *Bacteroides spp.* Обсемененность раневой поверхности 5×10^8 КОЕ/мл, дегенеративно-воспалительный тип цитогаммы. Проводилось общее и местное лечение согласно современным принци-

пам лечения гнойных ран. Пациенту выполнялись этапные некрэктомии. На 23 день после операции в ране площадью 550 см² появились грануляции, бледные, тусклые. На 24 сутки под местной анестезией иглой Кассирского выполнена стерильная пункция и аспирирован красный костный мозг, произведен кюретаж раны ложкой Фолькмана. Аспират костного мозга нанесен на раневую поверхность. Поверх уложены марлевые салфетки. После операции местное лечение проводили метилурациловой мазью и мазью «Репарэф-2». На 32 сутки рана интенсивно гранулирует, обсемененность раневой поверхности 10^4 КОЕ/мл, регенераторный тип цитогаммы. Пациенту выполнена пластика вторичными швами. Рана зажила.

Пациентка 87 лет поступила в стационар с сахарным диабетом 2 типа, гангреной нижней конечности. В анамнезе артериальная гипертензия, острое нарушение мозгового кровообращения. Пациентке выполнена ампутация бедра на уровне верхней трети. На 5 сутки после операции в связи с нагноением операционной раны сняты швы. В ране площадью 345 см² активный гнойно-воспалительный процесс, обсемененность раневой поверхности 5×10^7 КОЕ/мл, воспалительный тип цитогаммы. Выделена ассоциация из *P. aeruginosa* и *Klebsiella oxytoca*. Проводилось общее и местное лечение согласно современным принципам лечения гнойных ран. На 13 сутки после операции в ране появились грануляции, бледные, тусклые. На 14 сутки под местной анестезией иглой Кассирского выполнена стерильная пункция и получен аутомиелоаспират, произведен кюретаж раны ложкой Фолькмана. Аутоаспират костного мозга нанесен на раневую поверхность. Поверх уложены марлевые салфетки. После операции местное лечение проводили метилурациловой мазью и мазью «Репарэф-2». На 24 сутки рана интенсивно гранулирует, обсемененность раневой поверхности 10^4 КОЕ/мл, регенераторный тип цитогаммы. Пациентке выполнена пластика вторичными швами. Рана зажила.

Пациентка 80 лет поступила в стационар с сахарным диабетом 2 типа, трофической язвой голени. В анамнезе ишемическая болезнь сердца, мерцательная аритмия. Язва в течение 2 лет. Неоднократно лечилась стационарно. На голени на границе средней и нижней трети по латеральной поверхности язвенный дефект 15 см². Обсемененность раневой поверхности 10^4 КОЕ/мл. Выделена *P. aeruginosa*. Грануляции бледные, тусклые. Проводилось общее и местное лечение согласно

современным принципам лечения гнойных ран. Через 10 дней эффекта от проведенного лечения нет. На 11 сутки под местной анестезией иглой Кассирского выполнена стерильная пункция и аспирирован красный костный мозг, произведен кюретаж раны ложкой Фолькмана. Аутомиелоаспират нанесен на раневую поверхность. Поверх уложены марлевые салфетки. После операции местное лечение проводили метилурациловой мазью и мазью «Репарэф-2». На 18 сутки язва заэпителизовалась.

Заключение

1. Таким образом, разработан и внедрен способ лечения гнойных ран, основанный на применении аутоотрансплантации аспирата костного мозга.

2. Необходимы дальнейшие исследования по оценке эффективности предложенного способа.

Литература

1. Сепсис: классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение / С. Ф. Багненко [и др.]. – 4-е изд., доп. и перераб. – М. : Медицинское информационное агентство, 2017. – 406 с.
2. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей : рос.

нац. рекомендации / Б. Р. Гельфанд [и др.]. – 2-е перераб. и доп. изд. – М., 2015. – 109 с.

3. Ефименко, Н. А. Системная энзимотерапия в гнойной хирургии / Н. А. Ефименко, А. А. Новожилов, Г. Ю. Кнорринг // Амбулаторная хирургия: стационарозамещающие технологии. – 2005. – № 3. – С. 51–55.
4. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации / ред.: С. В. Яковлева [и др.]. – М. : Пре100 Принт, 2016. – 144 с.
5. Дрюк, Н. Ф. Реваскуляризирующие операции при облитерирующем поражении артерий голени и стопы у больных с хронической критической ишемией нижних конечностей / Н. Ф. Дрюк, В. И. Киримов // Клин. хирургия. – 2007. – № 5/6. – С. 48–49.
6. Применение культивированных фибробластов при ожогах кожи / В. Д. Фёдоров [и др.] // Врач. – 1993. – № 11. – С. 26–28.
7. Метод лечения с использованием аутологичных мезенхимальных стволовых клеток из жировой ткани у пациентов с трофическими язвами : инструкция по применению № 093-0911 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 18.11.2011 г. / С. И. Третьяк [и др.]. – Минск, 2011. – 9 с.
8. Применение аутологичных аспирированных, а также мультипотентных стромальных клеток костного мозга и жировой ткани в сосудистой хирургии / Н. Ф. Дрюк [и др.] // Клин. хирургия. – 2012. – №12. – С. 24–29.
9. Аутоотрансплантация стромальных стволовых клеток в лечении облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей / В. К. Гринь [и др.] // Вестн. неотлож. и восстанов. медицины. – 2010. – Т. 11, № 4. – С. 512–513.

Поступила 08.06.2017 г.

Принята в печать 10.10.2017 г.

References

1. Bagnenko SF, Baybarina EN, Beloborodov VB, Belotserkovskiy BZ, Belykh AN, Buslaeva GN, i dr. Sepsis: classification, clinicodiagnostic concept and treatment. 4-e izd dop i pererab. Moscow, RF: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2017. 406 c. (In Russ.)
2. Gel'fand BR, Kubyshkin VA, Kozlov RS, Khachatryan NN. Surgical infections of a skin and soft tissues: ros nats rekomendatsii. 2-e pererab i dop izd. Moscow, RF; 2015. 109 p. (In Russ.)
3. Efimenko NA, Novozhilov AA, Knorring GYu. Systemic enzymotherapy in purulent surgery. Ambulatornaia Khirurgiia Statsionarozameshchaischie Tekhnologii. 2005;(3):51-5. (In Russ.)
4. Yakovleva SV, Sidorenko SV, Rafal'skogo VV, Spichak TV, red. Strategy and tactics of rational use of antimicrobial agents in out-patient practice: Euroasian clinical references. Moscow, RF: Pre100 Print; 2016. 144 p. (In Russ.)
5. Dryuk NF, Kirimov VI. The revascularizing operations at an obliterating lesion of arteries of an antinemia and

foot at patients with a chronic critical ischemia of the lower extremities. Klin Khirurgiia. 2007;(5-6):48-9. (In Russ.)

6. Fedorov VD, Sarkisov DS, Tumanov VP, Glushchenko EV. Use of the cultivated fibroblasts at skin combustions. Vrach. 1993;(11):26-8. (In Russ.)
7. Tret'yak SI, Baranov EV, Volotovskiy ID, Lobanok ES, Vasilevich IB. Treatment method with use the autologichnykh of mesenchymal stem cells from fatty tissue at patients with trophic ulcers: instruktsiia po primeneniui № 093-0911: utv M-vom zdravookhraneniia Resp Belarus' 18.11.2011 g. Minsk, RB; 2011. 9 p. (In Russ.)
8. Dryuk NF, Kirimov VI, Barna IE, Dmitrenko IP, Shkuropat VN. Use the autologichnykh of aspirates and also the multipotentnykh the stromalnykh of cells of marrow and fatty tissue in vascular surgery. Klin Khirurgiia. 2012.:(1):24-9. (In Russ.)
9. Grin' VK, Shtutin AA, Popandopulo AG, Basatskiy AV, Varshaver PL. Autografting the stromalnykh of stem cells in treatment of obliterating diseases of arteries of the lower extremities. Vestn Neotlozh Vosstanov Meditsiny. 2010;11(4):512-3. (In Russ.)

Submitted 08.06.2017

Accepted 10.10.2017

Сведения об авторах:

Федянин С.Д. – к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии с курсами урологии и детской хирургии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Буянова С.В. – к.б.н., доцент кафедры общей и клинической биохимии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Fedzianin S.D. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Hospital Surgery with the courses of Urology & Pediatric Surgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Buyanova S.V. – Candidate of Biological Sciences, associate professor of the Chair of General & Clinical Biochemistry, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра госпитальной хирургии с курсами урологии и детской хирургии. E-mail: fedyanin-1977@mail.ru – Федянин Сергей Дмитриевич.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Hospital Surgery with the courses of Urology & Pediatric Surgery. E-mail: fedyanin-1977@mail.ru – Siarhei D. Fedzianin.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АМИНОКАПРОНОВОЙ КИСЛОТЫ ПО КОМБИНИРОВАННОЙ СХЕМЕ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ КОЛЕННОГО СУСТАВА

ХОДЬКОВ Е.К., БОЛОБОШКО К.Б.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №5. – С. 68-74.

THE RESULTS OF COMBINED AMINOCAPROIC ACID USE IN TOTAL KNEE JOINT REPLACEMENT

KNADZKOU Y.K., BALABOSHKA K.B.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(5):68-74.

Резюме.

Цель – оценить эффективность комбинированного способа применения аминикапроновой кислоты при эндопротезировании коленного сустава.

Материал и методы. Способ комбинированного введения аминикапроновой кислоты разработан и применён нами при лечении 122 пациентов, которым было выполнено тотальное эндопротезирование коленного сустава по поводу гонартроза 3-4 стадии. Способ включает однократное внутривенное введение 5% раствора аминикапроновой кислоты в дозировке 100 мг/кг массы тела пациента, а также периартикулярное и внутрисуставное после постановки компонентов эндопротеза. У пациентов проводили учёт следующих показателей: концентрация гемоглобина, количество эритроцитов, гематокритный объём эритроцитов до операции и в послеоперационном периоде (1, 5 сутки).

Результаты. Среднее значение показателей крови до операции составило (гемоглобин 140 ± 13 г/л, эритроциты $4,7 \pm 0,42 \times 10^{12}$ /л, гематокрит $42,2 \pm 4,2$ (Me \pm SD)). На 5 сутки с момента операции показатели были следующими (гемоглобин $116,5 \pm 15$ г/л, эритроциты $3,9 \pm 0,48 \times 10^{12}$ /л, гематокрит $34,9 \pm 4,6$ (Me \pm SD)). Ни в одном из случаев не возникло необходимости в переливании компонентов донорской крови. Не было каких-либо осложнений, связанных с применением аминикапроновой кислоты.

Заключение. Применение аминикапроновой кислоты по комбинированной схеме позволяет повысить эффективность лечения пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями коленного сустава за счет исключения необходимости переливания донорской крови при тотальном эндопротезировании коленного сустава, а также снижения экономических затрат на обеспечение данного оперативного вмешательства.

Ключевые слова: протезирование коленного сустава, кровопотеря, ингибиторы фибринолиза, аминикапроновая кислота, гемотрансфузия, экономическая эффективность, оперативное вмешательство.

Abstract.

Objectives. To evaluate the effectiveness of combined aminocaproic acid use for reducing the perioperative blood loss in primary total knee joint replacement.

Material and methods. The method of combined aminocaproic acid injection was developed and applied in the treatment of 122 patients, who had undergone total knee joint replacement for the 3rd – the 4th stages of gonarthrosis. This method includes single intravenous introduction of 5% aminocaproic acid in the dose of 100 mg/kg of the body mass as well as periarticular and intra-articular injections after the installation of all components of endoprosthesis. Such indices as hemoglobin concentration, erythrocytes count, hematocrit were determined before the operation and within 1, 5 days of the postoperative period.

Results. The average value of blood count before the operation made up: 140 ± 13 g/l for hemoglobin, $4,7 \pm 0,42 \times 10^{12}$ /l for erythrocytes, $42,2 \pm 4,2$ for hematocrit (Me \pm SD). On the 5th day after the operation blood count constituted: $116,5 \pm 15$ g/l for hemoglobin, $3,9 \pm 0,48 \times 10^{12}$ /l for erythrocytes, $34,9 \pm 4,6$ for hematocrit (Me \pm SD). None of the cases required donor blood components transfusion. There were no complications associated with the aminocaproic acid usage.

Conclusions. The combined use of aminocaproic acid proved to be an efficient and practical method of treating patients with degenerative dystrophic diseases of the knee joint by eliminating the need for surgical blood transfusion in the total knee joint replacement as well as by decreasing the reimbursement of expenses for surgical procedures.

Key words: knee joint replacement, blood loss, fibrinolysis inhibitors, aminocaproic acid, blood transfusion, economic efficiency, surgical intervention.

В последние годы отмечается постоянный рост дегенеративно – дистрофических заболеваний крупных суставов, в том числе и коленного. При развитии выраженного ограничения функции, а также стойкого болевого синдрома, который не купируется консервативными методами лечения, тотальное эндопротезирование может являться методом выбора.

Данное оперативное вмешательство широко распространено во всём мире и, в частности, в Республике Беларусь, т.к. значительно уменьшает болевой синдром и восстанавливает функцию коленного сустава [1, 2].

Несмотря на постоянный рост количества эндопротезирований коленного сустава, данное оперативное вмешательство всё ещё относится к разряду сложных и многие его аспекты требуют дальнейшего изучения и совершенствования.

В центре внимания ортопедов находится проблема кровосбережения и гемотрансфузии при протезировании крупных суставов [3].

Суммарная кровопотеря при тотальном эндопротезировании коленного сустава может достигать 1500-2000 мл [4, 5]. Значительная кровопотеря приводит к гиповолемии, нарушению гемодинамики и требует компенсации за счёт переливания компонентов крови. Послеоперационная анемия приводит к увеличению риска инфекционных осложнений, увеличивает длительность стационарного периода лечения пациента, затрудняет реабилитацию в послеоперационном периоде, тем самым оказывает непосредственное влияние на результаты оперативного лечения [6].

На сегодняшний день в отечественной и зарубежной литературе можно встретить различные данные о необходимости гемотрансфузии при первичном протезировании коленного сустава. В среднем частота аллогемотрансфузий составляет от 11% до 43% [4, 7]. Переливание донорской крови является небезопасной процедурой и связано с риском развития реакций, сопро-

вождающихся нарушением функций органов и систем, возможностью передачи инфекционных заболеваний, увеличением частоты тромбоэмболических осложнений. Также стоит отметить, что применение компонентов крови увеличивает экономические затраты на обеспечение данного оперативного вмешательства [4, 5].

В современной ортопедии, наряду с различными методами периоперационного обеспечения и анестезиологического пособия, в целях снижения интраоперационной и послеоперационной кровопотери широко применяются ингибиторы фибринолиза [8]. Действие данной группы препаратов основывается на блокировании лизин связывающего участка плазминогена, что препятствует его активации и превращению в плазмин. В результате этого не происходит расщепления фибрина с последующим лизисом фибринового сгустка. Указанный механизм действия препятствует развитию избыточного кровотечения в зоне оперативного вмешательства, тем самым снижает периоперационную кровопотерю [9]. Несмотря на широкое применение, сегодня отсутствует единый подход к выбору вида антифибринолитика, режиму дозирования и способу введения [4, 5, 8, 9].

Цель данного исследования – оценить эффективность комбинированного способа применения аминокaproновой кислоты при эндопротезировании коленного сустава.

Материал и методы

Данный способ комбинированного введения аминокaproновой кислоты разработан и применён нами при лечении 122 пациентов, которым было выполнено тотальное эндопротезирование коленного сустава по поводу гонартроза 3-4 стадии в условиях клиники травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии на базе Витебской областной клинической больницы. Перед

Таблица 1 – Характеристика группы пациентов (M±SD)

Показатель	Значение показателя, n=122
Средний возраст (лет)	63,9±7
Средний рост (см)	163,8±8,3
Средний вес (кг)	85,9±12
Кол-во мужчин/женщин	26/96

операцией пациентов подробно информировали и оформляли протокол добровольного согласия на участие в данном исследовании (табл. 1).

Все пациенты проходили стандартный комплекс предоперационного обследования. При необходимости назначались консультации специалистов: кардиолога, эндокринолога. Отменяли прием аспирина, нестероидных противовоспалительных средств за 3 дня до оперативного вмешательства. У большинства пациентов имелась сопутствующая патология: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, бронхиальная астма, сахарный диабет, алиментарное ожирение.

Критериями исключения из данного исследования являлись: тромбоз (тромбофлебит глубоких вен, тромбоэмболический синдром, инфаркт миокарда), варикозное расширение вен нижних конечностей, нарушения мозгового кровообращения, коагулопатия, заболевания почек с нарушением их функции, повышенная чувствительность к аминокaproновой кислоте.

Оперативные вмешательства выполнены одной хирургической бригадой по стандартной методике с медиальной артротомией и приме-

нием пневматического турникета. Использовали бикондилярные модели эндопротезов цементной фиксации с сохранением задней крестообразной связки, без замещения суставной поверхности надколенника с ротационным или неподвижным вкладышами.

Непосредственно перед оперативным вмешательством вводили внутривенно – капельно 5% раствор аминокaproновой кислоты в дозировке 100 мг/кг массы тела пациента. Затем накладывали жгут. После завершения постановки компонентов эндопротеза проводили периартикулярную инфильтрацию тканей путём введения 5% раствора аминокaproновой кислоты в область дистального отдела четырёхглавой мышцы, область мягких тканей медиального и латерального отделов сустава (по 5 мл на каждый отдел) (рис. 1, 2, 3).

Ушивали капсулу сустава. Вводили 20 мл 5% раствора аминокaproновой кислоты внутрисуставно (рис. 4).

Проводили снятие жгута, гемостаз. Послойно ушивали рану, без постановки дренажной системы. Применяли давящую асептическую повязку и эластичное бинтование нижних ко-



Рисунок 1 – Введение 5% раствора аминокaproновой кислоты в область дистального отдела четырёхглавой мышцы.

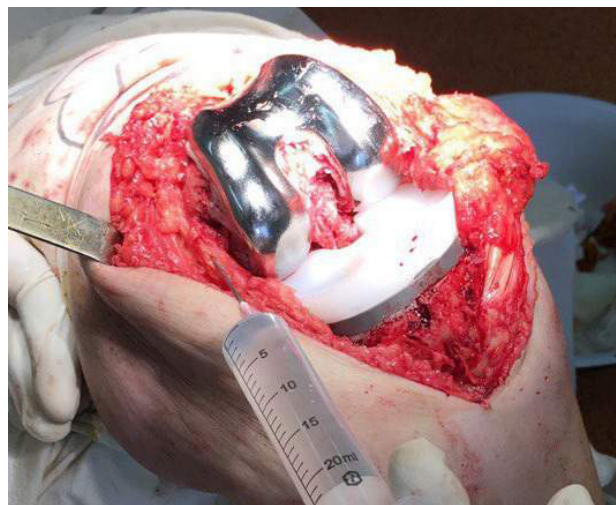


Рисунок 2 – Введение 5% раствора аминокaproновой кислоты в область мягких тканей медиального отдела сустава.



Рисунок 3 – Введение 5% раствора аминокaproновой кислоты в область мягких тканей латерального отдела сустава.

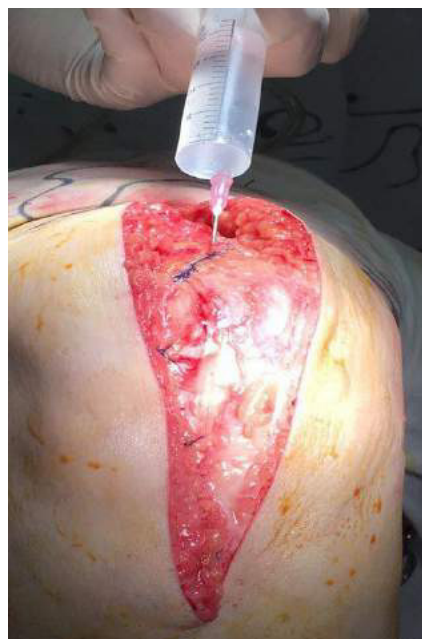


Рисунок 4 – Внутрисуставное введение 5% раствора аминокaproновой кислоты после ушивания капсулы сустава.

нечностей. После операции в течение 4-х часов конечности придавалось положение умеренного сгибания в коленном суставе, а также локальная гипотермия области вмешательства.

Медикаментозная профилактика тромбоэмболических и инфекционных осложнений проводилась согласно действующим клиническим протоколам лечения и профилактики Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Показанием для назначения гемотрансфузии считали наличие признаков циркуляторных нарушений, а также уровень гемоглобина менее 80 г/л. У пациентов с сопутствующей ишемической болезнью сердца показанием для переливания эритроцитной массы считали снижение концентрации гемоглобина менее 100 г/л.

У пациентов проводили учёт следующих показателей: концентрация гемоглобина, количество эритроцитов, гематокритный объем эритроцитов до операции и в послеоперационном периоде (1, 5 сутки).

Статистический анализ данных выполняли с помощью программ «Microsoftofficeexcel 2010» и «Statistica 10.0». Критерий Шапиро – Уилка использовали для проверки гипотез о виде распределения. Данные исследований представляются в виде «среднее значение, стандартное отклонение» ($M \pm SD$) для значений признаков, подчиняющихся нормальному распределению.

Результаты

Проводился контроль показателей крови на первые и пятые сутки после оперативного вмешательства (табл. 2).

У 3 женщин при поступлении исходное значение гемоглобина было менее 120 г/л, у 6 мужчин менее 140 г/л. Показатели данных пациентов были рассмотрены нами отдельно (табл. 3).

В послеоперационном периоде уровень гемоглобина менее 100 г/л был у 14 (11,5%) пациентов, менее 90 г/л у 3 (2,5%). Учитывая отсутствие гемодинамических нарушений, высокий уровень показателей крови в послеоперационном периоде, мы не проводили переливание компонентов донорской крови ни в одном из случаев.

Обсуждение

Оптимизация подходов к периоперационному обеспечению, совершенствование анестезиологического пособия способствуют уменьшению интраоперационной кровопотери, снижают потребность в гемотрансфузии при эндопротезировании коленного сустава. Методы кровосбережения разнообразны, не стандартизированы и существенно различаются в ортопедических клиниках [3, 5-7, 10].

На сегодняшний день ингибиторы фибри-

Таблица 2 – Характеристика показателей концентрации гемоглобина, количества эритроцитов, гематокритного объема эритроцитов (M±SD)

Показатель	Значение показателя, n = 122
Концентрация гемоглобина до операции (г/л)	140±13
Концентрация гемоглобина на 1 сутки с момента операции (г/л)	120±14,2
Концентрация гемоглобина на 5 сутки с момента операции (г/л)	116,5±15
Количество эритроцитов до операции (*10 ¹² /л)	4,7±0,42
Количество эритроцитов на 1 сутки с момента операции (*10 ¹² /л)	4,0±0,43
Количество эритроцитов на 5 сутки с момента операции (*10 ¹² /л)	3,9±0,48
Гематокритный объем эритроцитов до операции (%)	42,2±4,2
Гематокритный объем эритроцитов на 1 сутки с момента операции (%)	35,5±4,2
Гематокритный объем эритроцитов на 5 сутки с момента операции (%)	34,9±4,6

Таблица 3 – Характеристика показателей концентрации гемоглобина, количества эритроцитов, гематокритного объема эритроцитов у пациентов с анемией перед оперативным вмешательством (M±SD)

Показатель	Значение показателя, n = 9
Концентрация гемоглобина до операции (г/л)	121,4±13
Концентрация гемоглобина на 1 сутки с момента операции (г/л)	101,8±7
Концентрация гемоглобина на 5 сутки с момента операции (г/л)	97,1±11,5
Количество эритроцитов до операции (*10 ¹² /л)	4,2±0,29
Количество эритроцитов на 1 сутки с момента операции (*10 ¹² /л)	3,5±0,23
Количество эритроцитов на 5 сутки с момента операции (*10 ¹² /л)	3,4±0,41
Гематокритный объем эритроцитов до операции (%)	37,4±2,7
Гематокритный объем эритроцитов на 1 сутки с момента операции (%)	30,8±2,5
Гематокритный объем эритроцитов на 5 сутки с момента операции (%)	30±3,9

нолиза широко используются при эндопротезировании крупных суставов нижней конечности. В ортопедической практике транексамовой кислоте уделено большее внимание. Во многих исследованиях подтверждена эффективность и безопасность применения данного препарата в целях снижения периперационной кровопотери [4, 8-11]. К антифибринолитикам также относится аминапроновая кислота, однако отсутствует значительная доказательная база, и некоторые авторы позиционируют данный препарат как менее эффективный, чем транексамовая кислота [9, 11, 12].

В то же время нет единого подхода к способу введения и режиму дозирования ингибиторов фибринолиза. В различных исследованиях авторы применяют как внутривенное, так и местное введение препарата [4, 8, 11, 12].

Большинство ортопедов, во время оперативного вмешательства применяют пневматический турникет, что обеспечивает лучшую визуализацию структур, сводит к минимуму интраоперационную кровопотерю, улучшает процесс постановки компонентов протеза с исполь-

зованием цементной фиксации. Однако, после снятия жгута, за счёт рефлекторной вазоплегии, а также активации системы фибринолиза происходит увеличение кровопотери. Учитывая, что такие процессы, как рефлекторная вазоплегия, активация плазминогена носят преимущественно местный характер, то применение внутривенного введения аминапроновой кислоты в сочетании с местным периартикулярным и внутрисуставным введением, по нашему мнению, будет иметь более выраженный гемостатический эффект.

Изменение концентрации гемоглобина после оперативного вмешательства с применением аминапроновой кислоты по комбинированной схеме не уступает результатам других исследований, в которых в качестве ингибитора фибринолиза использовали транексамовую кислоту [4, 8-13].

По имеющимся на сегодняшний день данным, уровень гемоглобина перед эндопротезированием коленного сустава менее 130 г/л в несколько раз увеличивает риск необходимости переливания компонентов крови в послеопераци-

онном периоде [6, 10, 14]. В нашем исследовании мы выделили группу пациентов (n=9) с наличием анемии на момент поступления в стационар. Средний уровень гемоглобина составил $121,4 \pm 13$ г/л до операции и $97,1 \pm 11,5$ г/л после. Так как гемодинамических нарушений не было выявлено, необходимости в аллогенной гемотрансфузии пациентам данной группы не возникло.

Средний срок наблюдения за пациентами составил 7,8 месяца. За данный период нами не было выявлено увеличения частоты инфекционных и тромбоэмболических осложнений.

Также стоит отметить, что аминокaproновая кислота является наиболее доступным и экономически эффективным лекарственным средством среди известных аналогов.

Заключение

Предлагаемый нами способ комбинированного применения аминокaproновой кислоты позволяет повысить эффективность лечения пациентов с дегенеративно – дистрофическими заболеваниями коленного сустава за счёт исключения необходимости переливания донорской крови при тотальном эндопротезировании коленного сустава, а также существенно снизить экономические затраты на обеспечение данного оперативного вмешательства.

Литература

1. International survey of primary and revision total knee replacement / S. M. Kurtz [et al.] // *Int. Orthop.* – 2011 Dec. – Vol. 35, N 12. – P. 1783–1789.
2. Zanasi, S. Innovations in total knee replacement: new trends in operative treatment and changes in peri-operative management / S. Zanasi // *Eur. Orthop. Traumatol.* – 2011 Jul. – Vol. 2, N 1/2. – P. 21–31.
3. Prasad, N. Blood loss in total knee arthroplasty: an analysis

- of risk factors / N. Prasad, V. Padmanabhan, A. Mullaji // *Int. Orthop.* – 2007 Feb. – Vol. 31, N 1. – P. 39–44.
4. The combined effect of administration of intravenous and topical tranexamic acid on blood loss and transfusion rate in total knee arthroplasty: Combined tranexamic acid for TKA / Z. F. Yuan [et al.] // *Bone Joint Res.* – 2016 Aug. – Vol. 5, N 8. – P. 353–361.
5. Shah, N. A. Strategies to decrease blood loss in patients who undergo total knee replacement: a prospective study of one hundred and fifty cases / N. A. Shah, A. Gupta, D. V. Patel // *Joint Implant Surgery Surgery & Research Foundation.* – 2013 Dec. – Vol. 3, N 4. – P. 18–26.
6. Spahn, D. R. Anemia and patient blood management in hip and knee surgery: a systematic review of the literature / D. R. Spahn // *Anesthesiology.* – 2010 Aug. – Vol. 113, N 2. – P. 482–495.
7. Red cell transfusion in orthopaedic surgery: a benchmark study performed combining data from different data sources / F. Verlicchi [et al.] // *Blood Transfus.* – 2011 Oct. – Vol. 9, N 4. – P. 383–387.
8. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion / D. A. Henry [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2011 Jan. – N 1. – C. CD001886.
9. Do antifibrinolytics reduce allogeneic blood transfusion in orthopedic surgery? / P. Zufferey [et al.] // *Anesthesiology.* – 2006 Nov. – Vol. 105, N 5. – P. 1034–1046.
10. Predicting blood loss in total knee and hip arthroplasty / S. C. Sizer [et al.] // *Orthop. Clin. North. Am.* – 2015 Oct. – Vol. 46, N 4. – P. 445–459.
11. Кровосберегающий эффект транексамовой кислоты при протезировании коленного сустава / Ю. Л. Шевченко [и др.] // *Общая реаниматология.* – 2008. – Т. 4, № 6. – С. 21–25.
12. Борисов, Д. Б. Применение транексамовой кислоты при эндопротезировании крупных суставов / Д. Б. Борисов, М. Ю. Киров // *Новости хирургии.* – 2013. – Т. 21, № 4. – С. 107–112.
13. Efficacy of aminocaproic, tranexamic acids in the control of bleeding during total knee replacement: a randomized clinical trial / M. A. Camarasa [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2006 May. – Vol. 96, N 5. – P. 576–582.
14. The pre-operative levels of haemoglobin in the blood can be used to predict the risk of allogenic blood transfusion after total knee arthroplasty / J. F. Maempel [et al.] // *Bone Joint J.* – 2016 Apr. – Vol. 98-B, N 4. – P. 490–497.

Поступила 09.06.2017 г.

Принята в печать 10.10.2017 г.

References

1. Kurtz SM, Ong KL, Lau E, Widmer M Maravic M, Gómez-Barrena E, et al. International survey of primary and revision total knee replacement. *Int Orthop.* 2011 Dec;35(12):1783-9. doi: 10.1007/s00264-011-1235-5
2. Zanasi S. Innovations in total knee replacement: new trends in operative treatment and changes in peri-operative management. *Eur Orthop Traumatol.* 2011 Jul;2(1-2):21-31. doi: 10.1007/s12570-011-0066-6
3. Prasad N, Padmanabhan V, Mullaji A. Blood loss in total

- knee arthroplasty: an analysis of risk factors. *Int Orthop.* 2007 Feb;31(1):39-44. doi: 10.1007/s00264-006-0096-9
4. Yuan ZF, Yin H, Ma WP, Xing DL. The combined effect of administration of intravenous and topical tranexamic acid on blood loss and transfusion rate in total knee arthroplasty: Combined tranexamic acid for TKA. *Bone Joint Res.* 2016 Aug;5(8):353-61. doi: 10.1302/2046-3758.58.BJR-2016-0001.R2
5. Shah NA, Gupta A, Patel DV. Strategies to decrease blood loss in patients who undergo total knee replacement: a prospective study of one hundred and fifty cases. *Joint*

- Implant Surgery Surgery & Research Foundation. 2013 Dec;3(4):18-26.
6. Spahn DR. Anemia and patient blood management in hip and knee surgery: a systematic review of the literature. *Anesthesiology*. 2010 Aug;113(2):482-95. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181e08e97
7. Verlicchi F, Desalvo F, Zanotti G, Morotti L, Tomasini I. Red cell transfusion in orthopaedic surgery: a benchmark study performed combining data from different data sources. *Blood Transfus*. 2011 Oct;9(4):383-7. doi: 10.2450/2011.0095-10.
8. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, Fergusson DA, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jan;(1):CD001886. doi: 10.1002/14651858.CD001886.pub3
9. Zufferey P, Merquiol F, Laporte S, Decousus H, Mismetti P, Auboyer C, et al. Do antifibrinolytics reduce allogeneic blood transfusion in orthopedic surgery? *Anesthesiology*. 2006 Nov;105(5):1034-46.
10. Sizer SC, Cherian JJ, Elmallah RD, Pierce TP, Beaver WB, Mont MA. Predicting blood loss in total knee and hip arthroplasty. *Orthop Clin North Am*. 2015 Oct;46(4):445-59. doi: 10.1016/j.ocl.2015.06.002
11. Shevchenko YuL, Stoyko YuM, Zamyatin MN, Teplykh BA, Karpov IA, Smol'kin DA. Krovosberegayushchy effect of traneksamovy acid at a prosthetic repair of a knee joint. *Obshchaia reanimatologiya*. 2008;4(6):21-5. (In Russ.)
12. Borisov DB, Kirov MYu. Use of traneksamovy acid at endoprosthesis replacement of large joints. *Novosti khirurgii*. 2013;21(4):107-12. (In Russ.)
13. Camarasa MA, Ollé G, Serra-Prat M, Martín A, Sánchez M, Ricós P, et al. Efficacy of aminocaproic, tranexamic acids in the control of bleeding during total knee replacement: a randomized clinical trial. *Br J Anaesth*. 2006 May;96(5):576-82. doi: 10.1093/bja/acl057
14. Maempel JF, Wickramasinghe NR, Clement ND, Brenkel IJ, Walmsley PJ. The pre-operative levels of haemoglobin in the blood can be used to predict the risk of allogenic blood transfusion after total knee arthroplasty. *Bone Joint J*. 2016 Apr;98-B(4):490-7. doi: 10.1302/0301-620X.98B4.36245

Submitted 09.06.2017

Accepted 10.10.2017

Сведения об авторах:

Ходьков Е.К. – преподаватель-стажер кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Болобошко К.Б. – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и ВПХ, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Khadzkou Y.K. – teacher-trainee of the Chair of Traumatology, Orthopedics & Military Surgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Balaboshka K.B. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Traumatology, Orthopedics & Military Surgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра травматологии, ортопедии и ВПХ. E-mail: khadzkou@gmail.com – Ходьков Евгений Константинович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Traumatology, Orthopedics & Military Surgery. E-mail: khadzkou@gmail.com – Yauheni K. Khadzkou.

АНАЛИЗ РАННИХ РЕЗУЛЬТАТОВ ТОТАЛЬНОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ КОЛЕННОГО СУСТАВА

БОЛОБОШКО К.Б., ХОДЬКОВ Е.К.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск,
Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №5. – С. 75-83.

THE ANALYSIS OF THE EARLY TOTAL KNEE JOINT ARTHROPLASTY RESULTS

BALABOSHKA K.B., KHADZKOU Y.K.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(5):75-83.

Резюме.

Цель – выявление и оценка факторов, влияющих на исход тотального протезирования коленного сустава (ТЭКС), на основании изучения и анализа ранних результатов оперативного лечения гонартроза в условиях клиники травматологии, ортопедии и военно–полевой хирургии на базе Витебской областной клинической больницы.

Материал и методы. В исследование включено 134 пациента, которым было выполнено ТЭКС по поводу гонартроза 3-4 стадии. Пациентов с наличием вальгусной/варусной деформации коленного сустава более 10° мы выделили в отдельную группу. Пациенты обследованы по анкетам Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) и Self-administered patient satisfaction scale. Средний срок наблюдения составил 8,1 (+/-) месяца. Результаты. Общий средний балл по WOMAC до операции составил 26,8±5,8, после операции 73,2±7,8. Постоянный болевой синдром отметили 7 (5,2%) пациентов, периодические боли в области сустава беспокоят 23 (17,2%). По результатам нашего исследования, с использованием Self-administered patient satisfaction scale для оценки исходов оперативного лечения, 83,8% пациентов оценило ближайший результат операции как «отличный» либо «хороший», 12,5% как «удовлетворительный» и 3,8% как «плохой». Межгрупповых различий при анализе результатов исследования выявлено не было.

Заключение. ТЭКС позволяет добиться положительных результатов лечения у большинства пациентов. Степень предоперационной деформации оси конечности не оказывает существенного влияния на удовлетворенность пациентов результатами оперативного лечения в раннем послеоперационном периоде. Резерв улучшения результатов ТЭКС мы видим как в совершенствовании периоперационного обеспечения, так и в повышении до- и послеоперационной информированности пациентов.

Ключевые слова: остеоартроз, эндопротезирование коленного сустава, реабилитация, функциональный результат.

Abstract.

Objectives. To identify and evaluate the factors affecting the outcome of the total knee replacement (TKR) on the basis of the study and analysis of the early results of surgical treatment for gonarthrosis in the clinic of traumatology, orthopedics and military surgery stationed in Vitebsk Regional Clinical Hospital.

Material and methods. The study included 134 patients who had undergone TKR for the 3rd – the 4th stages of gonarthrosis. Patients with the presence of valgus/varus deformity of the knee joint which was more than 10° were included in a separate group. Patients were examined by means of Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) questionnaires and the Self-administered patient satisfaction scale. The average follow-up period made up 8,1 (+/-) months.

Results. The overall average score according to WOMAC before the operation was 26,8±5,8, after it – 73,2±7,8. Permanent pain syndrome was noted in 7 (5,2%) patients, 23 (17,2%) patients suffered from periodical pain in the joint area. According to the results of our study with the use of the Self-administered patient satisfaction scale intended for the evaluation of the outcome of surgical treatment, 83,8% of patients rated the immediate outcome of the operation as either

«excellent» or «good», 12,5% as «satisfactory» and 3,8% of them as «bad». Intergroup differences on the analysis of the results of the study were not revealed.

Conclusions. TKR allows to achieve positive results of treatment in the majority of patients. The degree of preoperative deformation of the limb axis does not have any significant effect on patients satisfaction with the results of surgical treatment in the early postoperative period. The reserve for improving the results of TKR is seen both in the improvement of perioperative maintenance and in the increase of pre- and post-operative awareness of patients.

Key words: osteoarthritis, knee replacement, rehabilitation, functional outcome.

На сегодняшний день остеоартроз коленного сустава продолжает оставаться одной из наиболее частых причин снижения трудоспособности у людей среднего и пожилого возраста на фоне развития выраженного болевого синдрома, нарушения мобильности, опороспособности и функции самообслуживания. В случаях, когда возможности терапевтического воздействия исчерпаны, основным методом повышения качества жизни пациентов данной группы общепризнанно считается протезирование сустава или его компонентов. Ежегодно в мире, в том числе и в ортопедических клиниках Беларуси, наблюдается рост числа выполняемых артропластических операций, а огромное количество разносторонних публикаций по данной теме подчеркивает актуальность разработки новых и совершенствования существующих тактических подходов к перооперационному обеспечению протезирования [1-3].

Несомненно, в основе улучшения результатов и разработки новых подходов лежит сравнительный анализ исходов оперативного лечения с учетом разносторонних факторов, способных влиять на функцию и удовлетворенность пациентов.

На исход тотальной артропластики оказывают влияние: всестороннее предоперационное обследование и планирование, аргументированный выбор конструкции эндопротеза, использование современных методов анестезии и программ кровосбережения, минимально инвазивная и максимально щадящая хирургическая техника, эффективные программы ранней реабилитации в послеоперационном периоде [4-6].

Существование разных, порой диаметрально противоположных, тактических и технических подходов к операции и перооперационному обеспечению повышает персональную ответственность хирурга в выборе конкретных методик и средств для достижения наилучших результатов операции. Коррекция клинических операционных протоколов, регламентирующих

ключевые моменты операции, должна осуществляться с учетом имеющегося опыта и обязательного всестороннего анализа результатов лечения. Такая тактика позволит достичь максимально возможного функционального результата, свести к минимуму вероятность развития ранних и поздних осложнений, способных оказывать непосредственное влияние на результат оперативного вмешательства.

Цель исследования – выявление и оценка факторов, влияющих на исход тотального протезирования коленного сустава (ТЭКС), на основании изучения и анализа ранних результатов оперативного лечения гонартроза в условиях клиники травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии на базе Витебской областной клинической больницы.

Материал и методы

В условиях клиники травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии на базе Витебской областной клинической больницы за период с января 2016 года по июнь 2017 года было пролечено 153 пациента, которым было выполнено ТЭКС по поводу гонартроза 3-4 стадии (табл. 1).

Все пациенты проходили стандартный комплекс предоперационного обследования. При необходимости назначались консультации специалистов: кардиолога, эндокринолога. Отменяли прием аспирина, нестероидных противовоспалительных средств за 3 дня до оперативного вмешательства. У большинства пациентов имелась сопутствующая патология: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, бронхиальная астма, сахарный диабет, алиментарное ожирение.

В качестве анестезиологического пособия использовалась спинальная анестезия со средним объемом инфузионной терапии 1500 мл.

Медикаментозная профилактика тромбоэмболических и инфекционных осложнений проводилась согласно действующим клиническим протоколам лечения и профилактики Министер-

Таблица 1 – Характеристика группы пациентов (M±SD)

Показатель	Значение показателя, n = 153
Средний возраст (лет)	63,3±7,3
Средний рост (см)	163,8±8,4
Средний вес (кг)	85,1±12,1
Кол-во мужчин/женщин	34/119
Длительность операции (минут)	56,8±9,2
Деформация более 10° вальгусная/варусная	39/17

ства здравоохранения Республики Беларусь.

Механическую профилактику тромбоэмболических осложнений осуществляли путем ранней мобилизации пациента, а также применения эластичного бинтования нижних конечностей в послеоперационном периоде. Пациенты выполняли активные движения в коленном суставе в день операции, начинали ходьбу при помощи средств дополнительной опоры в первые сутки после операции.

С целью снижения периперационной кровопотери применяли ингибитор фибринолиза аминокaproновую кислоту. Учитывая, что такие процессы, как рефлекторная вазоплегия и активация плазминогена носят преимущественно местный характер, введение лекарственного средства осуществляли по разработанной нами комбинированной схеме: внутривенно 100 мг/кг до наложения турникета с последующей инфильтрацией периапартулярных мягких тканей и внутрисуставным введением после постановки компонентов эндопротеза. Данный метод позволил значительно снизить кровопотерю и отказаться от применения дренажных систем и переливания донорской крови во всех случаях [7].

Оперативные вмешательства выполнены одной хирургической бригадой по стандартной методике с медиальной артротомией и применением пневматического турникета. Использовали бикондиллярные модели эндопротезов с сохранением задней крестообразной связки, без замещения суставной поверхности надколенника с ротационным или неподвижным вкладышами. После постановки компонентов эндопротеза, рану ушивали послойно, без постановки дренажной системы. Накладывали давящую асептическую повязку.

В нашей стране ТЭКС, как правило, выполняется пациентам с наличием выраженных дегенеративно – дистрофических изменений сустава, что сопровождается развитием дефектов костной ткани мыщелков большеберцовой и бедренной

кости, вальгусной и варусной деформацией. Во многих клиниках в данном случае применяются заднестабилизированные модели эндопротезов, что в определённой степени облегчает выполнение операции.

При вальгусной/варусной деформации коленного сустава требуется расширение объёма оперативного вмешательства для достижения оптимального «баланса промежутков»: релиз латеральных/медиальных структур, тщательное удаление экзостозов, применение техники «pie crust», которая подразумевает нанесение точечных поперечно направленных насечек скальпелем в области мягких тканей латерального либо медиального отдела (рис. 1-4).

Коррекция дефектов костной ткани также требует особого внимания. Цель реконструкции костного дефекта состоит в достижении стабильной имплантации компонентов сустава за счёт максимально возможного «выравнивания» костной поверхности и создания оптимального баланса капсульно-связочного аппарата. В основе выбора способа компенсации костного дефекта лежат его тип, размер, локализация с обязательным учетом возраста пациента, характера его трудовой деятельности и уровня физической активности.

Нами, как правило, применялись следующие методы: увеличение резекции по дну дефекта, цементное замещение, цементное замещение в сочетании с армированием винтами, а также костная аутопластика (рис. 5-6).

Всем пациентам был предложен опросник Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), который является одним из наиболее часто применяемых для оценки эффективности консервативных и оперативных методов лечения дегенеративно-дистрофической патологии коленного сустава [4, 8]. Данная анкета содержит 24 вопроса, распределённых по трём разделам. Первая субшкала (5 вопросов) по-



Рисунок 1, 2 – Выраженная вальгусная деформация правого коленного сустава. Пациентка М., 71 год, рентгенограмма в передне-задней проекции и общий вид перед операцией.



Рисунок 3, 4 – Состояние после тотального эндопротезирования правого коленного сустава. Пациентка М., 71 год, рентгенограмма в передне-задней проекции и общий вид – 2-е сутки после операции.



Рисунок 5, 6 – Пример замещения дефекта медиального отдела большеберцовой кости костным аутотрансплантатом. Пациентка 3., 67 лет, рентгенограммы до и после операции.

зволяет оценить степень выраженности болевого синдрома. Вторая субшкала (2 вопроса) оценивает выраженность ригидности сустава. Третья (17 вопросов) касается повседневной активности пациента. Каждый вопрос включает пять вариантов ответа, каждому из которых присваивается числовое значение от 0 до 4. Значение 0 соответствует наибольшей степени выраженности данного симптома, либо нарушения функции, 4 – отсутствию данного симптома либо дисфункции.

Также мы использовали опросник Self-administered patient satisfaction scale, предложенный N. Mahomed и соавт. [9]. Данная шкала позволяет определить удовлетворённость пациента результатами оперативного вмешательства, включает 4 вопроса и 4 варианта ответа (отлично, хорошо, удовлетворительно, плохо), которые характеризуют наличие болевого синдрома, а также возможность работать и активно проводить время вне работы.

Посредством телефонной связи, а также вызова пациента на обследование осуществляли контроль состояния, оценку функции коленного сустава по WOMAC и Self-administered patient satisfaction scale.

Пациентов с наличием вальгусной/варус-

ной деформации коленного сустава более 100 мы выделили в отдельную группу.

Статистический анализ данных выполняли с помощью программ «Microsoft office excel 2010» и «Statistica 10.0». Критерий Шапиро – Уилка использовали для проверки гипотез о виде распределения. Данные исследований представляются в виде «среднее значение, стандартное отклонение» ($M \pm SD$) для значений признаков, подчиняющихся нормальному распределению.

Результаты

Из 153 оперированных пациентов обследовано по описанной выше методике 134. Средний срок наблюдения составил 8,1 (+/-) месяца. Большинство пациентов отмечали значительное улучшение опороспособности нижней конечности, мобильности коленного сустава, отсутствие болевого синдрома при повседневной активности и в состоянии покоя. Нами было отмечено значительное улучшение показателей основных шкал анкеты WOMAC без статистически значимых межгрупповых различий (табл. 2).

При анализе анкет опросников, характеризующих удовлетворенность результатами опера-

Таблица 2 – Изменение индекса WOMAC в результате лечения (M±SD)

Показатель	Основная (n=85)	Вальгусная/варусная деформация >10° (n=49)
Болевой синдром (до операции)	22,5±6,5	21,5±5,5
Болевой синдром (после операции)	86,5±11	83±14
Ригидность сустава (до операции)	28,8±7,5	27,5±8,5
Ригидность сустава (после операции)	72,5±10	71,3±10,1
Функция (до операции)	27,8±7,9	26,2±7,3
Функция (после операции)	70,9±10,7	69,1±11,9
Общий балл (до операции)	26,9±5,5	26,7±6
Общий балл (после операции)	74,3±7,4	72±8,1

Примечание: достоверных межгрупповых различий не выявлено, $p>0,05$.

Таблица 3 – Оценка удовлетворённости пациентов по Self-administered patient satisfaction scale (n (%))

	Основная (n=85)	Вальгусная/варусная деформация >10° (n=49)
Как вы оцениваете результат операции?		
Отлично	59 (69,4%)	32 (65,3%)
Хорошо	14 (16,5%)	8 (16,3%)
Удовлетворительно	9 (10,6%)	7 (14,3%)
Плохо	3 (3,5%)	2 (4,1%)
Как вы оцениваете уменьшение болевого синдрома?		
Отлично	63 (74,1%)	35 (71,4%)
Хорошо	13 (15,3%)	8 (16,3%)
Удовлетворительно	8 (9,4%)	5 (10,2%)
Плохо	1 (1,2%)	1 (2%)
Как вы оцениваете функцию коленного сустава при выполнении домашней работы?		
Отлично	58 (68,2%)	33 (67,3%)
Хорошо	12 (14,1%)	7 (14,3%)
Удовлетворительно	13 (15,3%)	7 (14,3%)
Плохо	2 (2,4%)	2 (4,1%)
Как вы оцениваете функцию коленного сустава при активном отдыхе?		
Отлично	51 (60%)	30 (61,2%)
Хорошо	16 (18,8%)	9 (18,4%)
Удовлетворительно	15 (17,6%)	8 (16,3%)
Плохо	3 (3,5%)	2 (4,1%)

тивного вмешательства, выявлено, что большинство пациентов оценивают результат оперативного лечения как «хороший» и «отличный». Большая часть пациентов отметила полное отсутствие или значительное снижение интенсивности болевого синдрома: в этом разделе был получен максимальный процент отметок «хорошо» и «отлично», в то время как в разделе «активный отдых» результаты оказались несколько хуже. Нами также не было выявлено достоверных межгрупповых различий в удовлетворенности результатами лечения среди

пациентов с нормальной исходной биомеханической осью нижней конечности и при коррекции выраженных деформации коленного сустава (варус/вальгус более 10°) (табл. 3).

Жалобы на постоянный болевой синдром в области коленного сустава после оперативного лечения отмечены у 7 (5,2%) пациентов. На периодически возникающие боли, как правило, при длительной ходьбе и/или физической нагрузке, указали 23 (17,2%) опрошенных.

Обсуждение

ТЭКС совершенно справедливо является оперативным вмешательством, которое в значительной мере улучшает функцию, опороспособность нижней конечности, избавляет пациента от болевого синдрома и обеспечивает благополучие в повседневной жизни [3-5].

На данный момент по результатам многочисленных исследований от 75% до 92% пациентов отмечают «оправданность ожиданий» после оперативного лечения. Тем не менее, по данным различных источников, до 25% пациентов в той или иной степени всё же не удовлетворены результатами протезирования коленного сустава [4, 8]. Сохраняющийся болевой синдром, недостаточный объём движений, ощущение нестабильности сустава – вот наиболее частые причины недовольства пациента [8, 10].

Относительно высокий процент неудовлетворенности пациентов результатами ТЭКС объясняет большое количество исследований, посвященных всесторонней оценке исходов и анализу влияющих на них причин. Многими авторами отмечаются достоверные различия между объективными клинко-рентгенологическими данными и субъективным мнением пациента о функциональном статусе «оперированного» коленного сустава. При анализе исходов следует учитывать, что удовлетворённость пациента оперативным вмешательством является важным, а часто и основным фактором оценки качества лечения. Как правило, ортопед сосредоточивается на объективных признаках: объём движений, осевые соотношения, стабильность сустава. В то же время пациент беспокоится о «функциональности» и «безболезненности» коленного сустава, что является субъективной оценкой [4, 5, 8, 11, 12].

По результатам нашего исследования с использованием Self-administered patient satisfaction scale для оценки исходов оперативного лечения 83,8% пациентов оценило ближайший результат операции как «отличный» либо «хороший», 12,5% как «удовлетворительный» и 3,8% как «плохой», что сопоставимо с данными других авторов [5, 8, 10, 12].

Оперативное вмешательство оказалось наиболее эффективным в снижении болевого синдрома. Наибольшее количество пациентов (88,6%) отметили в этом разделе анкет «отличный» или «хороший» результат. В то же время, при анализе ответов на вопросы шкалы WOMAC

было выявлено, что наибольшие затруднения пациенты отмечали в разделах «Подъём и спуск по лестнице», «При приседании», «При тяжёлой домашней работе», «При ходьбе по улице». Причиной таких результатов может являться отсутствие единой эффективной программы реабилитационного лечения, а также длительное пребывание пациента в стационаре.

Не следует забывать и о так называемом «ожидаемом результате от операции», который, по мнению многих авторов, является одним из главных факторов, влияющих на удовлетворённость пациента оперативным вмешательством. С этой точки зрения крайне важным является подробное информирование, диалог с пациентом и его родственниками как перед, так и после операции. В итоге такой беседы должен быть достигнут консенсус, позволяющий избавить пациента от завышенных ожиданий, повысить уровень его собственной ответственности за конечный результат операции, нацелить на активную, максимально раннюю реабилитацию.

Заключение

1. При развитии выраженных изменений в коленном суставе, наличии болевого синдрома, нарушении опороспособности и функции нижней конечности тотальное эндопротезирование позволяет добиться положительных результатов лечения у большинства пациентов.

2. Степень предоперационной деформации оси конечности не оказывает существенного влияния на удовлетворенность пациентов результатами оперативного лечения в раннем послеоперационном периоде.

3. Резерв улучшения результатов ТЭКС мы видим как в совершенствовании периоперационного обеспечения, так и в повышении до- и послеоперационной информированности пациентов.

Литература

1. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030 / S. Kurtz [et al.] // J. Bone Joint Surg. Am. – 2007 Apr. – Vol. 89, N 4. – P. 780–785.
2. A population-based study of trends in the use of total hip and total knee arthroplasty, 1969-2008 / J. A. Singh [et al.] // Mayo Clin. Proc. – 2010 Oct. – Vol. 85, N 10. – P. 898–904.
3. Zanasi, S. Innovations in total knee replacement: new trends in operative treatment and changes in peri-operative management / S. Zanasi // Eur. Orthop. Traumatol. – 2011

- Jul. – Vol. 2, N 1/2. – P. 21–31.
4. Choi, Y. J. Patient Satisfaction after Total Knee Arthroplasty / Y. J. Choi, H. J. Ra // Knee Surg. Relat. Res. – 2016 Mar. – Vol. 28, N 1. – P. 1–15.
5. The role of pain and function in determining patient satisfaction after total knee replacement. Data from the National Joint Registry for England and Wales / P. N. Baker [et al.] // J. Bone Joint Surg. Br. – 2007 Jul. – Vol. 89, N 7. – P. 893–900.
6. Mulcahy, H. Current concepts in knee replacement: complications / H. Mulcahy, F. S. Chew // AJR Am. J. Roentgenol. – 2014 Jan. – Vol. 202, N 1. – P. W76–86.
7. Ходьков, Е. К. Роль вакуумного дренирования при эндопротезировании коленного сустава / Е. К. Ходьков, К. Б. Болобошко // Вестн. ВГМУ. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 73–80.
8. Patient satisfaction after total knee arthroplasty: who is satisfied and who is not? / R. B. Bourne [et al.] // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2010 Jan. – Vol. 468, N 1. – P. 57–63.
9. The self-administered patient satisfaction scale for primary hip and knee arthroplasty / N. Mahomed [et al.] // Arthritis. – 2011. – Vol. 2011. – Article ID 591253. – P. 1–6.
10. What proportion of patients report long-term pain after total hip or knee replacement for osteoarthritis? A systematic review of prospective studies in unselected patients / A. D. Beswick [et al.] // BMJ Open. – 2012 Feb. – Vol. 22, N 1. – C. e000435.
11. Measuring patient satisfaction in orthopaedic surgery / B. Graham [et al.] // J. Bone Joint Surg. Am. – 2015 Jan. – Vol. 97, N 1. – P. 80–84.
12. Patient satisfaction after knee arthroplasty: a report on 27,372 knees operated on between 1981 and 1995 in Sweden / O. Robertsson [et al.] // Acta Orthop. Scand. – 2000 Jun. – Vol. 71, N 3. – P. 262–267.

Поступила 05.07.2017 г.

Принята в печать 10.10.2017 г.

References

1. Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. J Bone Joint Surg Am. 2007 Apr;89(4):780-5. doi: 10.2106/JBJS.F.00222
2. Singh JA, Vessely MB, Harmsen WS, Schleck CD, Melton LJ, Kurland RL, et al. A population-based study of trends in the use of total hip and total knee arthroplasty, 1969-2008. Mayo Clin Proc. 2010 Oct;85(10):898-904. doi: 10.4065/mcp.2010.0115
3. Zanasi S. Innovations in total knee replacement: new trends in operative treatment and changes in peri-operative management. Eur Orthop Traumatol. 2011 Jul;2(1-2):21-31. doi: 10.1007/s12570-011-0066-6
4. Choi YJ, Ra HJ. Patient Satisfaction after Total Knee Arthroplasty. Knee Surg Relat Res. 2016 Mar;28(1):1-15. doi: 10.5792/ksrr.2016.28.1.1
5. Baker PN, van der Meulen JH, Lewsey J, Gregg PJ. The role of pain and function in determining patient satisfaction after total knee replacement. Data from the National Joint Registry for England and Wales. J Bone Joint Surg Br. 2007 Jul;89(7):893-900.
6. Mulcahy H, Chew FS. Current concepts in knee replacement: complications. AJR Am J Roentgenol. 2014 Jan;202(1):W76-86. doi: 10.2214/AJR.13.11308
7. Khod'kov EK, Boloboshko KB. A role of a vacuum drainage at endoprosthesis replacement of a knee joint. Vestn VGMU. 2017;16(4):73-80. (In Russ.)
8. Bourne RB, Chesworth BM, Davis AM, Mahomed NN, Charron KD. Patient satisfaction after total knee arthroplasty: who is satisfied and who is not? Clin Orthop Relat Res. 2010 Jan;468(1):57-63. doi: 10.1007/s11999-009-1119-9
9. Mohamed N, Gandhi R, Daltroy L, Katz JN. The self-administered patient satisfaction scale for primary hip and knee arthroplasty. Arthritis. 2011;2011. Article ID 591253. doi:10.1155/2011/591253
10. Beswick AD, Wylde V, Gooberman-Hill R, Blom A, Dieppe P. What proportion of patients report long-term pain after total hip or knee replacement for osteoarthritis? A systematic review of prospective studies in unselected patients. BMJ Open. 2012 Feb;2(1):e000435. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000435
11. Graham B, Green A, James M, Katz J, Swiontkowski M. Measuring patient satisfaction in orthopaedic surgery. J Bone Joint Surg Am. 2015 Jan;97(1):80-4. doi: 10.2106/JBJS.N.00811
12. Robertsson O, Dunbar M, Pehrsson T, Knutson K, Lidgren L. Patient satisfaction after knee arthroplasty: a report on 27,372 knees operated on between 1981 and 1995 in Sweden. Acta Orthop Scand. 2000 Jun;71(3):262-7. doi: 10.1080/000164700317411852

Submitted 05.07.2017

Accepted 10.10.2017

Сведения об авторах:

Болобошко К.Б. – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и ВПХ, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
Ходьков Е.К. – преподаватель-стажер кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Balaboshka K.B. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Traumatology, Orthopedics & Military Surgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Khadzkou Y.K. – teacher-trainee of the Chair of Traumatology, Orthopedics & Military Surgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра травматологии, ортопедии и ВПХ. E-mail: khadz kou@gmail.com – Ходьков Евгений Константинович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Traumatology, Orthopedics & Military Surgery. E-mail: khadz kou@gmail.com – Yauheni K. Khadz kou.

АМИЛОИДНАЯ И ТАУ-ПАТОЛОГИЯ МОЗГА В НЕЙРОНАХ ГИППОКАМПА ПРИ АКТИВАЦИИ ЭНТОРИНАЛЬНОЙ КОРЫ НА МОДЕЛИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА И В УСЛОВИЯХ ПРОТЕКЦИИ ГАЛАРМИНОМ

ВАРДАНЫАН А.В.¹, КАРАПЕТЯН К.В.¹, АЛИЕВА М.Б.²

¹Институт физиологии им. Л.А. Орбели Национальной академии наук Республики Армения, г. Ереван, Республика Армения

²Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. Марата Оспанова, г. Актобе, Республика Казахстан

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №5. – С. 84-89.

AMYLOID AND TAU BRAIN PATHOLOGY IN HYPOCAMPAL NEURONS ON THE ACTIVATION OF ENTORHINAL CORTEX ON THE MODEL OF ALZHEIMER'S DISEASE AND IN THE CONDITIONS OF PROTECTION WITH GALARMIN

VARDANYAN A.V.¹, KARAPETYAN K.V.¹, ALIEVA M.B.²

¹L.A. Orbeli Institute of Physiology of the Armenian National Academy of Sciences, Erevan, Republic of Armenia

²West Kazakhstan State Medical University named after Marat Ospanov, Aktobe, Kazakhstan

Vestnik VGMU. 2017;16(5):84-89.

Резюме.

Проведен сравнительный анализ импульсной активности одиночных нейронов гиппокампа при высокочастотной стимуляции энторинальной коры на модели болезни Альцгеймера (205 клеток, n=2) и в условиях протекции-ей галармином (73 клеток, n=2) на 12 неделе выдерживания животных. На экспериментальной модели болезни Альцгеймера и в сочетании с протекцией галармином спустя 12 недель отведение активности одиночных нейронов гиппокампа при высокочастотной стимуляции энторинальной коры и гиппокампа с on-line селекцией и программным математическим анализом выявило формирование возбудительных и депрессорных ответов в виде тетанической депрессии и тетанической потенциации, комбинируемых в однонаправленные (ТД ПТД, ТП ПТП) и разнонаправленные (ТД ПТП, ТП ПТД) последовательности. Результаты исследований по применению обогащенных пролином пептидов позволяют считать галармин или PRP-1 иммуномодулятором-нейрогормоном и протектором широкого действия.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, энторинальная кора, галармин.

Abstract.

The research was conducted on the model of Alzheimer's disease (AD) and in the conditions of protection with galarmin. The comparative analysis of the impulse activity of the single hippocampal neurons on high-frequency stimulation of the entorhinal cortex on the AD model (205 cells, n=2) and in the conditions with the galarmin protection (73 cells, n=2) on the 12th week of animals keeping was made. In the present experiments, on the AD model and in the combination with the galarmin protection after 12 weeks, the diversion of the activity of single hippocampal neurons on high-frequency stimulation of the entorhinal cortex and hippocampus on-line selection and program mathematical analysis revealed the formation of excitative and depressor responses in the form of TD and TP combined into one- (TD PDD, TP PTP) and multidirectional (TD PTP, TP PDD) sequence. The results of the studies on the use of proline enriched peptides allow us to consider galarmin or PRP-1 as an immunomodulator-neurohormone and a broad-spectrum protector.

Key words: Alzheimer's disease, entorhinal cortex, galarmin.

Когортные исследования свидетельствуют о 10-15 новых случаях на тысячу человеко-лет для всех типов деменции и 5-8 случаях болезни Альцгеймера (БА), что составляет приблизительно половину от общего числа ежегодных диагнозов [1, 2]. Пожилой возраст является главным фактором риска заболевания: на каждые пять лет после 65-летия риск увеличивается примерно вдвое, вырастая от 3 случаев в 65 лет до 69 случаев на тысячу человеко-лет к 95 годам [1, 2]. Согласно гипотезе «амилоидного каскада» в головном мозге (в особенности в гиппокампе и коре мозга), ассоциированное со старением неравномерное распределение продуцирования и/или очистки бета-амилоидов (Аβ) приводит к постепенной аккумуляции и агрегации пептида, инициирующего нейродегенеративный каскад, который включает отложение амилоида, воспаление, повреждение и гибель нейронов [3]. В поддержку гипотезы «амилоидного каскада» исследования на животных моделях показали, что олигомерные и фибриллярные формы Аβ вызывают нарушение длительной потенциации, синаптическую дисфункцию и ускоряют формирование нейрофибриллярных нитей, что в конечном счете вызывает синаптическую недостаточность и гибель нейронов [4]. Аβ рассматривается как главный патогенный фактор БА. Однако, по мнению некоторых авторов, эта гипотеза недостаточно полно объясняет патогенез БА [5], тем более, что большинство клинических испытаний, нацеленных на снижение уровня Аβ, оказались неудачными. Помимо того, Аβ вырабатываются в здоровом мозге в процессе нейрональной активности и необходимы для обеспечения синаптической пластичности и памяти. Авторы предлагают модель, интерпретирующую патогенез БА как альтерацию петли негативной обратной связи между Аβ и его физиологическими рецепторами. Согласно этим представлениям, когда Аβ не может осуществлять свою физиологическую функцию и обеспечение механизма негативной обратной связи, происходит компенсаторное увеличение его выработки, избыточная аккумуляция и редукция функции альфа-7-никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (α7-nAChRs), что приводит к синаптической дисфункции и нарушениям памяти. Таким образом неизбежное действие Аβ не допускает ухудшение нейронального гомеостаза, а также нарушений памяти. Уточнение физиологической роли Аβ может оказаться чрезвычайно важным для понимания патогенеза БА [5]. Гипотеза «ами-

лоидного каскада» предполагает, что Аβ является первоначальным патологическим признаком при БА, ведущим к формированию экстраклеточных сенильных бляшек, тау-иммунореактивных нейрофибриллярных клубков, нейрональным потерям и, в конечном счете, клинической деменции [6]. Тем не менее некоторые авторы критически анализируют роль амилоидного прекурсорного протеина (APP), сенильных бляшек и тау-иммунореактивных нейрофибриллярных клубков и их отношение к развитию клинической деменции. Тем более, что лечение БА с позиций упомянутой гипотезы оказалось неудачным. Предлагается модификация этой гипотезы, которая может дать более полное объяснение патогенеза БА [6]. APP всесторонне изучался как прекурсор Аβ при БА. Однако существует мнение, что функция APP в норме до конца не ясна [7]. APP, вероятно, участвует в развитии стволовых клеток, нейрональном выживании и нейровосстановлении. Однако механизмы этого процесса не раскрыты. Имеется подтверждение того, что APP участвует как внутри-, так и экстраклеточно в регуляции различных сигнальных трансдукционных механизмов [7].

Целью исследования явилось выявление микроэлектрофизиологических критериев нарушения соотношения постстимульных возбудительных и депрессорных проявлений синаптической активности в нейронах гиппокампа, а также в отделах мозга, ведающих кратковременной (первичной) и долговременной (вторичной, третичной) памятью при высокочастотной стимуляции (ВЧС) энторинальной коры и гиппокампа на амилоидной модели БА (индуцированной интравентрикулярным введением токсического олигомера Аβ 25-35) на фоне воздействия галармина для оценки его протекторной активности.

Материал и методы

Исследования проведены на 12 половозрелых крысах-самцах Альбино, массой 200-250 г в 3 сериях экспериментов – на интактных животных; на амилоидной модели БА, индуцированной билатеральным интрацеребральным введением Аβ 25-35; на фоне протекции галармином (обогащенного пролином пептида – PRP-1), из расчета 10γ/100 г (со следующего дня 7 инъекций через день). До острого эксперимента крысы выдерживались 12 недель. После истечения указанного срока у животных с БА производили внеклеточную регистрацию фоновой и вызванной спайко-

вой активности одиночных нейронов гиппокампа при ВЧС энторинальной коры и зоны СА1 гиппокампа, соответственно. Предварительно животные обездвигивались 1% дитилином (25 мг/кг внутривенно) и переводились на искусственное дыхание. Активность проявлялась в виде тетанической потенциации (ТП) и тетанической депрессии (ТД) с последующей посттетанической потенциацией (ПТП) и депрессией (ПТД) различной латентности, выраженности и длительности. Проводили программный математический анализ одиночной спайковой активности 366 нейронов гиппокампа ($n=366$). Постстимульные проявления активности оценивали посредством on-line регистрации и программного математического анализа, позволяющего селекцию спайков амплитудной дискриминации с выводом «растеров» перистимульного спайкинга нейронов, построением гистограмм суммы и диаграмм усредненной частоты спайков (разработчик В.С. Каменецкий). Кроме того, строили суммированные и усредненные перистимульные (PETH Average) гистограммы и гистограммы частоты (Frequency Average) с вычислением средней частоты спайков. Далее производили многоуровневую статистическую обработку в отдельности для пре- и постстимульного отрезков времени и периода ВЧС. Для сравниваемых групп спайкинга нейрональной активности строили суммированные и усредненные перистимульные (PETH Average) гистограммы и гистограммы частоты (Frequency Average) с вычислением средней частоты спайков.

Результаты и обсуждение

Проведен сравнительный анализ импульсной активности одиночных нейронов гиппокампа при ВЧС энторинальной коры на модели БА (205 клеток, $n=2$) и с протекцией галармином (73 клеток, $n=2$) на 12 неделе выдерживания животных. В нейронах гиппокампа на ВЧС энторинальной коры в депрессорной последовательности после 12 недель, по сравнению с престимульным уровнем, выявлена 3.0-кратная ТД, в то время как в норме она достигала 7-кратных изменений. В депрессорно-возбудительной последовательности имело место 7.0-кратное снижение престимульной активности, в то время как в норме отмечалось 6.0-кратное (рис. 1 А, группы А-Г). В нейронах гиппокампа на ВЧС энторинальной коры на модели БА в условиях протекции галармином ТД

в ТД ПТД исчислялась в пределах 2.35-кратного снижения, ниже нормы (7-кратное уменьшение), а ТД в ТД ПТП – 2-кратного снижения, что также ниже нормы (6-кратное снижение) (рис. 1Б, группы А-Г).

Постстимульные возбудительные эффекты изменялись следующим образом. На модели БА ТП в ТП ПТП достигала 8.5-кратного увеличения, что намного выше нормы (4.5-кратное), а ТП с ПТД – 3.0-кратного увеличения, что ниже нормы (10-кратное) (рис. 1 В, группы А-Г). В нейронах гиппокампа при ВЧС энторинальной коры на модели БА в условиях протекции галармином ТП в ТП ПТП исчислялась в пределах лишь 1.5-кратного увеличения, что ниже нормы (4.5-кратное), а ТП в ТП ПТД увеличивалась 2.0-кратно, что значительно ниже нормы (10-кратное увеличение) (рис. 1 Г, группы А-Г). Иными словами, на модели БА без протекции лишь значения ТД в сочетании с ПТП и ТП в ТП ПТП превышали норму, а в остальных случаях не достигли ее. В условиях же протекции во всех случаях значения не достигали нормы, а ТП в ТП ПТД – даже 5-кратно. При сравнении модели БА с протекцией и без нее – превалирования значений в условиях протекции не наблюдалось, в особенности в отношении ТД ПТП и ТП ПТП (где различия были 4-кратными и 5.66 кратными соответственно). На модели БА в сочетании с протекцией галармином спустя 12 недель отведение активности одиночных нейронов гиппокампа при ВЧС энторинальной коры и гиппокампа с on-line селекцией и программным математическим анализом выявило формирование возбудительных и депрессорных ответов в виде ТД и ТП, комбинируемых в однонаправленные (ТД ПТД, ТП ПТП) и разнонаправленные (ТД ПТП, ТП ПТД) последовательности. В нейронах гиппокампа при ВЧС энторинальной коры на модели БА в контроле значения ТД и ТП превышали норму лишь в сочетании с ПТП. С использованием протекции их значения не достигали нормы во всех постстимульных последовательностях, а ТП в ТП ПТД отличались даже 5-кратно. В сравнении с контролем также в условиях протекции не отмечалось превалирования значений (в особенности – в отношении ТД ПТП и ТП ПТП, где различия были 4-кратными и 5.66-кратными, соответственно).

На модели БА без протекции и в условиях протекции углубление ТД в гипоталамо-амигдаллярной проекции выше нормы, полагаемой в качестве протекторной (в особенности в депрессор-

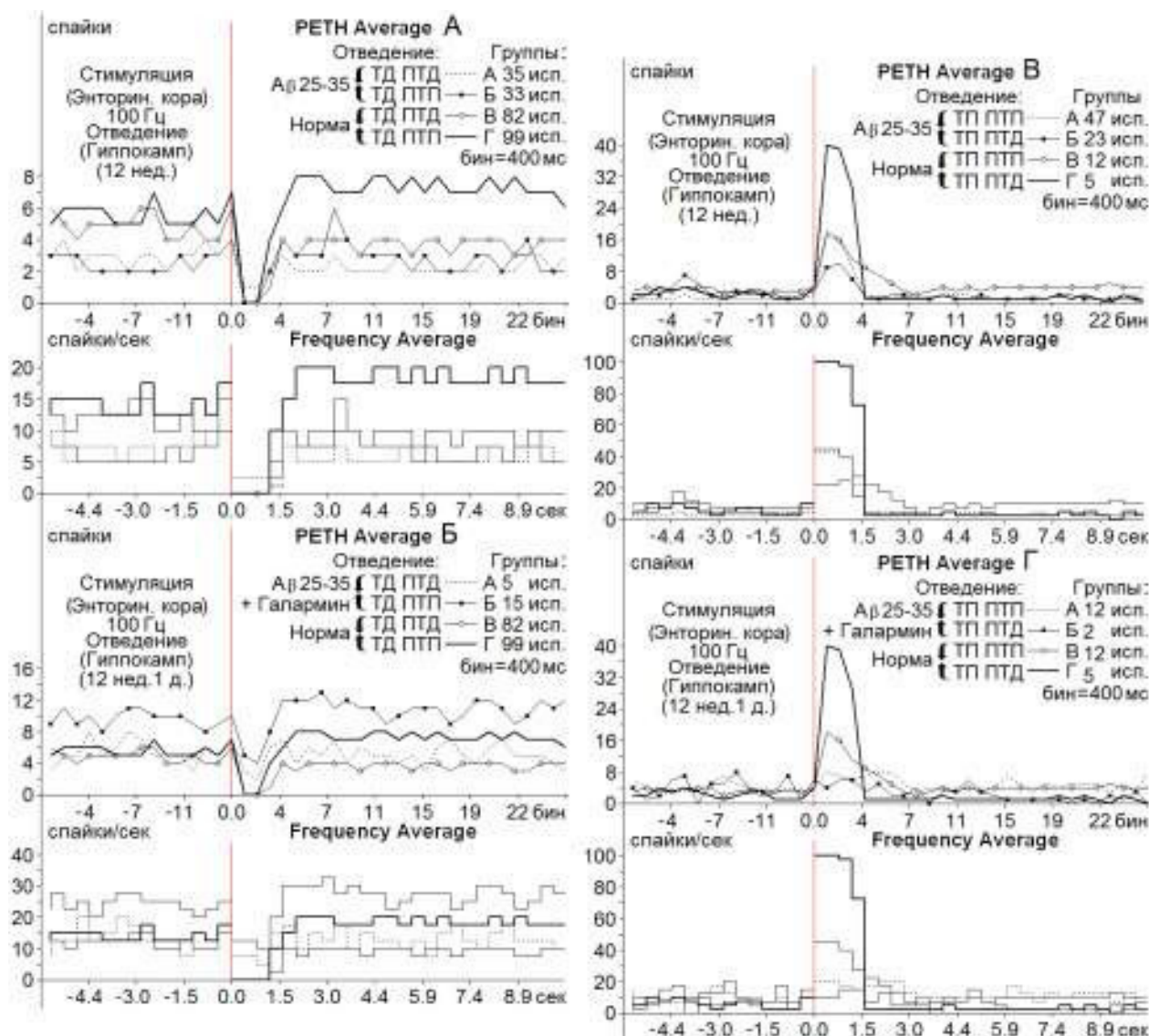


Рисунок 1 – А-Г – усредненные перистимульные гистограммы (PETN Average) депрессорных (группы А, В), депрессорно-возбудительных (группы Б, Г), возбудительных (группа А, В) и возбудительно-депрессорных (группа Б, Г) постстимульных тетанических и посттетанических проявлений активности нейронов гиппокампа при ВЧС энторинальной коры на модели БА (А, В) и в условиях протекции галармином (Б, Г).

но-возбудительной последовательности), следует считать успешным в аспекте противодействия нейродегенерации, в том числе эксайтотоксичности. Указанные изменения в возбудительных постстимульных проявлениях активности, по-видимому, можно отнести к нейтрализации эксайтотоксичности благодаря как компенсаторным возможностям мозга, так и эффективности поддержавшей их терапии. Результаты исследований по применению обогащенных пролином пептидов позволяют считать галармин или PRP-1 иммуномодулятором-нейрогормоном и протек-

тором широкого действия [8-11]. Известно морфо-функциональное доказательство протекторного действия галармина на нейроны спинного мозга, подверженные острой и хронической неспецифической нейродегенерации центрального и периферического происхождения у крыс [12]. Протекторное действие галармина проявлялось уже ко 2-3 неделе после травматических повреждений. Данные получили морфологическое (иммуно- и гистохимическое) подтверждение: галармин противодействовал формированию рубца, способствовал сращению перерезанных

нервных волокон, предотвращал дегенерацию нейронов и способствовал пролиферации глии [12]. Представляет интерес выраженное протекторное воздействие галармина на модели болезни Паркинсона, а также на моделях БА, но с вовлечением лишь гиппокампа [13, 14]. Настоящие исследования по применению Галармина на модели БА в широком спектре с вовлечением структур как кратковременной (гиппокамп), так и долговременной (амигдала и базальное ядро Мейнерта) памяти позволяют считать, что при своевременном и энергичном лечении значительная часть клеточных морфо-функциональных изменений может быть обратимой. Это позволяет считать возможным с завершением преклинических исследований по использованию галармина предложить выдвижение использования его протекторных возможностей для клинической апробации.

Заключение

На экспериментальной модели болезни Альцгеймера и в сочетании с протекцией галармином спустя 12 недель отведение активности одиночных нейронов гиппокампа при высокочастотной стимуляции энторинальной коры и гиппокампа с on-line селекцией и программным математическим анализом выявило формирование возбуждательных и депрессорных ответов в виде ТД и ТП, комбинируемых в однонаправленные (ТД ПТД, ТП ПТП) и разнонаправленные (ТД ПТП, ТП ПТД) последовательности. Результаты исследования подтверждают свойства галармина или PRP-1 как иммуномодулятора-нейрогормона и протектора широкого действия.

Литература

1. Incidence and subtypes of dementia in three elderly populations of central Spain / F. Bermejo-Pareja [et al.] // J. Neurol. Sci. – 2008 Jan. – Vol. 264, N 1/2. – P. 63–72.
2. Incidence of dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia in Italy. The ILSA Study / A. Di Carlo [et al.] //

- J. Am. Geriatr. Soc. – 2002 Jan. – Vol. 50, N 1. – P. 41–48.
3. Hardy, J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics / J. Hardy, D. J. Selkoe // Science. – 2002 Jul. – Vol. 297, N 5580. – P. 353–356.
4. Amyloid-beta protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory / G. M. Shankar [et al.] // Nat. Med. – 2008 Aug. – Vol. 14, N 8. – P. 837–842.
5. The keystone of Alzheimer pathogenesis might be sought in Ab physiology / D. Puzzo [et al.] // Neuroscience. – 2015 Oct. – Vol. 307. – P. 26–36.
6. Armstrong, R. A. A critical analysis of the amyloid cascade hypothesis / R. A. Armstrong // Folia Neuropathol. – 2014. – Vol. 52, N 3. – P. 211–225.
7. Dawkins, E. Insights into the physiological function of the β -amyloid precursor protein: beyond Alzheimer's disease / E. Dawkins, D. H. Small // J. Neurochem. – 2014 Jun. – Vol. 129, N 5. – P. 756–769.
8. Априкян, В. С. Иммунопротективные свойства нового гипоталамического полипептида при бактериальных патологиях / В. С. Априкян, А. А. Галоян // Мед. наука Армении. – 1999. – Т. 39, № 2. – С. 23–29.
9. Априкян, В. С. Иммунокорректирующие свойства нового гипоталамического полипептида при макрофаг ассоциированных бактериальных дисфункциях / В. С. Априкян, А. А. Галоян // Мед. наука Армении. – 1999. – Т. 39, № 4. – С. 29–36.
10. Galoyan, A. A. Hypothalamic polypeptides protects mice from lethal challenge with Gram-negative bacteria / A. A. Galoyan, V. S. Aprikian // Neurochim (RAS & NAS RA). – 2000. – Vol. 17. – P. 60–63.
11. Protective Effect of a New Hypothalamic Peptide Against Cobra Venom and Trauma Induced Neuronal Injury / A. A. Galoyan [et al.] // Neurochem. Res. – 2001 Sep. – Vol. 26, N 8/9. – P. 1023–1038.
12. Исследование протективного эффекта нейросекреторных цитокинов на спинномозговые моно- и интернейроны после перерезки седалищного нерва / Р. М. Сулханян [и др.] // Нейрохимия. – 2003. – Т. 20, № 2. – С. 146–160.
13. Исследование протекторного эффекта нового гипоталамического обогащенного пролином пептида PRP-1 на морфо-функциональные изменения в гиппокампе крыс на модели болезни Альцгеймера, вызываемой интрацеребровентрикулярным введением бета-амилоидного пептида AP (23-25) / А. А. Галоян [и др.] // Нейрохимия. – 2004. – Т. 21, № 4. – С. 265–288.
14. Neuroprotective action of proline-rich polypeptide-1 in β -amyloid induced neurodegeneration in rats / K. Yenkovyan [et al.] // Brain. Res. Bull. – 2011 Oct. – Vol. 86, N 3/4. – P. 262–271.

Поступила 22.05.2017 г.

Принята в печать 10.10.2017 г.

References

1. Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Vega S, Medrano MJ, Román GC. Incidence and subtypes of dementia in three elderly populations of central Spain. J Neurol Sci. 2008 Jan 15;264(1-2):63-72. doi: 10.1016/j.jns.2007.07.021

2. Di Carlo A, Baldereschi M, Amaducci L, Lepore V, Bracco L, Maggi S, et al. Incidence of dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia in Italy. The ILSA Study. J Am Geriatr Soc. 2002 Jan;50(1):41-8.
3. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics.

- Science. 2002 Jul;297(5580):353-6.
4. Shankar GM, Li S, Mehta TH, Garcia-Munoz A, Shepardson NE, Smith I, et al. Amyloid-beta protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory. *Nat Med*. 2008 Aug;14(8):837-42. doi: 10.1038/nm1782
5. Puzzo D, Gulisano W, Arancio O, Palmeri A. The keystone of Alzheimer pathogenesis might be sought in Ab physiology. *Neuroscience*. 2015 Oct;307:26-36. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.08.039
6. Armstrong RA. A critical analysis of the amyloid cascade hypothesis. *Folia Neuropathol*. 2014;52(3):211-25.
7. Dawkins E, Small DH. Insights into the physiological function of the β -amyloid precursor protein: beyond Alzheimer's disease. *J Neurochem*. 2014 Jun;129(5):756-69. doi: 10.1111/jnc.12675
8. Aprikyan VS, Galoyan AA. Immunoprotective properties of a new gipotalaichesky polypeptide at bacteriemic pathologies. *Med Nauka Armenii*. 1999;39(2):23-9. (In Russ.)
9. Aprikyan VS, Galoyan AA. Immunocorrective properties of a new hypothalamic polypeptide in macrophage-associated bacterial dysfunctions. *Med Nauka Armenii*. 1999;39(4):29-36. (In Russ.)
10. Galoyan AA, Aprikyan VS. Hypothalamic polypeptides protects mice from lethal challenge with Gram-negative bacteria. *Neurochim (RAS NAS RA)*. 2000;17:60-3.
11. Galoyan AA, Sarkissian JS, Kipriyan TK, Sarkissian EJ, Chavushyan EA, Sulkhanyan RM, et al. Protective Effect of a New Hypothalamic Peptide Against Cobra Venom and Trauma Induced Neuronal Injury. *Neurochem Res*. 2001 Sep;26(8-9):1023-38.
12. Sulkhanyan RM, Sarkisyan DzhS, Chavushyan VA, Gevorkyan AZh, Avakyan ZE, Avetisyan ZA, i dr. Study of the protective effects neurosecretory cytokines on spinal mono - and interneurons after transection of the sciatic nerve. *Neirokimiia*. 2003;20(2):146-60. (In Russ.)
13. Galoyan AA, Sarkisyan DzhS, Chavushyan VA, Abramyan SS, Avakyan ZE, Vagradyan AG, i dr. Study of the protective effect of a new hypothalamic Proline-enriched peptide PRP-1 on morpho-functional changes in the hippocampus of rats in models of Alzheimer's disease, caused by intracerebroventricularly the introduction of beta-amyloid peptide AP (23-25). *Neirokimiia*. 2004;21(4):265-88. (In Russ.)
14. Yenkovyan K, Safaryan K, Chavushyan V, Meliksetyan I, Navasardyan G, Sarkissian J, et al. Neuroprotective action of proline-rich polypeptide-1 in β -amyloid induced neurodegeneration in rats. *Brain Res Bull*. 2011 Oct;86(3-4):262-71. doi: 10.1016/j.brainresbull.2011.08.003

Submitted 22.05.2017

Accepted 10.10.2017

Сведения об авторах:

Варданян А.В. – к.б.н., научный сотрудник лаборатории «Физиология компенсации функций ЦНС», врач-нейроэндокринолог, Институт физиологии им. Л.А. Орбели Национальной академии наук Республики Армения; Карапетян К.В. – младший научный сотрудник, Институт физиологии им. Л.А. Орбели Национальной академии наук Республики Армения; Алиева М.Б. – ординатор по специальности «Общая невропатология», Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. Марата Оспанова.

Information about authors:

Vardanyan A.V. – Candidate of Biological Sciences, neuroendocrinologist, research officer, L.A. Orbeli Institute of Physiology of the Armenian National Academy of Sciences;
Karapetyan K.V. – associate research officer; L.A. Orbeli Institute of Physiology of the Armenian National Academy of Sciences;
Alieva M.B. – the first-year clinical resident (speciality «General neuropathology»), West Kazakhstan State Medical University named after Marat Ospanov.

Адрес для корреспонденции: Республика Армения, 0028, г. Ереван, Институт физиологии им. Л.А. Орбели Национальной академии наук Республики Армения, лаборатория «Физиология компенсации функций ЦНС». E-mail: anahit5551786@mail.ru – Варданян Анаит Вазгеновна.

Correspondence address: Republic of Armenia, 0028, Erevan, L.A. Orbeli Institute of Physiology of the Armenian National Academy of Sciences, the Laboratory «Central nervous system function compensation physiology». E-mail: anahit5551786@mail.ru, +374 94 92 43 66 – Anahit V. Vardanyan.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ И ЛИМФОИДНЫХ СТРУКТУР АППЕНДИКСА ПРИ КРИПТОСПОРИДИОЗЕ НА ФОНЕ ВИЧ / СПИД – ИНФЕКЦИИ

ТОРЯНИК И.И.^{1,2,3}, ПОХИЛ С.И.¹, ТИМЧЕНКО Е.Н.¹, ДАНИЛЬЧЕНКО С.И.⁴, ЧИГИРИНСКАЯ Н.А.¹, КОСТЫРЯ И.А.¹

¹Институт микробиологии и иммунологии имени И.И. Мечникова Национальной академии медицинских наук Украины, г. Харьков, Украина

²Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

³Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

⁴Черноморский национальный университет им. Петра Могилы, г. Николаев, Украина

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №5. – С. 90-95.

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTIC OF THE MUCOUS MEMBRANE AND LYMPHOID STRUCTURES OF THE APPENDIX IN CRYPTOSPORIDIOSIS AGAINST THE BACKGROUND OF HIV/AIDS INFECTION

TORIANIK I.I.^{1,2,3}, POKHIL S.I.¹, TIMCHENKO Ye.N.¹, DANILCHENKO S.I.⁴, CHIGIRINSKAYA N.A.¹, KOSTYRIA I.A.¹

¹I.I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkov, Ukraine

²Kharkov National Medical University, Kharkov, Ukraine

³Kharkov Medical Academy of Post-Graduate Education, Kharkov, Ukraine

⁴Petro Mohyla Black Sea National University, Nikolaev, Ukraine

Vestnik VGMU. 2017;16(5):90-95.

Резюме.

Криптоспоридиоз представляет собой природно-очаговый антропозооноз. Это относительно новая паразитарная инфекция с острым или подострым течением, выраженным поражением слизистых оболочек органов желудочно-кишечного тракта, диареей. Для человека криптоспоридиоз становится опасным в условиях развития существенной по показателям иммунодепрессии и пролонгированной хронизации инфекционных осложнений, которые способствуют ее ускоренному развитию. Как довольно новая инфекция (отдельные специалисты относят ее к эмерджентным) криптоспоридиоз у человека характеризуется скупыми патоморфологическими данными и практически неизвестен своей летальностью (в ряде случаев причиной смерти считается основное либо сопутствующее заболевание. О криптоспоридиозе как одном/ой из факторов/причин смерти зачастую речь не идет, специфическая терапия больным даже не назначается либо применяется с существенным опозданием). Последнее приводит к тому, что при благоприятных условиях для возникновения микст-инфекции последствия этой болезни могут оказаться крайне непредвиденными. С учетом сказанного выше, изучение морфологических изменений при криптоспоридиозе (прежде всего, в слизистых оболочках органов желудочно-кишечного тракта) является своевременным. В представленной работе исследовали биологический материал (фрагменты слизистой оболочки аппендикса, его лимфоидные образования: узелки, муфты) от пациента, умершего в результате острого гастроэнтерического синдрома, развившегося на фоне ВИЧ/СПИДа и криптоспоридиоза. Окончательный диагноз строился на результатах комплексных клинико-anamnestических, лабораторных, патоморфологических исследований. В результате было установлено наличие характерных признаков воспалительного процесса, который выражался появлением отека, истощением слизистой, иногда атрофией. В подслизистой основе фундального отдела выявляли инфильтраты, включавшие макрофаги, нейтрофилы, эозинофильные лейкоциты. Просвет содержал слизь с примесью эритроцитов. Резюмируя приведенные выше факты, отметим, что манифестация инфекционного процесса

с характерными клинико-морфологическими проявлениями криптоспоридиоза обуславливалась его течением на фоне ВИЧ/СПИД-инфекции.

Ключевые слова: аппендикс, слизистая оболочка, лимфоидные структуры, криптоспоридиоз, ВИЧ/СПИД-инфекция, морфология.

Abstract.

Cryptosporidiosis is natural focal anthroponosis. This is a relatively new parasitic infection with an acute or subacute course, characterized by the lesion of mucous membranes of the gastrointestinal tract organs and diarrhea. Cryptosporidiosis becomes dangerous for people in the conditions of marked immunodepression occurrence and prolonged chronization of infection complications, that contribute to its accelerated development. As a rather new infection (some researchers qualify it as an emergent one) human cryptosporidiosis is characterized by poor pathomorphological data and almost unknown lethality (in a number of cases the cause of death is considered to be either the main or concomitant disease). But under the favourable conditions for the development of a mixed infection the consequences of this disease can be extremely unpredictable. With the last fact taken into account the study of morphological changes in cryptosporidiosis (first of all, in mucous membranes of the gastrointestinal tract organs) is opportune. In the present research we studied the biological material (fragments of the mucous membrane of the appendix and its lymphoid formations) from a patient, who died as a result of the development of acute gastroenteric syndrome against the background of HIV/AIDS and cryptosporidiosis. The final diagnosis was based on the results of complex clinical-anamnestic, laboratory, pathomorphological studies with resultant revealing of signs characteristic of an inflammatory process, which manifested itself by the appearance of the swollen mucous membrane, its exhaustion and sometimes atrophy. In the submucous base of the antral compartment infiltrates with macrophages, neutrophilic and eosinophilic leukocytes were revealed. Its opening contained mucus with the erythrocytes admixture. Summarizing the above facts it should be pointed out that the manifestation of the infectious process with typical clinical-morphological signs of cryptosporidiosis was caused by its course against the background of HIV/AIDS infection.

Key words: appendix, mucous membrane, lymphoid structures, cryptosporidiosis, HIV/AIDS infection, morphology.

Криптоспоридиоз человека (A07.2 криптоспоридиоз, МКХ-10) – малоизученное протозойное заболевание, вызываемое простейшими рода *Cryptosporidium*, паразитирующими в энтероцитах ворсинок слизистых оболочек органов желудочно-кишечного тракта и вызывающими специфический инфекционный процесс, сопровождающийся характерной клинической симптоматикой («водянистая диарея» [1, 2]. Криптоспоридиоз представляет собой природно-очаговый антропооз [3, 4]. Для человека эта инфекция становится опасной в условиях развития существенной по показателям иммунодепрессии и пролонгированной хронизации клинических осложнений, которые способствуют ее ускоренному развитию [5]. Криптоспоридии – чрезвычайно разнообразные и распространенные в природе облигатные протозойные паразиты, поражающие 152 вида млекопитающих (включая человека), более чем 30 видов домашней и дикой птицы, большое количество подвидов рептилий и рыб [2, 6, 7].

Как довольно новая инфекция (отдельные специалисты относят ее к эмерджентным) криптоспоридиоз характеризуется скухими патоморфологическими данными и практически

неизвестен своей летальностью [5, 7]. Однако при благоприятных условиях для возникновения микст-инфекции последствия этой болезни могут оказаться крайне непредвиденными и привести к тяжелым осложнениям и даже инвалидизации [8]. С учетом сказанного выше, изучение морфологических изменений при криптоспоридиозе (прежде всего, в слизистых оболочках органов желудочно-кишечного тракта) является своевременным.

Целью исследования было изучить морфологические изменения в слизистой оболочке аппендикса и его лимфоидных структурах при криптоспоридиозе, протекавшем на фоне ВИЧ/СПИД-инфекции.

Представленная работа является фрагментом текущей научно-исследовательской тематики, выполняемой в лаборатории новых и малоизученных инфекционных заболеваний ГУ «Институт микробиологии и иммунологии имени И.И. Мечникова НАМН Украины», КПКВ 6561040 «Удосконалення методів лабораторної діагностики криптоспоридіозу» («Усовершенствование методов лабораторной диагностики криптоспоридиоза»).

Материал и методы

В качестве материала исследования послужили клинические, патологоанатомические данные, в соответствии с которыми обосновывали окончательный диагноз. В реанимационное отделение профильной инфекционной больницы № NM доставлен ребенок мужского пола в возрасте 1,5 месяцев с признаками острой токсикоинфекции, протекавшей на фоне желудочно-кишечного синдрома (рвота, тошнота, диарея), нарастающей неврологической симптоматикой, гипертермией (температура тела достигала $t=39,8^{\circ}\text{C}$), выраженной астенией. На вторые сутки с момента госпитализации установлен положительный симптом Щеткина-Блюмберга (в связи с чем назначена ex cito консультация детского полостного хирурга). Со слов родственников, отмеченная симптоматика наблюдается несколько дней. Использование ресурсов комплексной клинико-лабораторной диагностики позволило выявить наличие ВИЧ-инфицирования и применить адекватную ситуации схему лечения. Предпринятые мероприятия оказались безуспешными.

Забор биологического материала осуществлялся в условиях прозектуры, за секционным столом. Макромикроскопическое исследование строилось в строгом соответствии со стандартной схемой протокола вскрытия. Исходя из обстоятельств смерти больного, с учетом его диагноза, предшествующего комплекса проведенных клинико-лабораторных проб и предпринятой терапии все дальнейшие танатологические мероприятия и процедуры опирались на существующее законодательство по биомедицинской этике, проводились исключительно в правовом поле с оформлением пакета согласительных документов. С целью объективизации предпринятого исследования и дальнейшей верификации его результатов осторожно изымались взятые в различных сегментах/зонах кусочки (размерами: $0,5 \times 0,5 \times 0,5$ см) исследуемого органа (аппендикс, $n=7$) и предполагаемых органов – мишеней (тонкая ($n=12$), толстая кишка ($n=15$), поджелудочная железа ($n=12$), печень ($n=12$), фрагменты бронхов ($n=9$), мочевыделительной системы ($n=18$)) [9, 10]. Их фиксировали в водном растворе 12% формалина на фосфатно-солевом буфере ($\text{pH}=7,0-7,2$) не менее 3 дней, постфиксировали, обезвоживали, проводя через батарею спиртов возрастающей концентрации от 30° до 96°). Полученный материал заливали в блоки (парафин/

целлоидин), из которых в дальнейшем с помощью санного/ротационного микротомов изготавливали срезы ($10-15$ мкм). Окраска препаратов производилась в зависимости от потребностей исследования и типологии ткани (гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону, Браше, судан III-IV). Гистологический анализ структурных изменений производили с помощью микроскопа ЛОМО, Санкт-Петербург, Российская Федерация ($\times 300$; $\times 600$; $\times 1350$). Мазки из слизи изготавливались не позднее, чем через 4-6 часов после отбора материала [11, 12]. После того как их высушивали на открытом воздухе лабораторного помещения, они фиксировались жидкостью Никифорова, окрашивались карбол-фуксином в соответствии с рецептурой Циль-Нельсена. При обнаружении идентичных изменений прибегали к обобщению результатов [13]. В качестве интактного контроля использовали биологические образцы органов детей ($n=12$), погибших в результате развития синдрома внезапной смерти.

Результаты и обсуждение

В результате исследования было установлено, что строение аппендиксов и их слизистых оболочек у лиц, составлявших интактный контроль, четко соответствовало половым и возрастным показателям анатомо-физиологической нормы. На поперечном срезе органы имели свободный, треугольной формы просвет, лишенный малейших признаков облитерации (характерный для нормы и детского организма признак). Слизистая оболочка снабжена кишечными криптами, покрытыми однослойным призматическим эпителием с небольшим числом бокаловидных клеток. Дно крипт содержало отдельные экзокриноциты с единичными ацидофильными гранулами. Собственная пластинка без четкой границы переходила в подслизистую основу, насыщена многочисленными крупными с тенденцией к слиянию лимфоидные образования. Лимфоидные узелки содержали дифференцированные герминативные центры с признаками активации (светлые). Лимфоциты активно мигрировали в близлежащие зоны собственной пластинки, эпителий червеобразного отростка. Подслизистая основа густо снабжена развитой сетью кровеносных сосудов, в просветах которых регистрировались скопления свободных эритроцитов. Тромбы, стазы, дефекты, периваскулярные кровоизлияния отсутствовали. Мышечная оболочка отростков включала

два слоя (продольный и циркулярный). Наружная стенка органа была представлена серозной выстилкой.

Анализ биологического материала, взятого от больного с криптоспоридиозом, протекавшим на фоне ВИЧ/СПИДа, показал, что *ad osuli* червеобразный отросток заметно увеличен в размерах, воспален, отечен, его просвет принял округлую форму, облитерирован крупными конгломератами слизи, содержащей единичные эритроциты. Орган наполнен водянистой жидкостью с характерным резким неприятным запахом. Отечные, рыхлые кишечные крипты, бокаловидные клетки которых имели выраженные дефекты апикальных отделов, а экзокриноциты содержали большое количество ацидофильных гранул, чередовались с несколько атрофичными структурами. Крипты были тесно расположены по отношению друг к другу, в отдельных сегментах слипались, на поверхности этих участков в слизи и эпителиальных клетках обнаруживались криптоспоридии (окраска по Циль-Нельсену, которую называют признанным специфическим методом микроскопии для криптоспоридий) [6]. Ооциты диагностированных одноклеточных четко контрастировали на фоне конгломератов остаточного эпителия (энтеротелия), отличались округлой/овальной формой, наличием плотной оболочки, характерной красной, малиново-красной окраской. В отдельных наблюдениях отмечали наличие спорозоитов размерами от 4,5 до 5,0-5,6 мкм в диаметре, остаточные тельца. Наряду с ооцитами, слизью, регистрировали эпителий толстого кишечника. Подверженный деструкции эпителий (энтеротелий) претерпевал десквамацию и совместно с погибшими лимфоцитами накапливался в просвете аппендикса, в дальнейшем усугубляя течение заболевания. Дно крипт выстлано многочисленными недифференцированными эпителиоцитами (от 7-8 до 11-15 в поле зрения препарата). Собственная пластинка слизистой местами расслоена, несколько разграничена с отекающей мышечной пластинкой. Продольный мышечный слой органа расположен прерывисто, циркулярный – с признаками незначительного разрыхления волокон. Кровеносные сосуды подслизистой основы извилисты, спавшиеся участки сменяются расширенными. На поперечных срезах препаратов четко дифференцированы эритроцитарные тромбы, в отдалении от которых обнаруживаются мегакариоциты (в виде единичных экземпляров). В отдельных образцах - признаки

дефектов сосудистых стенок (очаги десквамации эндотелиоцитов), периваскулярных кровоизлияний. Возрастание числа эритроцитов, оказавшихся за пределами сосудистого русла, потенцировало макрофагальную активность с фактами эритрофагии. В отдельных срезах обращало внимание наличие признаков экссудативных реакций. Лимфоидные узелки, проксимальные, дистальные муфты лимфоидной ткани аппендикса демонстрировали признаки выраженной гиперплазии (несмотря на основной диагноз). По сравнению с контролем их численность и размеры увеличены в 2-2,5 раза. На фоне этого наблюдалась дезорганизация краевых зон с характерным клеточным расслоением пограничных участков. Как и в случаях поражения кишки, мантийная и маргинальная зоны лимфоидных узелков, муфт слабо очерчены, расплывчаты, с низким хромотофильным контрастом [9]. Их микротопографическая дифференцировка крайне затруднена (в отдельных препаратах – с тенденцией к слиянию). Герминативные центры узелков просветлены, некоторые с признаками клеточного запустевания, что в большей степени рассматривалось как результат определенного рода функционального истощения структуры [1, 3, 4]. В плоскости срезов обнаруживаются лимфо-, плазмоциты, топографически тяготеющие к Т-зонам узелков. Лимфоциты, гранулоциты активно инфильтрировали стенки червеобразного отростка: с одной стороны, проникая в эпителиальную выстилку органа, с другой, – тесно примыкая к серозной оболочке. (Именно этим фактом объясняли появление положительной симптоматики по Щеткину-Блумбергу как клиническое отражение развития воспалительных реакций в слоях стенок аппендикса при коморбидном криптоспориidioзе). Таким образом, развитие криптоспориidioза как маркерной/коморбидной инфекции на фоне выраженного синдрома иммунодефицита (в контексте микст-инфекции) приводит к существенному истощению структурно-функциональных ресурсов сначала целевых органов, а затем организма в целом. В соответствии с описанным сценарием структурные повреждения, свойственные для одной нозологии, накладываются на уже существующие, усиливая и закрепляя их негативный эффект. Отмеченная стратегия неизбежно приводит к развитию декомпенсированных расстройств, объектом для которых становится самое слабое звено в цепи органов-мишеней.

Заклучение

Морфологические изменения аппендикса при криптоспориidioze как маркерной/коморбидной инфекции, развивающейся на фоне ВИЧ/СПИДа, носили генерализованный характер, распространяясь как на структуру слизистой оболочки (ворсины, крипты) и его лимфоидных образований (лимфоидные узелки, муфты), так и на мышечную мембрану, сосудистое русло. Сущность этих изменений состояла в установлении специфических для криптоспориidioza особенностей: выявлении на поверхности слизистой исследуемого органа характерной округлой/овальной формы ооцист, спорозоитов, остаточных телец возбудителя, окрашенных по Циль-Нельсену в красный, малиново-красный цвет. К числу дополнительных факторов – доказательств присутствия инфекционного агента – относили развитие воспалительных реакций (пролиферация лимфоидного компонента, экссудативные проявления), гиперплазию лимфоидных узелков с утратой мантийной и маргинальной зон последних четкой структурной дифференцировки, клеточное истощение.

Литература

1. Шулежко, В. С. Криптоспориidioz: диагностика и интерпретация результатов исследования [Электронный ресурс] / В. С. Шулежко, В. Г. Снисаренко // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 17. – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/issue-22124/>. – Дата доступа: 21.09.2017.
2. Chalmers, R. M. Waterborne outbreaks of cryptosporidiosis / R. M. Chalmers // Ann. Ist. Super Sanità. – 2012. – Vol. 48, N 4. – P. 429–446.
3. A review of the global burden, novel diagnostics, therapeutics, and vaccine targets for cryptosporidium / W. Checkley [et al.] / Lancet Infect. Dis. – 2015 Jan. – Vol. 15,

N 1. – P. 85–94.

4. Tzipori, S. Cryptosporidiosis: biology, pathogenesis and disease / S. Tzipori, H. Ward // Microbes. Infect. – 2002 Aug. – Vol. 4, N 10. – P. 1047–1058.
5. Cryptosporidium Pathogenicity and Virulence / M. Bouzid [et al.] // Clin. Microbiol. Rev. – 2013 Jan. – Vol. 26, N 1. – P. 115–134.
6. DPDx – Laboratory Identification of Public Health Concern. Cryptosporidiosis [Electronic resource] / CDC. Centers for Disease Control and Prevention. – 2015. – Mode of access: <http://cdc.gov/dpdx/cryptosporidiosis/dx.html>. – Date of access: 21.09.2017.
7. Putignani, L. Global Distribution, Public Health and Clinical Impact of the Protozoan Pathogen Cryptosporidium / L. Putignani, D. Menichella // Interdiscip. Perspect. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 2010.
8. Cryptosporidiosis Surveillance – United States, 2011–2012 / J. E. Painter [et al.] // MMWR Suppl. – 2015 May. – Vol. 64, N 3. – P. 1–14.
9. Торьяник, И. И. Морфологические изменения брыжеечных лимфатических узлов и толстой кишки при криптоспориidioze, протекавшем на фоне ВИЧ-инфекции / И. И. Торьяник // Вопросы организации патологоанатомической работы в мирное и военное время : Всерос. конф., посвящ. 75-летию Централ. патологоанатом. лаб. МО РФ ВМедА им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, 21 апр. 2017 г. – СПб., 2017. – С. 144–146.
10. Structural and functional changes of kidney and nephrothelium in cryptosporidiosis and HIV/AIDS infection / S. I. Pokhyl [et al.] // Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine : international research and practice conference, April 28–29, 2017. – Lublin, Republic of Poland, 2017. – P. 91–94.
11. Назаренко, Г. И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г. И. Назаренко, А. А. Кишкун. – 2-е изд., стереотип. – М. : Медицина, 2006. – 541 с.
12. Highly specific detection of Cryptosporidium spp. oocysts in human stool samples by undemanding and inexpensive phase contrast microscopy / R. Ignatius [et al.] // Parasitol. Res. – 2016 Mar. – Vol. 115, N 3. – P. 1229–1234.
13. Клатт, Э. К. Атлас патологии Роббинса и Котрана = Robbins and Cotran Atlas of Pathology : пер. с англ. / Э. К. Клатт. – М. : Логосфера, 2010. – 531 с.

Поступила 29.06.2017 г.

Принята в печать 10.10.2017 г.

References

1. Shulezhko VS, Snisarenko VG. Cryptosporidiosis: diagnostics and interpreting of results of a research [Elektronnyi resurs]. Novosti Meditsiny Farmatsii. 2011;(17). Rezhim dostupa: <http://www.mif-ua.com/archive/issue-22124/>. Data dostupa: 21.09.2017. (In Russ.)
2. Chalmers RM. Waterborne outbreaks of cryptosporidiosis. Ann Ist Super Sanita. 2012;48(4):429–46. doi: 10.4415/ANN_12_04_10.
3. Checkley W, White AC Jr, Jaganath D, Arrowood MJ, Chalmers RM, Chen XM, et al. A review of the global burden, novel diagnostics, therapeutics, and vaccine targets for cryptosporidium. Lancet Infect Dis. 2015 Jan;15(1):85–

94. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70772-8

4. Tzipori S, Ward H. Cryptosporidiosis: biology, pathogenesis and disease. Microbes Infect. 2002 Aug;4(10):1047–58.
5. Bouzid M, Hunter PR, Chalmers RM, Tyler KM. Cryptosporidium Pathogenicity and Virulence. Clin Microbiol Rev. 2013 Jan;26(1):115–34. doi: 10.1128/CMR.00076-12
6. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. DPDx – Laboratory Identification of Public Health Concern. Cryptosporidiosis) [Internet]. 2015 [cited 2015 Sep 21]. Available from: <http://cdc.gov/dpdx/cryptosporidiosis/dx.html>.
7. Putignani L, Menichella D. Global Distribution, Public Health and Clinical Impact of the Protozoan Pathogen

- Cryptosporidium. Interdiscip Perspect Infect Dis. 2010;2010. doi: 10.1155/2010/753512
8. Painter JE, Hlavsa MC, Collier SA, Xiao L, Yoder JS. Cryptosporidiosis Surveillance – United States, 2011-2012. MMWR Suppl. 2015 May;64(3):1-14.
 9. Toryanik II. Morphological changes of mesenteric lymph nodes and large intestine at the cryptosporidiosis proceeding against the background of HIV infection. V: Voprosy organizatsii patologoanatomicheskoi raboty v mirnoe i voennoe vremia: Vseros konf posviashch 75-letiiu Tsentral patologoanatom lab MO RF VMedA im SM Kirova Sankt-Peterburg 21 apr 2017 g. Saint Petersburg, RF; 2017. P. 144-6. (In Russ.)
 10. Pokhyl SI, Toryanik II, Timchenko OM, Chigirinska NA, Kostyria IA. Structural and functional changes of kidney and nephrothelium in cryptosporidiosis and HIV/AIDS infection In: Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine: international research and practice conference, April 28-29, 2017. Lublin, Republic of Poland; 2017. P. 91-4.
 11. Nazarenko GI, Kishkun AA. Clinical assessment of results of laboratory researches. 2-e izd stereotip. Moscow, RF: Meditsina; 2006. 541 p. (In Russ.)
 12. Ignatius R, Klemm T, Zander S, Gahutu JB, Kimmig P, Mockenhaupt FP, et al. Highly specific detection of Cryptosporidium spp. oocysts in human stool samples by undemanding and inexpensive phase contrast microscopy. Parasitol Res. 2016 Mar;115(3):1229-34. doi: 10.1007/s00436-015-4859-3
 13. Klatt EK. Robbins and Cotran Atlas of Pathology: per s angl. Moscow, RF: Logosfera; 2010. 531 p. (In Russ.)

Submitted 29.06.2017

Accepted 10.10.2017

Сведения об авторах:

Торяник И.И. – к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории вирусных инфекций, Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова НАМН Украины;

Похил С.И. – д.м.н., заведующий лабораторией новых и малоизученных инфекционных заболеваний, Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова НАМН Украины;

Тимченко Е.Н. – к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории новых и малоизученных инфекционных заболеваний, Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова НАМН Украины;

Данильченко С.И. – к.м.н., доцент кафедры олимпийского и профессионального спорта, Черноморский национальный университет им. Петра Могилы;

Чигиринская Н.А. – старший научный сотрудник лаборатории новых и малоизученных инфекционных заболеваний, Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова НАМН Украины;

Костыря И.А. – научный сотрудник лаборатории новых и малоизученных инфекционных заболеваний, Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова НАМН Украины.

Information about authors:

Torianik I.I. – Candidate of Medical Sciences, leading research officer of the Laboratory of Viral Infections, I.I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine; associate professor of the Chair of Economics & Management in Family Medicine, Kharkov Medical Academy of Post-Graduate Education; leading research officer of the Central Scientific-Research Laboratory, Kharkov National Medical University;

Pokhyl S.I. – Doctor of Medical Sciences, head of the Laboratory of New and Insufficiently Known Infectious Diseases, I.I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine;

Timchenko Ye.N. – Candidate of Medical Sciences, leading research officer of the Laboratory of New and Insufficiently Known Infectious Diseases, I.I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine;

Danilchenko S.I. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Olympic & Professional Sport, Petro Mohyla Black Sea National University;

Chigirinskaya N.A. – senior research officer of the Laboratory of New and Insufficiently Known Infectious Diseases, I.I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine;

Kostyria I.A. – research officer of the Laboratory of New and Insufficiently Known Infectious Diseases, I.I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Адрес для корреспонденции: Украина, 61038, Харьков, ул. И. Камышева, д. 39, кв. 9. E-mail: kamish_in@ukr.net – Торяник Инна Ивановна.

Correspondence address: Ukraine, 61038, Kharkov, 39 I. Kamyshev str., 9. E-mail: kamish_in@ukr.net - Inna I. Torianik.

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

КИРПИЧЕНКО А.А., ФОМИН Ф.А.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск,
Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №5. – С. 96-104.

PSYCHOLOGICAL PECULIARITIES OF PATIENTS WITH CHOLELITHIASIS AFTER SURGICAL TREATMENT

KIRPICHENKA A.A., FAMIN F.A.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(5):96-104.

Резюме.

Представлены результаты психологического обследования, пациентов на 1-2 сутки после операции по поводу желчнокаменной болезни. Данные получены при клиническом интервью и обследовании с применением набора тестов. Частота выявления клинически значимой ситуационной тревожности составила 76%, у 90% пациентов выявлено повышение уровня личностной тревожности и в 48% случаев отмечено повышение уровня депрессии. У 40% пациентов, страдающих желчнокаменной болезнью, установлена склонность к возникновению внутриличностных конфликтов, а в 46% случаев выявлен высокий уровень амплитуды чувственных реакций. В структуре личностной реакции пациентов с желчнокаменной болезнью в 45,9% случаев определялась повышенная чувствительность ко всем стрессовым факторам, создавая предпосылки для увеличения уровня личностной тревоги в условиях стресса хирургического лечения. В тоже время, по данным разных методик, установлено, что от 36 до 47% пациентов с желчнокаменной болезнью имели гипонозогнозический тип отношения к болезни. При указанном типе реакции в послеоперационном периоде с высокой вероятностью наблюдается низкий комплаенс с несоблюдением режима, диеты, предписаний врача, что снижает эффективность лечения. Пациенты с желчнокаменной болезнью имели характерологические и поведенческие схожести с пациентами с непсихотическими психическими расстройствами и желчнокаменной болезнью в анамнезе. Полученные данные рассматриваются как подтверждение гипотезы о роли психической сферы в развитии желчнокаменной болезни.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, тревога, депрессия, акцентуация личности.

Abstract.

The article deals with the results of psychological examination of the patients with cholelithiasis done on the 1st - 2nd day after the operation. The data were obtained during the clinical interview and the examination with the use of the set of tests. The detection rate of clinically significant situational anxiety was 76%, in 90% of patients an increased level of personal anxiety was revealed. The increased level of depression was noted in 48% of patients. Also 40% of the patients examined demonstrated a tendency to the emergence of intrapersonal conflicts and 46% of patients had a high level of amplitude of sensory responses. In the structure of the personal response of the patients with cholelithiasis in 45,9% of cases an increased sensitivity to all stress factors was determined which created the prerequisites for increasing the level of personal anxiety in the conditions of stress of surgical treatment. At the same time according to the different techniques data it was established that from 36 to 47% of patients with cholelithiasis had the hyponosognostic type of their attitude to the disease. In case of this type of the reaction in the postoperative period with high degree of probability low compliance with non-observance of treatment, dietary regimen and the doctor's directions is noted, which subsequently decreases the effectiveness of treatment. Patients with cholelithiasis had personal and behavioral similarities with those patients who had non-psychotic mental disorders and cholelithiasis in their anamnesis. The data obtained are considered to be the confirmation of the hypothesis about the role of the mental sphere in the development of cholelithiasis.

Key words: cholelithiasis, anxiety, depression, accentuation of personality traits.

Заболеваемость желчнокаменной болезнью варьирует от 3 до 15% среди различных этнических групп населения [1, 2]. Улучшение результатов лечения лиц, страдающих желчнокаменной болезнью, – одна из актуальных проблем медицины.

Психологические особенности пациентов, способствуя изменению психовегетативного статуса, определяют высокий уровень тревожности, ведут к невротизации и рассматриваются как возможный фактор развития функциональных расстройств билиарного тракта, хронического бескаменного холецистита и желчнокаменной болезни [3].

Клинические проявления гастроинтестинальной патологии могут быть обусловлены воздействием психотравмирующих факторов производственного, медицинского и семейно-бытового плана. Так, наиболее частой причиной коморбидного состояния является высокая психоэмоциональная нагрузка на рабочем месте (42%), также значимыми факторами являлись: семейные конфликты (33%), неудовлетворенность материальным положением (21%), потеря близкого человека (4%) [4].

Анализ типов отношения к болезни у пациентов с проблемами гастроэнтерологического характера указывает, что в молодом возрасте у них наиболее часто встречаются смешанные и диффузные типы отношения к болезни [5]. С увеличением возраста увеличивается и доля очерченных психопатологически выраженных синдромов [6]. В то же время установлено, что у пациентов с хроническим холециститом, с высокой частотой встречаются не психотические психические расстройства [7]. Проанализированные данные указывают на наличие взаимосвязи аффективной сферы и течения желчнокаменной болезни. Однако у пациентов с желчнокаменной болезнью в послеоперационном периоде не конкретизированы характеристики психологического реагирования, редки и противоречивы данные о результатах комплексного подхода к лечению. Для улучшения результатов лечения целесообразно дальнейшее изучение проблемы.

Материал и методы

Для анализа психологических особенностей проведено исследование с участием пациентов, оперированных по поводу желчнокаменной болезни на базе УЗ «Витебская городская клиническая больница скорой медицинской помощи».

Объем операции – холецистэктомия. Исследование проведено в соответствии с Хельсинской декларацией «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. Информированное согласие пациента на участие в исследовании содержало сведения согласно Закону «О защите прав и достоинств человека в биомедицинских исследованиях в государствах СНГ» (принят Межпарламентской Ассамблеей СНГ 18.10.2005 №26-10). Пациенты подтверждали согласие в исследовании своей подписью. Критерии включения – диагноз «желчнокаменная болезнь», 1-2 сутки после проведенного оперативного вмешательства. Критерии исключения – отказ пациента от участия в исследовании. В основной группе медианный возраст 51 (39:57) год.

Для дифференциации была набрана группа сравнения I – пациентов с не психотическими психическими расстройствами, проходивших лечение на базе УЗ «Витебский областной клинический центр психиатрии и наркологии». Критерии включения – наличие не психотического психического расстройства, желчнокаменная болезнь, диагностированная в течение последних 5 лет. Критерии исключения – отказ пациента от участия в исследовании. В группе было 19 человек, женщин – 16, мужчин – 3. Возраст от 18 до 65 лет, медианный возраст 52 (41:57) года.

Также для контроля набрана группа сравнения II – клинически здоровых людей. Критерии включения – отсутствие диагностированной желчнокаменной болезни, отсутствие психических расстройств. Критерии исключения – отказ от участия в исследовании. В группе было 20 человек, 16 женщин и 4 мужчин в возрасте от 18 до 65 лет. Медианный возраст 44 (29,5:55) года. Пациенты были включены в исследование методом случайной выборки. Группы между собой по полу и возрасту статистически значимо не отличались ($p > 0,1$).

Для выявления уровня аффективных нарушений применялись тесты «шкала депрессии Гамильтона» и «шкала тревоги Спилбергера-Ханина». Согласно данным валидации метода, 7 баллов и ниже по шкале Гамильтона рассматривается как отсутствие депрессивных расстройств, от 8 до 13 баллов – низкий уровень депрессии, 14-18 баллов – средний уровень, более 19 баллов – высокий уровень депрессии. Значение до 30 баллов по шкале Спилбергера-Ханина указывает на низкий уровень тревожности, значение от 31 до 45 баллов свидетельствует о среднем уровне

тревожности, показатели больше 45 баллов свидетельствовали о высокой степени выраженности тревожных нарушений. Шкала тревоги Спилбергера-Ханина позволяет оценить как ситуационную, так и личностную тревожность [8, 9].

Предпочитаемые стратегии совладания со стрессовыми ситуациями определялись при помощи «копинг-теста Лазаруса», типы отношения к болезни – при помощи методики «Типы отношения к болезни». Для выявления акцентуаций личности использовали опросник Шмишека-Леонгарда, значения которого выше 19 баллов согласно валидации рассматривали как акцентуации по соответствующим шкалам [10].

Статистический анализ выполнен при помощи программы Statistica 10. Количественные данные представлены в виде медианы и квартильного промежутка Me (Q1:Q3). Различия между количественными признаками в различных группах определялась с использованием U-критерия Манна-Уитни, уровень связи между количественными показателями определялся при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми отличия считались при значениях $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Уровень тревожности и депрессии исследованы в основной группе ($n=59$) пациентов с желчнокаменной болезнью на 1-2 сутки после оперативного вмешательства. Уровень ситуационной тревожности составил 34 (30:43) балла. У 14 пациентов (23,7%) выявлен низкий уровень тревожности, у 30 пациентов (50,8%) – средний уровень, у 15 пациентов (25,5%) – высокий уровень ситуационной тревожности. Уровень личностной тревожности составил 45 (38:53) баллов. У 6 пациентов (10,2%) выявлен низкий уровень личностной тревожности, у 23 пациентов (39%) средний уровень, у 30 пациентов (50,8%) высокий уровень личностной тревожности. Уровень депрессии у пациентов с желчнокаменной болезнью после операции составил 7 (4:13) баллов. У 31 пациента (52,5%) депрессивных расстройств не выявлено, у 12 пациентов (20,3%) выявлен низкий уровень по шкале депрессии, у 10 пациентов (17%) – средний уровень и у 6 пациентов (10,2%) – высокий уровень выраженности депрессии.

В группе сравнения I ($n=19$) у пациентов с непсихотическими психическими расстройства-

ми, у которых в течение последних 5 лет была диагностирована желчнокаменная болезнь, уровень ситуационной тревожности составил 48 (33:56) баллов. У 3 пациентов (15,8%) выявлен низкий уровень ситуационной тревожности, у 7 пациентов (36,8%) – средний уровень, у 10 пациентов (47,4%) определен высокий уровень ситуационной тревожности. Медианное значение личностной тревожности составило 51 (37:57) балл. При этом только у 2 пациентов (10,5%) определялся низкий уровень личностной тревожности, у 3 пациентов (15,8%) – средний уровень, у 14 пациентов (73,7%) – высокий уровень личностной тревожности. Уровень депрессии составил 9 (7:14) баллов. У 7 пациентов (36,8%) не выявлено депрессии у 7 пациентов (36,8%) низкий уровень, у 2 пациентов (10,5%) средний уровень и у 3 пациентов (15,8%) высокий уровень по шкале депрессии.

В группе сравнения II ($n=20$) у здоровых лиц показатель ситуационной тревожности составил 23 (22:26) балла. У 18 человек (90%) выявлен низкий уровень ситуационной тревожности, и у 2 человек (10%) случаев определен высокий уровень. Значение личностной тревожности составило 35 (39:38) баллов. У 7 человек (35%) определялся низкий уровень личностной тревожности, у 11 человек (55%) – средний уровень, у 2 человек (10%) – высокий уровень личностной тревожности. Уровень депрессии составил 2,5 (1,5:4,5) балла. У 19 человек (95%) не определено клинически значимого уровня депрессии и только у одного человека выявлен низкий уровень выраженности депрессии.

Таким образом, у пациентов основной группы, которые получали комплекс медицинских услуг согласно утвержденному протоколу оказания помощи при желчнокаменной болезни, после операции выявлена высокая частота аффективных нарушений. Так, в 76,3% случаев наблюдалось повышение уровня ситуационной тревожности, в 89,8% случаев повышение уровня личностной тревожности и в 47,5% случаев отмечено повышение уровня депрессии. По отношению к данным у лиц группы сравнения I, имевших непсихотические психические расстройства, у пациентов с желчнокаменной болезнью на 1-2 сутки после операции отмечены более низкие значения ситуационной тревожности и депрессии ($p \leq 0,05$) при отсутствии статистически значимого различия по показателю личностной тревожности. В основной группе показатели

Таблица 1 – Показатели шкал тревожности по данным шкалы тревоги Спилбергера-Ханина и депрессии по данным шкалы депрессии Гамильтона в группах сравнения

Группы сравнения	Показатели шкал аффективных нарушений		
	Шкала ситуационной тревожности	Шкала личностной тревожности	Шкала депрессии
Основная группа (n=59)	34(30:43)	45(38:53)	7(4:13)
Группа сравнения I (n=19)	48(32:56)*	51(37:57)	9(9:14)*
Группа сравнения II (n=20)	23(22:26)*	35(29:38)*	2,5(1,5:4,5)*

Примечание: * – достоверно по отношению к основной группе при $p < 0,05$ (U критерий Манна-Уитни).

шкал ситуационной и личностной тревожности, депрессии имели более высокие значения, чем в группе лиц здоровых людей (табл. 1). Таким образом, состояние аффективной сферы пациентов с желчнокаменной болезнью характеризовалось более высокими показателями выраженности тревожно-депрессивных нарушений относительно здоровых лиц. В то же время по показателям ситуационной тревожности и депрессии значения были ниже, чем в группе пациентов отделения неврозов, у которых в течение последних 5 лет была диагностирована желчнокаменная болезнь.

Для оценки поведения пациентов, оказавшихся в стрессовой ситуации хирургического лечения, использован «копинг-тест Лазаруса». В основной группе (n=59) пациентов с желчнокаменной болезнью медианные значения стратегий совладания со стрессом составили по шкалам: «Конфронтация» – 56 (39:61) баллов, «Дистанцирование» – 61 (44:72) балл, «Самоконтроль» – 81 (67:81) балл, «Поиск социальной поддержки» – 78 (67:89) баллов, «Принятие ответственности» – 83 (58:92) балла, «Бегство» – 50 (37:62) баллов,

«Планирование» – 78 (54:89) баллов, «Положительная переоценка» – 67 (52:81) баллов.

В группе сравнения I (n=19) значения теста составили: «Конфронтация» – 50 (39:67) баллов, «Дистанцирование» – 67 (50:78) баллов, «Самоконтроль» – 76 (52:86) баллов, «Поиск социальной поддержки» – 78 (61:83) баллов, «Принятие ответственности» – 67 (42:83) баллов, «Бегство» – 50 (42:67) баллов, «Планирование» – 72 (56:89) балла, «Положительная переоценка» – 71 (57:90) балл.

В группе сравнения II (n=20) значения копинг-теста Лазаруса составили: «Конфронтация» – 50 (41,5:56) баллов, «Дистанцирование» – 50 (41,5:64) баллов, «Самоконтроль» – 81 (71:83,5) балл, «Поиск социальной поддержки» – 78 (64:83) баллов, «Принятие ответственности» – 83 (75:92) балла, «Бегство» – 39,5 (27:50) баллов, «Планирование» – 83 (61:86) балла, «Положительная переоценка» – 81 (73,5:88) балл (табл. 2).

У пациентов с желчнокаменной болезнью отмечены достоверно более высокие показатели по шкале копинг-теста Лазаруса, чем в группе сравнения I, пациентов с непсихотическими

Таблица 2 – Стратегии совладания со стрессом у пациентов с желчнокаменной болезнью по данным копинг-теста Лазаруса

Шкалы методики	Группы сравнения		
	Основная группа (n=59)	Группа сравнения I (n=19)	Группа сравнения II (n=20)
Конфронтация	56	50	50
Дистанцирование	61	67	50*
Самоконтроль	81	76	81
Поиск социальной поддержки	78	78	78
Принятие ответственности	83	67*	83
Бегство	50	50	39,5*
Планирование	78	72	83
Положительная переоценка	67	71	81*

Примечание: * – достоверно по отношению к основной группе при $p < 0,05$ (U критерий Манна-Уитни)

психическими расстройствами «Принятие ответственности» ($p < 0,05$). У пациентов с желчнокаменной болезнью отмечены достоверно более высокие показатели, чем в группе сравнения II здоровых людей, по шкалам «Дистанцирование» ($p < 0,05$), «Бегство» ($p < 0,05$) и более низкие показатели по шкале «Положительная переоценка» ($p < 0,05$).

Таким образом, по данным копинг-теста Лазаруса для пациентов с желчнокаменной болезнью отмечено более частое субъективное снижение значимости стрессовой ситуации и степени эмоциональной вовлеченности за счет рационализации, обесценивания, переключения внимания. Также с высокой частотой пациенты с желчнокаменной болезнью прибегали к быстрому снижению уровня напряженности переживаний путем избегания когнитивного проживания стрессовой ситуации, вплоть до полного игнорирования или отрицания наличия проблемы. Являясь элементами гипогнозической реакции, указанные формы реагирования с высокой вероятностью могут приводить к субъективному снижению значения симптомов или предписаний врача, повышая риск развития осложнений. В отличие от пациентов с непсихотическими психическими расстройствами, у пациентов с желчнокаменной болезнью обнаруживался более высокий уровень принятия своей роли в возникновении проблемы и ответственности за ее решение, что можно рассматривать как адаптивную форму реагирования, повышающую критическое отношение к ситуации.

Корреляционный анализ признавался достоверным при значении $p < 0,01$. Выявлена корреляция средней силы между показателями, отражающими личностную тревожность пациентов с желчнокаменной болезнью, и шкалами, определяющими стратегии совладания со стрессом «Дистанцирование» ($r = 0,33$) и «Принятие ответственности» ($r = 0,35$). Между собой обозначенные копинг-стратегии имели положительную корреляционную связь ($r = 0,38$), а одновременное сочетание представленных стратегий совладания со стрессом в качестве предпочитаемого (> 67 баллов) выявлено у 24 пациентов (40,7%). Полученные данные можно рассматривать как склонность части пациентов с желчнокаменной болезнью к личностному конфликту, который заключался в одновременном стремлении признания своей ответственности в стрессовой ситуации и попытке отмежеваться от существования проблемы.

Отношение к собственной болезни анализировали при помощи методики «Типы отношения к болезни». В основной группе пациентов с желчнокаменной болезнью ($n = 45$) адаптивные типы отношения к болезни диагностированы у 36 (80%). В том числе чистый гармоничный тип отношения к болезни выявлен у 4 пациентов (8,9%), у 11 пациентов (24,4%) – эргопатический, у 13 (28,9%) – анозогнозический, смешанный адаптивный – эргопатический-анозогнозический был у 8 пациентов (17,8%). У 9 пациентов (20%) выявлены дезадаптивные типы отношения к болезни. У одного пациента определен чистый сенситивный тип реакции на болезнь, среди смешанных дезадаптивных типов отношения к болезни определялись такие сочетания, как: ипохондрический - неврастенический, тревожный-неврастенический, тревожный-сенситивный, эргопатический-тревожный-сенситивный. У двух пациентов (4,4%) обнаруживалось сочетание эргопатический-сенситивный и еще у двух пациентов (4,4%) определялся диффузный тип реагирования.

В группе сравнения I ($n = 15$) адаптивные типы реагирования выявлены у 5 пациентов (33,3%), при этом чистый гармоничный тип отношения к болезни не был выявлен ни у одного пациента. Дезадаптивные типы отношения к болезни выявлены у 10 пациентов (66,7%).

В группе сравнения II ($n = 16$) у 15 человек (93,7%) выявлены адаптивные типы реагирования, среди которых чистый гармоничный был у 8 человек (50%). В одном случае отмечен диффузный тип реагирования (табл. 3).

Достоверность различий между основной группой и группой сравнения I наблюдалась по шкалам гармоничного, эргопатического и меланхолического типов отношения к болезни ($p < 0,05$), а с группой сравнения II по эргопатическому ($p = 0,07$) и сенситивному ($p < 0,05$) типам отношения к болезни.

У основной части (80%) пациентов с желчнокаменной болезнью на 1-2 сутки после оперативного вмешательства обнаружены адаптивные типы отношения к болезни, что можно рассматривать как склонность к продуктивному ходу выздоровления и восстановления. В то же время доля адаптивных типов отношения к болезни была меньше, чем у здоровых лиц (93,7%, со смещением в сторону преобладания чистого гармоничного типа отношения к болезни). Частота выявления чистого гармоничного типа реагирования у пациентов с желчнокаменной болезнью

Таблица 3 – Медианные значения типов отношения к болезни у пациентов с желчнокаменной болезнью согласно методики «Типы отношения к болезни»

Шкалы методики	Группы сравнения		
	Основная группа (n=45)	Группа сравнения I (n=15)	Группа сравнения II (n=16)
Гармоничный	14	0*	25
Эргопатический	26	15*	16,5
Анозогнозический	15	13,5	12,5
Тревожный	0	3	1,5
Ипохондрический	4	4	4
Неврастнический	4	10	3
Меланхолический	0	4*	2
Апатический	0	0	0
Сенситивный	11	15	7*
Эгоцентрический	5	5	5
Паранойяльный	4	5	5
Дисфорический	0	0	0

Примечание: * – достоверно по отношению к основной группе при $p < 0,05$ (U критерий Манна-Уитни).

ную составила 8,9%, относительно показателей здоровых лиц, для которых эта доля составила 50%. У пациентов с желчнокаменной болезнью преимущественно (48,9%) наблюдался тип реагирования, для которого характерно, в качестве ведущей, тактика «ухода в работу», что характеризовалось стенизацией, переживаниями, связанными с утратой и восстановлением работоспособности вплоть до игнорирования наличия необходимости полного восстановления в пользу скорейшего возобновления работы. Также наблюдалась высокая частота (46,7%) анозогнозической формы отношения к настоящему заболеванию с обесцениванием симптомов и планирование возврата к полноценной жизнедеятельности «как до болезни». Пациенты высказывались, что хотят «забыть операцию как страшный сон» и вернуться к «нормальной жизни». При этом анозогнозический тип отношения к болезни наблюдался в 28,9% случаев у лиц с желчнокаменной болезнью как чистый тип и в 17,8% случаев в сочетании с гармоничным и/или эргопатическим типом отношения к болезни, не встречаясь в сочетании с дезадаптивными типами реагирования. Среди пациентов с желчнокаменной болезнью частота преобладания сенситивного типа отношения к болезни, для которого характерны такие черты, как чрезмерная чувствительность реагирования, страх неполноценности составила 11,1%. Полученные результаты у пациентов с желчнокаменной болезнью можно рассматривать как влияние психологических факторов на напряженность

внутренней картины болезни.

Корреляционный анализ проведен для основной группы пациентов с желчнокаменной болезнью и признавался статистически значимым при $p < 0,01$. Наиболее благоприятные показатели шкал, отражающих аффективные нарушения, выявлены у лиц с гармоничным типом отношения к болезни – r (Депрессия) = -0,55 и анозогнозическим типом отношения к болезни – r (Депрессия) = -0,41, r (Ситуационная тревожность) = -0,41, r (Личностная тревожность) = -0,44. Положительная корреляционная связь показателей аффективных нарушений выявлена у лиц с неврастническим r (Депрессия) = 0,36, меланхолическим r (Депрессия) = 0,41 и r (Ситуационная тревожность) = -0,31 и сенситивным r (Ситуационная тревожность) = 0,33 типами отношения к болезни. Данные корреляционного анализа можно рассматривать как показатель значимого влияния привычного типа отношения к болезни у пациентов с желчнокаменной болезнью на выраженность депрессивного синдрома и реактивного тревожного синдрома, но не личностной тревожности.

Для выявления акцентуаций личности использован опросник Шмишека-Леонгарда. При проведении психометрического обследования пациентов с желчнокаменной болезнью ($n=82$) выборка была скорректирована шкалой лжи, оставив 61 (74,3%) наблюдение как достоверное. У 12 пациентов (19,7%) не обнаружено значений, указывающих на наличие акцентуаций личности. По шкале «Гипертимность» акцентуации лично-

сти выявлены у 22 пациентов (36,1%), медианное значение шкалы составило 18 (15:21) баллов. По шкале «Дистимичность» акцентуация выявлена у одного пациента, медианное значение составило 6 (6:9) баллов; по шкале «Циклотимичность» акцентуации личности выявлены у 8 пациентов (13,1%), медианное значение 12 (9:15) баллов; по шкале «Эмотивность» акцентуации личности выявлены у 28 пациентов (45,9%), медианное значение 18 (15:21) баллов; по шкале «Демонстративность» акцентуации личности выявлены у 10 пациентов (16,4%), медианное значение 14 (12:18) баллов; по шкале «Застревание» акцентуации личности выявлены у 11 пациентов (18%), медианное значение 14 (12:16) баллов; по шкале «Педантичность» акцентуации личности выявлены у 7 пациентов (11,4%), медианное значение 14 (10:16) баллов; по шкале «Тревожность» акцентуация характера выявлена у одного пациента, медианное значение составило 9 (6:15) баллов; по шкале «Возбудимость» акцентуации личности не выявлены, медианное значение составило 12 (9:12) баллов; по шкале «Экзальтированность» акцентуации личности выявлены у 8 пациентов (13,1%), медианное значение составило 18 (12:18) баллов.

В группе сравнения I (n=13 достоверных наблюдений) профили без акцентуации личности выявлены у двух пациентов (15,3%). По шкале «Гипертимность» акцентуации личности выявлены у двух пациентов (15,3%), медианное значение шкалы составило 15 (12:18) баллов; по шкале «Дистимичность» акцентуация выявлена у одного, медианное значение составило 6 (3:9) баллов; по шкале «Циклотимичность» акцентуации личности выявлены у двух (15,3%), медианное значение 12 (9:15) баллов; по шкале «Эмотивность» акцентуации личности выявлены у 4 (30,8%), медианное значение 18 (15:21) баллов; по шкале «Демонстративность» акцентуация выявлена у одного, медианное значение 16 (14:18) баллов; по шкале «Застревание» акцентуации личности выявлены у 4 (30,8%), медианное значение 16 (14:20) баллов; по шкале «Педантичность» акцентуация характера выявлена у одного, медианное значение – 14 (12:16) баллов; по шкале «Тревожность» акцентуация личности выявлена у одного, медианное значение составило 9 (3:15) баллов; по шкале «Возбудимость» акцентуации личности не выявлены, медианное значение составило 9 (9:12) баллов; по шкале «Экзальтированность» акцентуация личности выявлена у одного паци-

ента, медианное значение 18 (12:18) баллов.

В группе сравнения II (n=18 достоверных наблюдений) профили без акцентуации личности выявлены у 8 человек (44,4%). По шкале «Гипертимность» акцентуации личности выявлены у двух человек (11,1%), медианное значение шкалы составило 15 (12:15) баллов; по шкале «Дистимичность» акцентуация личности выявлена у одного, медианное значение составило 9 (3:9) баллов; по шкале «Циклотимичность» акцентуация личности выявлена у одного, медианное значение 12 (12:15) баллов; по шкале «Эмотивность» акцентуации личности выявлены у двух (11%), медианное значение 12 (9:15) баллов; по шкале «Демонстративность» акцентуация личности выявлена у одного, медианное значение 14 (12:14) баллов; по шкале «Застревание» акцентуация личности выявлена у одного, медианное значение 12 (8:16) баллов; по шкале «Педантичность» акцентуация характера выявлена также у одного, медианное значение 12 (8:16) баллов; по шкале «Тревожность» акцентуаций личности не выявлено, медианное значение составило 6 (3:9) баллов; по шкале «Возбудимость» акцентуации личности не выявлены, медианное значение составило 9 (6:12) баллов; по шкале «Экзальтированность» акцентуация личности выявлена у одного человека, медианное значение 12 (9:15) баллов (табл. 4).

Пациенты с желчнокаменной болезнью отличались от группы сравнения I более высокими значениями по шкале «Гипертимность» ($p=0,07$) и низкими значениями по шкале «Застревание» ($p<0,05$). По сравнению со здоровыми лицами статистически значимо выявлены более высокие значения по шкалам «Гипертимность» ($p<0,05$), «Демонстративность» ($p=0,08$), «Эмотивность» ($p<0,05$).

Данные, полученные при обследовании пациентов с желчнокаменной болезнью, можно объяснить наличием высокой чувствительности к возникновению сильных эмоций (и положительных, и отрицательных), сложности их контроля и регуляции поведения в состоянии аффективной напряженности. Эмоциональный фон пациентов, страдающих желчнокаменной болезнью, является значимым компонентом, ухудшающим субъективное восприятие в состоянии стресса, обусловленного ситуацией, связанной с хирургическим лечением. У значимой доли пациентов (36,1%) выявлена акцентуация личности по гипертичному типу. Для этого типа акцентуации характерен

Таблица 4 – Медианные значения шкал акцентуаций личности у пациентов с желчнокаменной болезнью по данным опросника Шмишека-Леонгарда

Шкалы опросника	Группы сравнения		
	Основная группа (n=61)	Группа сравнения I (n=13)	Группа сравнения II (n=18)
Гипертимность	18(15:21)	15(12:18)	15 (12:15)*
Дистимичность	6 (6:9)	6 (3:9)	9 (3:9)
Циклотимичность	12 (9:15)	12 (9:15)	12 (12:15)
Эмотивность	18 (15:21)	18 (15:21)	12 (9:15)*
Демонстративность	14 (12:18)	16 (14:18)	14 (12:14)*
Застывание	14 (12:16)	16 (14:20)*	12 (8:16)
Педантичность	14 (10:16)	14 (12:16)	12 (8:16)
Тревожность	9 (6:15)	9 (3:15)	6 (3:9)
Возбудимость	12 (9:12)	9 (9:12)	9 (6:12)
Экзальтированность	18 (12:18)	18 (12:18)	12 (9:15)

Примечание: * – достоверно по отношению к основной группе при $p < 0,05$ (U критерий Манна-Уитни).

повышенный жизненный тонус, высокий уровень самооценки, большое внимание на удачах и успехе с пренебрежением к возможным трудностям; с другой стороны, данная акцентуация предполагает гипонозогнозическую реакцию к болезням.

У пациентов с непсихотическими психическими расстройствами и желчнокаменной болезнью в анамнезе выявлено сильное влияние эмоциональных колебаний на все сферы жизни. В то же время присоединение таких личностных акцентуированных черт, как застревание аффекта и невозможность переключения эмоциональной реакции способствует возникновению невротических переживаний. Полученные данные подтверждают гипотезу о психогенном влиянии структуры личности на развитие желчнокаменной болезни.

Заключение

1. После операции по поводу желчнокаменной болезни у пациентов выявлена достоверно более высокая по отношению к здоровым людям частота клинически значимых аффективных нарушений. Уровень ситуационной тревожности повышен в 76,3% случаев, в 89,8% случаев повышен уровень личностной тревожности и в 47,5% случаев отмечено повышение уровня депрессивного синдрома.

2. У пациентов с желчнокаменной болезнью в 40,7% случаев выявлена склонность к возникновению внутриличностных конфликтов, повышающих уровень личностной тревожности.

3. Гипонозогнозическая реакция как доминирующий тип отношения к болезни можно

выделить по разным тестам у 36-47% пациентов с желчнокаменной болезнью. У пациентов с недооценкой серьезности заболевания обнаруживаются наименьшие показатели шкал, отражающих аффективные нарушения.

4. В структуре личностной реакции пациентов с желчнокаменной болезнью в 45,9% случаев определяется повышенная чувствительность реакции ко всем стрессовым факторам, создавая предпосылки для повышения уровня личностной тревоги в условиях стресса хирургического лечения.

5. Пациенты с желчнокаменной болезнью имеют характерологические и поведенческие схожести пациентами, имеющими непсихотические психические расстройства и желчнокаменную болезнь в анамнезе.

Литература

1. Stinton, L. M. Epidemiology of gall bladder disease: cholelithiasis and cancer / L. M. Stinton, E. A. Shaffer // Gut. Liver. – 2012 Apr. – Vol. 6, N 2. – P. 172–187.
2. Prevalence and epidemiological pattern of gallstones in urban residents in China / Q. Zeng [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2012 Dec. – Vol. 24, N 12. – P. 1459–1460.
3. Индексы регуляторных систем вегетативной нервной системы у пациентов с желчнокаменной болезнью до и после холецистэктомии / Л. А. Ласточкина [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – Т. 17, № 5, S30. – С. 107.
4. Карташова, И. Г. Психосоматические соотношения при гастроинтестинальных заболеваниях в практике / И. Г. Карташова // Бюл. сибир. медицины. – 2008. – № 3. – С. 43–50.
5. Ахмадуллина, Г. Х. Диагностика психовегетативного состояния у лиц молодого возраста с гастродуоденитом

и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / Г. Х. Ахмадулина // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. – 2002. – № 1. – С. 114.

6. Бордин, Д. С. Жалобы как отражение психического статуса больных при рецидиве язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Д. С. Бордин, Е. С. Мазур, Г. С. Беляева // Терапевт. арх. – 2000. – Т. 72, № 2. – С. 15–16.
7. Ряскин, В. И. Особенности психологического статуса больных хроническим холециститом / В. И. Ряскин, А. В. Будневский // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2001. – Т. 11, № 5, прил. 15.

– С. 97.

8. Hamilton, M. A rating scale for depression / M. Hamilton // J. Neural. Neurosurg. Psychiatry. – 1960 Feb. – Vol. 23. – P. 56–62.
9. Практикум по психологии состояний : учеб. пособие / под ред. проф. О. А. Прохорова. – СПб. : Речь, 2004. – 480 с.
10. Батаршев, А. В. Диагностика черт личности и акцентуаций : учеб. пособие / А. В. Батаршев. – М. : Психотерапия, 2006. – 288 с.

Поступила 05.09.2017 г.

Принята в печать 10.10.2017 г.

References

1. Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of gall bladder disease: cholelithiasis and cancer. Gut Liver. 2012 Apr;6(2):172-87. doi: 10.5009/gnl.2012.6.2.172
2. Zeng Q, He Y, Qiang DC, Wu LX. Prevalence and epidemiological pattern of gallstones in urban residents in China. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2012 Dec;24(12):1459-60. doi: 10.1097/MEG.0b013e3283583d13
3. Lastochkina LA, Plotnikova EYu, Beloborodova EI, Didkovskaya NI. The indexes of the regulatory systems of the autonomic nervous system in patients with cholelithiasis before and after cholecystectomy. Ros Zhurn Gastroenterologii Hepatologii Koloproktologii. 2007;17(5 S30):107. (In Russ.)
4. Kartashova IG. Psychosomatic ratios at gastrointestinal diseases in practice. Biul Sibir Meditsiny. 2008;(3):43-50. (In Russ.)
5. Akhmadullina GK. Diagnostics of a psychovegetative

state at persons of young age with gastroduodenity and a peptic ulcer of a duodenum. Eksperim Klin Gastroenterol. 2002;(1):114. (In Russ.)

6. Bordin DS, Mazur ES, Belyaeva GS. Complaints as reflection of the mental status of patients at a recurrence of a peptic ulcer of a duodenum. Terapevt Arkh. 2000;72(2):15-6. (In Russ.)
7. Ryaskin VI, Budnevskiy AV. Features of the psychological status of patients with a chronic cholecystitis. Ros Zhurn Gastroenterologii Hepatologii Koloproktologii. 2001;11(5 pril 15):97. (In Russ.)
8. Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1960 Feb;23:56-62.
9. Prokhorov OA, red. Workshop on the psychology of states: ucheb posobie. Saint Petersburg, RF: Rech'; 2004. 480 p. (In Russ.)
10. Batarshhev AV. Diagnosis of personality traits and accentuations. Moscow, RF: Psikhoterapiia; 2006. 288 p.

Submitted 05.09.2017

Accepted 10.10.2017

Сведения об авторах:

Кирпиченко А.А. – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
Фомин Ф.А. – аспирант кафедры психиатрии и наркологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Kirpichenko A.A. – Doctor of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Psychiatry & Narcology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Famin F.A. – postgraduate of the Chair of Psychiatry & Narcology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра психиатрии и наркологии. E-mail: Fredya@mail.ru – Фомин Федор Анатольевич.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Psychiatry & Narcology. E-mail: Fredya@mail.ru – Fiodar A. Famin.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТОЯННЫМ ПРИКУСОМ

РУБНИКОВИЧ С.П., КОРХОВА Н.В., ТИМЧУК Я.И.

Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №5. – С. 105-111.

THE COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF ANTHROPOMETRIC DIAGNOSTIC METHODS IN PATIENTS WITH PERMANENT OCCLUSION

RUBNIKOVICH S.P., KORKHOVA N.V., TIMCHUK Y.I.

Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(5):105-111.

Резюме.

Антропометрические исследования входят в комплекс обязательных диагностических мероприятий при обследовании пациентов с зубочелюстно-лицевыми аномалиями. Для постановки ортодонтического диагноза и дальнейшего планирования лечения необходимо тщательное исследование зубочелюстной системы пациента, неотъемлемым компонентом которого является анализ гипсовых моделей зубных рядов.

Цель исследования – обоснование выбора методов антропометрического исследования у пациентов с постоянным прикусом.

В статье представлены результаты изучения антропометрических методов диагностики у пациентов с постоянным прикусом. Установлена актуальность метода Н. Нансе в 43,8% случаев, что недостаточно для рекомендации данной методики к использованию на практике для оценки общей длины зубного ряда и диагностики наличия либо дефицита места для зубов в зубной дуге в период постоянного прикуса.

Применение методики А. Lundstrom является обоснованным для практического применения с целью проведения как детального сегментного анализа зубных рядов, так и диагностики наличия либо дефицита места для зубов в зубной дуге в период постоянного прикуса. Данный метод подтвердил свою актуальность у 90,1% обследованных с нейтральным прикусом и может быть рекомендован в качестве альтернативы методу Н. Нансе.

Информативность методики Г. Коркхауса подтвердилась у 89,1% обследованных. Для анализа и оценки результатов измерений целесообразно использовать доверительные интервалы индексов Г. Коркхауса в модификации В.А. Щербакова. Анализ горизонтальных параметров зубных дуг, измеренных по методике А. Pont, показал, что значения антропометрических нормативов ширины зубных рядов в зависимости от суммы мезиодистальных размеров четырех верхних резцов, рассчитанные Н. Линдер и Г. Харш, неактуальны (подтвердились в 57,8% случаев) для использования их с целью оценки ширины зубных дуг.

Ключевые слова: антропометрические методы, постоянный прикус, изучение диагностических моделей.

Abstract.

Anthropometric studies are included in the complex of mandatory diagnostic procedures conducted during the examination of patients with dentoalveolar and facial anomalies. Comprehensive analysis of the dentoalveolar system including the evaluation of dentition plaster models as an essential part of assessment is required during orthodontic diagnosing and subsequent treatment planning.

The aim of the study was the substantiation of anthropometric investigation methods choice in patients with permanent occlusion.

The results of anthropometric diagnostic methods study in patients with permanent occlusion are presented in this article. The relevance of the H. Nance's method was determined in 43,8% of cases that is insufficient to be recommended for the

application to practice for the total dentition length measuring and diagnosis of the presence or lack of space for teeth in the dental arch during the permanent dentition period.

The A. Lundstrom's method usage is reasonable for practical application in order to conduct both the detailed segmentation analysis of the dentition and the evaluation of the presence or lack of space for teeth in the dental arch during the permanent dentition period. This method confirmed its relevance in 90,1% of patients with neutral occlusion and can be recommended as an alternative to the H. Nance's method.

The G. Korkhaus technique informativeness was confirmed in 89,1% of patients. It is advisable to use the confidence intervals of G. Korkhaus indices in the V. A. Shcherbakov's modification for the analysis and evaluation of measurement results. The analysis of horizontal dental arch parameters measured by the A. Pont's method has shown that the values of anthropometric standards of the dentition width depending on the sum of mesiodistal sizes of four upper incisors, designed by H. Linder and G. Harth, are irrelevant (they were confirmed in 57,8% of cases) for their usage in evaluating the dental arch width.

Key words: anthropometric methods, permanent occlusion, diagnostic models study.

Антропометрические исследования входят в комплекс обязательных диагностических мероприятий при обследовании пациентов с зубочелюстно-лицевыми аномалиями и деформациями. В настоящее время большое внимание уделяется выявлению связи антропометрических характеристик человека с патологией прикуса [1, 2]. При этом для постановки ортодонтического диагноза и дальнейшего планирования лечения необходимо тщательное исследование зубочелюстной системы пациента, неотъемлемым компонентом которого является анализ гипсовых моделей зубных рядов [3, 4].

Диагностика зубочелюстных аномалий в период сформированного постоянного прикуса требует изучения диагностических моделей челюстей. При этом наиболее часто исследуются следующие параметры: соответствие общей длины зубных рядов размерам зубов их составляющих (методики Н. Nance и А. Lundstrom), длина переднего отрезка зубных дуг (методика G. Korkhaus), ширина зубных рядов (методика А. Pont) [4, 5].

Методики Н. Nance и А. Lundstrom являются индивидуальными методами изучения диагностических моделей, которые позволяют анализировать измеренные параметры с учетом особенностей строения зубочелюстной системы пациента. В основу методик G. Korkhaus и А. Pont положено сравнение измеренных параметров зубных рядов со значениями их антропометрических норм, представляющих собой среднестатистические значения изучаемых параметров [2, 6]. Данные методики основываются на обследовании зубочелюстной системы жителей определенных регионов без ортодонтической патологии с учетом возраста, пола [4, 7, 8].

Цель исследования – обоснование выбора методов антропометрического исследования у пациентов с постоянным прикусом.

Материал и методы

Для обоснования выбора методов антропометрического исследования у пациентов с постоянным прикусом изучали методики Н. Nance, А. Lundstrom, G. Korkhaus и А. Pont. Нами были изучены диагностические модели зубных рядов 32 подростков и взрослых в возрасте 15-22 лет без ортодонтической патологии. Полученные данные обработаны статистически.

Поскольку методика сегментного анализа зубных дуг А. Lundstrom малоизвестна врачам-ортодонтам в нашей стране, описываем ее подробно. Зубная дуга делится на 6 сегментов: S1, S2, S3, S4, S5, S6 (рис. 1). Сегменты S1 и S6 включают в себя первый моляр и второй премоляр. Сегменты S2 и S5 включают в себя первый премоляр и клык. Сегменты S3 и S4 включают в себя центральный и латеральный резцы.

Далее проводится измерение мезиодистальных размеров 12 постоянных зубов на верхней челюсти и 12 постоянных зубов на нижней челюсти. Измеряются центральные и латеральные резцы, клыки, первые и вторые премоляры, первые моляры. Затем последовательно подсчитывают сумму мезиодистальных размеров двух зубов, образующих соответствующие сегменты S1, S2, S3, S4, S5, S6. Полученные значения указывают на потребность места для двух зубов в каждом сегменте. Далее между контактными точками на апроксимальных поверхностях зубов, ограничивающих сегмент, проводится измерение величины каждого сегмента. Полученные дан-

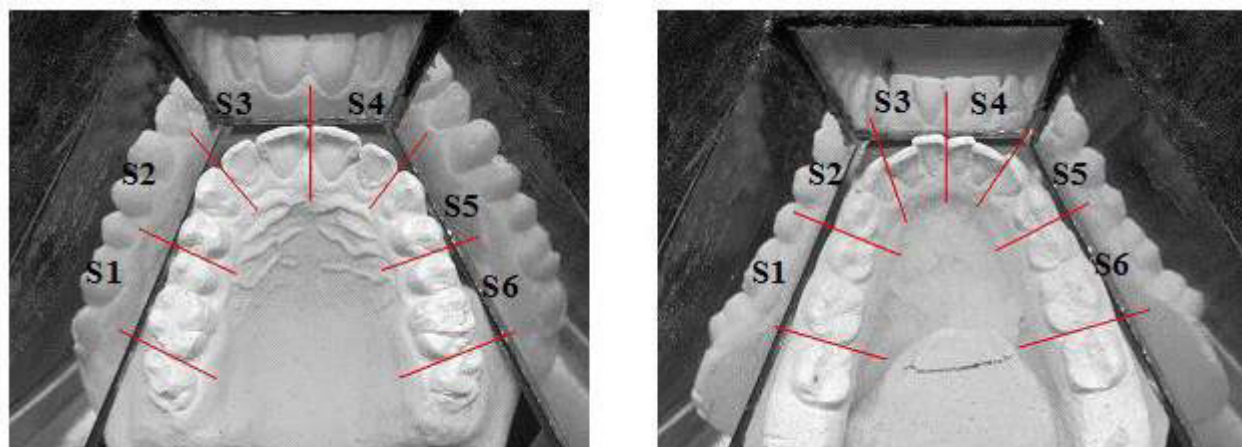


Рисунок 1 – Деление зубных рядов на сегменты (методика А. Lundstrom).

ные указывают на наличие места для двух зубов в каждом сегменте. Теперь представляется возможным определить разницу между наличием места и его потребностью для двух зубов в каждом сегменте.

Сумма мезиодистальных размеров зубов, входящих в сегмент, должна быть равна величине данного сегмента. Соответственно, сумма мезиодистальных размеров 12 зубов должна быть эквивалентна суммарной величине всех шести сегментов изучаемой зубной дуги.

Результаты и обсуждение

Изучение диагностических моделей по методике Н. Nance показало, что длина зубной дуги верхней челюсти у всех обследованных, то есть в 100% случаев, превышала значение суммы мезиодистальных размеров 12 зубов. Вместе с тем, в результате стоматологического осмотра нами не было выявлено клинических признаков удлинения зубной дуги верхней челюсти. Анализ вышеуказанных характеристик зубной дуги нижней челюсти позволил установить, что только в 43,8% случаев суммарная длина зубного ряда соответствовала сумме мезиодистальных размеров 12 зубов.

Полученные результаты указывают на существование погрешности, возникающей при измерении величины зубного ряда, так как применяемая для этих целей лигатурная проволока не гарантирует точность производимых измерений, что свидетельствует о несовершенстве метода анализа диагностических моделей по Н. Nance.

При анализе размеров зубных рядов по методике А. Lundstrom установлено, что у под-

ростков и взрослых в возрасте 15-22 лет с нейтральным прикусом в 91,2% случаев для верхней челюсти и в 87% случаев для нижней челюсти величины каждого из шести сегментов соответствовали сумме мезиодистальных размеров зубов их составляющих. В 100% случаев у обследованных с нейтральным прикусом суммарная длина сегментов верхнего и нижнего зубных рядов соответствовала сумме мезиодистальных размеров 12 зубов соответствующего зубного ряда. Результаты измерений по методике А. Lundstrom представлены в таблице 1.

Основной недостаток методик А. Pont и G. Korkhaus заключается в соответствии определенной суммы мезиодистальных размеров четырех верхних резцов единственной среднестатистической величины ширины зубной дуги в области первых премоляров и первых моляров, а также длины переднего отрезка зубных дуг верхней и нижней челюстей. Следовательно, даже при незначительных отклонениях индивидуальных размеров от канонических представляется трудной задачей определить, является ли этот параметр уменьшенным или, напротив, увеличенным.

Следует принимать во внимание и то, что среднестатистические параметры зубных дуг были получены в результате изучения выборочной, а не генеральной совокупности, поэтому могут быть неточны, что снижает диагностическую ценность методик. В.А. Щербаков с соавторами предлагают рассчитывать 95,5% доверительные интервалы, в пределах которых находятся истинные величины ширины зубных дуг и длины переднего отрезка зубных рядов, при этом ошибка средней арифметической составит $\pm 4\%$ [6]. Таким образом были рассчитаны соответствующие

Таблица 1 – Результаты сегментного анализа зубных дуг по методике А. Lundstrom

Название сегмента (зубы его составляющие)	Верхняя челюсть		Нижняя челюсть	
	Величина сегмента (M±m, мм)	Σ ширины коронок зубов, составляющих сегмент (M±m, мм)	Величина сегмента (M±m, мм)	Σ ширины коронок зубов, составляющих сегмент (M±m, мм)
S1 (16,15; 36,35)	17,14 ± 0,09	17,23 ± 0,06	18,40 ± 0,08	17,91 ± 0,07
S2 (14,13; 34,33)	15,46 ± 0,08	14,80 ± 0,07	14,04 ± 0,08	13,88 ± 0,06
S3 (12,11; 32,31)	15,57 ± 0,07	15,24 ± 0,08	11,00 ± 0,08	11,28 ± 0,07
S4 (21,22; 41,42)	15,63 ± 0,08	15,28 ± 0,08	11,04 ± 0,05	11,26 ± 0,07
S5 (23,24; 43,44)	15,44 ± 0,08	14,72 ± 0,07	14,09 ± 0,10	13,77 ± 0,06
S6 (25,26; 45,46)	17,12 ± 0,08	17,16 ± 0,08	18,42 ± 0,09	17,90 ± 0,07
Σ (S1 – S6)	96,36 ± 0,30	94,43 ± 0,30	86,95 ± 0,35	86,00 ± 0,35

определенной сумме мезиодистальных коронок четырех верхних резцов параметры зубных рядов верхней и нижней челюстей. Аналогичным образом нами были установлены доверительные интервалы значений индекса Linder-Harth (табл. 2).

Изучение диагностических моделей зубных рядов у подростков и взрослых в возрасте 15-22 лет с нейтральным прикусом, проведенное по методике G. Korkhaus, позволило установить, что у 28 обследованных (87,5% случаев) величина переднего отрезка верхней челюсти и у 29 человек (90,6% случаев) величина переднего отрезка нижней челюсти соответствовали сумме мезиодистальных размеров четырех верхних резцов. При этом в 100% случаев длина переднего отрезка как верхнего, так и нижнего зубных рядов находилась в пределах доверительных интервалов индексов G. Korkhaus, высчитанных В.А. Щербаковым. Результаты изучения ширины зубных дуг по методике А. Pont сравнивались с антропометрическими характеристиками по Н. Linder и G. Harth, а также с доверительными интервалами индексов Linder-Harth в модификации В.А. Щербакова.

Сравнение полученных нами результатов измерения длины переднего отрезка зубного ряда верхней и нижней челюстей представлены в таблице 3.

В 65,6% случаев у подростков и взрослых в возрасте 15-22 лет с нейтральным прикусом выявлено соответствие ширины зубного ряда верхней челюсти в области первых премоляров значе-

ниям данной характеристики в работах Н. Linder и G. Harth. Соответствие ширины зубного ряда нижней челюсти в области первых премоляров было установлено в 59,4% случаев.

В результате обследования людей в возрасте 15-22 лет с нейтральным прикусом и последующего анализа горизонтальных параметров зубных рядов в области первых моляров было установлено, что в 46,9% случаев значения ширины зубного ряда верхней челюсти соответствовали антропометрическим нормам этого параметра по Linder-Harth. Соответствие ширины зубной дуги нижней челюсти в области первых постоянных моляров наблюдалось в 59,4% случаев.

Анализ полученных данных позволил выявить, что в 93,8% случаев значения ширины зубных рядов верхней и нижней челюстей в области первых премоляров и первых моляров находятся в пределах 95,5% доверительного интервала индексов Linder-Harth, рассчитанных нами в соответствии с рекомендациями В.А. Щербакова.

Значения ширины зубного ряда между диагностическими точками А. Pont на первых премолярах и первых молярах верхней и нижней челюстей и их сравнение со среднестатистическими данными нормы представлены в таблице 4.

Заключение

1. Низкие значения коэффициента акту-

Таблица 2 – Доверительные интервалы значений индексов Linder–Harth

Сумма мезиодистальных размеров 4 верхних резцов (мм)	Расстояние от 1.1,2.1 до		Расстояния между первыми премолярами	Расстояния между первыми молярами
	1.4,2.4	3.4,4.4		
27,0	15,36-16,64	13,36-14,64	30,53 – 33,07	39,84 – 43,16
27,5	15,65-16,85	13,65-14,85	31,01 – 34,19	40,61 – 43,99
28,0	15,84-17,16	13,84-15,16	31,58 – 34,22	41,38 – 44,82
28,5	16,13-17,47	14,13-15,47	32,16 – 34,84	42,05 – 45,55
29,0	16,32-17,68	14,32-15,68	32,74 – 35,46	42,82 – 46,38
29,5	16,61-17,95	14,61-15,95	33,31 – 36,09	43,58 – 47,22
30,0	16,80-18,20	14,80-16,20	34,06 – 36,92	44,35 – 48,05
30,5	17,09-18,51	15,09-16,51	34,56 – 37,44	45,02 – 48,78
31,0	15,36-18,64	13,36-16,64	35,04 – 37,96	45,79 – 49,61
31,5	17,57-19,03	15,57-17,03	35,54 – 38,46	46,56 – 50,44
32,0	17,75-19,25	15,75-17,25	36,10 – 39,10	47,23 – 51,17
32,5	18,05-19,57	16,05-17,57	36,67 – 39,73	48,0 – 52,0
33,0	18,24-19,76	16,24-17,76	37,25 – 40,35	48,77 – 52,83
33,5	18,53-20,07	16,53-18,07	37,82 – 40,98	49,34 – 53,46
34,0	18,72-20,28	16,72-18,28	38,40 – 41,60	50,21 – 54,39
34,5	19,01-20,59	17,01-18,59	38,98 – 42,22	50,98 – 55,22
35,0	19,20-20,80	17,20-18,80	39,55 – 42,85	51,65 – 55,95
35,5	19,68-21,32	17,68-19,32	40,13 – 43,47	52,42 – 56,78
36,0	20,16-21,84	18,16-19,84	40,70 – 44,10	53,18 – 57,62
36,5	20,64-22,36	18,64-20,36	41,26 – 44,72	53,95 – 58,45
37,0	21,12-22,88	19,12-20,88	41,76 – 45,24	54,74 – 59,26
37,5	21,60-23,40	19,60-21,40	42,24 – 45,76	55,39 – 60,01
38,0	22,08-23,92	20,08-21,92	42,91 – 46,49	56,16 – 60,84
39,0	23,04-24,96	21,04-22,96	44,16 – 47,84	57,60 – 62,40
39,5	23,52-25,48	21,52-23,48	44,64 – 48,36	58,37 – 63,23
40,0	24,00-26,00	22,00-24,00	45,14 – 48,86	59,04 – 63,96

Таблица 3 – Результаты изучения длины переднего отрезка зубных дуг по методике G. Korkhaus

Челюсть	Длина переднего отрезка (M±m, мм)	Норма по G. Korkhaus (мм)	Норма по В.А. Щербакову (мм)
Верхняя	18,03±0,14	17,8	17,09-18,51
Нижняя	15,12±0,12	15,8	15,09-16,51

Таблица 4 – Ширина зубных рядов верхней и нижней челюстей у обследованных с нейтральной окклюзией

Параметры	Верхняя челюсть	Нижняя челюсть	Норма (мм)	
			По Linder-Harth	Доверительные интервалы Linder-Harth
Расстояние между точками А.Pont на первых премолярах	35,94±0,18	35,81±0,19	36,0	34,56-37,44
Расстояние между точками А.Pont на первых молярах	46,22±0,19	46,82±0,21	46,9	45,02-48,74

альности методики Н. Nance не позволяют рекомендовать данный метод антропометрического анализа диагностических моделей челюстей к регулярному практическому использованию для изучения общей длины зубной дуги и диагностики избытка или дефицита места в зубном ряду в период сформированного постоянного прикуса.

2. Метод анализа диагностических моделей челюстей, предложенный А. Lundstrom, подтвердил свою информативность в 90,1% случаев обследования пациентов с нейтральной окклюзией, поэтому является обоснованным при проведении детального сегментного изучения зубных дуг, а также при определении избытка или дефицита места в зубном ряду в период сформированного постоянного прикуса. Данная методика может быть рекомендована для практического применения в ортодонтии в качестве альтернативы методу Н. Nance.

3. Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о высокой информативности методики G. Korkhaus, подтвержденной в 89,1% случаев при изучении длины переднего отрезка зубных рядов верхней и нижней челюстей в зависимости от суммы мезиодистальных размеров коронок четырех верхних резцов в период сформированного постоянного прикуса. При этом для оценки результатов полученных значений целесообразно применять доверительные интервалы данного индекса, рассчитанные В.А. Щербаковым.

4. Анализ трансверсальных размеров зубных рядов верхней и нижней челюстей, измеренных по методу А. Pont, показал, что значения среднестатистических антропометрических нормативов ширины верхней и нижней зубных дуг,

рассчитанные Н. Linder и G. Harth, утратили свою актуальность и не могут быть рекомендованы для оценки данных параметров.

Поэтому для интерпретации результатов изменения ширины зубных рядов верхней и нижней челюстей в области первых премоляров и первых моляров наиболее целесообразно использовать доверительные интервалы индексов Linder-Harth.

Литература

1. Laser speckle technology in stomatology. Diagnostics of stresses and strains of hard biotissues and orthodontic and orthopedic structures / Y. L. Denisova [et al.] // J. Eng. Phys. Thermophys. – 2013 Jul. – Vol. 86, N 4. – P. 940–951.
2. Рубникович, С. П. Прогноз и лечение пациентов с дисфункцией височно-нижнечелюстных суставов / С. П. Рубникович, И. Н. Барадина, Ю. Л. Денисова // Воен. медицина. – 2015. – № 1. – С. 47–52.
3. Антропометрические и графические методы в диагностике зубочелюстных аномалий : учеб.-метод. разраб. / Мин. гос. мед. ин-т ; авт.-сост. Т. Н. Терехова [и др.]. – Минск, 1998. – 36 с.
4. Руководство по ортодонтии / З. М. Акодис [и др.]. – М. : Медицина, 1999. – 800 с.
5. Денисова, Ю. Л. Современные вопросы эстетической стоматологии / Ю. Л. Денисова // Стоматолог. Минск. – 2014. – № 2. – С. 39–45.
6. Щербаков, В. А. Модификация методов антропометрических исследований зубных рядов Пона, Коркхауза и их практическое применение : метод. рекомендации / В. А. Щербаков, В. В. Герда, Э. В. Щербаков. – Волгоград, 2000. – 7 с.
7. Нетцель, Ф. Практическое руководство по ортодонтической диагностике (Анализ и таблицы для использования в практике) / Ф. Нетцель, К. Шульц. – Львов, 2006. – 176 с.
8. Минцер, О. П. Методы обработки медицинской информации / О. П. Минцер, Б. Н. Угаров, В. В. Власов. – Киев : Вища школа, 1991. – 271 с.

Поступила 10.08.2017 г.

Принята в печать 10.10.2017 г.

References

1. Denisova YL, Bazylev NB, Rubnicovich SP, Fomin NA. Laser speckle technology in stomatology. Diagnostics of stresses and strains of hard biotissues and orthodontic and orthopedic structures. J Eng Phys Thermophys. 2013 Jul;86(4):940-51.
2. Rubnikovich SP, Baradina IN, Denisova YuL. The forecast and treatment of patients with dysfunction of temporal and mandibular joints. Voen Meditsina. 2015;(1):47-52. (In Russ.)
3. Min Gos Med In-t; Terekhova TN, i dr. Anthropometric and graphic methods in diagnostics of dentoalveolar anomalies: ucheb-metod razrab. Minsk, RB; 1998. 36 p. (In Russ.)
4. Akodis ZM, Anzherkushyan GA, Arsenina OI, Bychkova VM, Vares EYa, Vinogradova TF, i dr. Guide to an orthodontia. Moscow, RF: Meditsina; 1999. 800 p. (In Russ.)

5. Denisova YuL. Modern questions of an esthetic odontology. Stomatolog Minsk. 2014;(2):39-45. (In Russ.)
6. Shcherbakov VA, Gerda VV, Shcherbakov EV. Modification of methods of anthropometric researches of dentitions of Pon, Korkhauz and their practical use: metod rekomendatsii. Volgograd, RF; 2000. 7 p. (In Russ.)
7. Nettsel' F, Shul'tts K. Practical guidance on orthodontic diagnostics (The analysis and tables for use in practice). Lviv, Ukraine; 2006. 176 p. (In Russ.)
8. Mintser OP, Ugarov BN, Vlasov VV. Methods of processing of medical information. Kiev, Ukraine: Vishcha shkola; 1991. 271 p. (In Russ.)

Submitted 10.08.2017

Accepted 10.10.2017

Сведения об авторах:

Рубникович С.П. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ортопедической стоматологии и ортодонтии с курсом детской стоматологии, Белорусская медицинская академия последипломного образования;
Корхова Н.В. – к.м.н., доцент кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии с курсом детской стоматологии, Белорусская медицинская академия последипломного образования;
Тимчук Я.И. – к.м.н., доцент кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии с курсом детской стоматологии, Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Information about authors:

Rubnikovich S.P. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Prosthetic Dentistry & Orthodontics with the course of Pediatric Dentistry, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education;
Korkhova N.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Prosthetic Dentistry & Orthodontics with the course of Pediatric Dentistry, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education.
Timchuk Y.I. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Prosthetic Dentistry & Orthodontics with the course of Pediatric Dentistry, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 220013, Республика Беларусь, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3, Белорусская медицинская академия последипломного образования. E-mail: rubnikovichs@mail.ru – Рубникович Сергей Петрович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 220013, Minsk, 3-3 P. Brovki str., Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Chair of Prosthetic Dentistry & Orthodontics with the course of Pediatric Dentistry. E-mail: rubnikovichs@mail.ru – Sergey P. Rubnikovich.

ОСОБЕННОСТИ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПАЦИЕНТОВ С АНОМАЛИЯМИ ПОЛОЖЕНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ЗУБОВ

РУБНИКОВИЧ С.П.¹, ДЕНИСОВА Ю.Л.²

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь

²Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №5. – С. 112-116.

THE PECULIARITIES OF ANTHROPOMETRIC CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH ANOMALIES OF SINGLE TEETH POSITION

RUBNIKOVICH S.P.¹, DENISOVA Y.L.²

¹Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Republic of Belarus

²Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(5):112-116.

Резюме.

Сведения о возрастных изменениях зубочелюстной системы и особенностях антропометрических характеристик представляют особый интерес, так как большинство авторов рассматривают период прекращения выраженного роста черепа как оптимальное время для проведения комплексного ортодонтического лечения, реконструктивно-восстановительных вмешательств в челюстно-лицевой области.

Цель – установление антропометрических характеристик зубочелюстной системы у пациентов с аномалиями положения отдельных зубов в возрасте 20-29 лет.

Наиболее часто встречающимися зубочелюстными аномалиями у людей обоего пола в возрасте 20-29 лет являются аномалии положения отдельных зубов при нейтральном соотношении моляров (57,9%), дистальном (34,7%) и глубоком (35,5%) прикусе.

По значениям лицевых показателей среди людей мужского и женского пола в возрасте 20-29 лет узкое лицо выявили у 28,1% пациентов, среднее лицо у 50,4%, а широкое – у 21,5%. Выпуклый профиль определяли у 34,7% пациентов, прямой профиль – у 45,5% пациентов, а вогнутый – у 19,8%.

При измерении телерентгенограмм головы пациентов с аномалиями положения отдельных зубов и нейтральной окклюзией определяли преимущественно нейтральный тип роста (70,3%); реже встречали горизонтальный (19,1%) и вертикальный (10,7%) типы роста.

Соотношение ширины и длины центральных резцов верхней челюсти составило 0,8. Длина первого резца колебалась между 9-12 мм, в среднем составила у мужчин – 10,6±0,1 мм, а у женщин – 9,5±0,02 мм.

Ключевые слова: антропометрические методы, зубочелюстные аномалии, лицевой показатель, аномалии положения отдельных зубов.

Abstract.

The information about age-related changes in the dentition and about the peculiarities of anthropometric characteristics is of a particular interest because the majority of authors consider that the period of significant skull growth stoppage is an optimal time for complex orthodontic treatment, reconstructive and restorative interventions in the maxillofacial area. The purpose of the present study was to detect the anthropometric characteristics of the dentition in patients aged 20-29 years with anomalies of single teeth position.

It has been determined that the most wide-spread malocclusions in people of both genders aged 20-29 years are anomalies of single teeth position in case of neutral molar interrelationship (57,9%), distal (34,7%) and deep (35,5%) occlusion.

According to the values of the facial indices among males and females aged 20-29 years the narrow face type was revealed in 28,1%, the medium face type – in 50,4%, and the wide face type – in 21,5% of cases. Convex face profile was detected in 34,7%, straight profile – in 45,5%, and concave profile – in 19,8% of patients.

When measuring teleroentgenograms of the skull in patients with anomalies of single teeth position and neutral occlusion mostly the neutral type of growth (70,3%), less frequently the horizontal (19,1%) and vertical (10,7%) types of growth were determined.

The ratio between the width and length of the upper central incisors was 0,8. The length of the first incisor ranged from 9 mm to 12 mm and averaged $10,6 \pm 0,1$ mm in males and $9,5 \pm 0,02$ mm in females.

Key words: anthropometric methods, dentoalveolar anomalies, facial index, anomalies of single teeth position.

Эстетическая стоматология совершила свой прорыв на рынок медицинских услуг в конце XX – начале XXI вв. В самом начале развития данной отрасли стоматологии основной упор делался на создании идеальной улыбки [1, 2]. Достижение оптимальной окклюзии зубных рядов, безусловно, можно считать обоснованным, так как во время оценки привлекательности лица люди в первую очередь обращают на состояние зубов и улыбку объекта. Поэтому улыбка и в целом привлекательность лица имеют колоссальное значение как в профессиональной, так и в социальной жизни современного человека [1-3].

В настоящее время достижение оптимальной окклюзии уже не является единственной целью эстетических направлений в стоматологии. Сейчас основной упор делается на создании гармоничной внешности пациента с учетом его индивидуальных морфологических и функциональных особенностей [4]. При этом для объективного анализа привлекательности лица человека должны быть разработаны универсальные характеристики, позволяющие оценить степень гармоничности форм и очертаний лица.

К настоящему моменту предложено и применяется большое количество методов оценки привлекательности лица человека. Большинство из них основаны на качественной оценке кефалометрических характеристик и не требуют количественных измерений. Однако качественный анализ не универсален, так как не учитывает возрастные половые и расовые особенности человека [5, 6].

Следовательно, традиционные качественные методы анализа гармоничности внешности человека должны дополняться объективной инструментальной количественной оценкой [7]. Сочетание антропометрического исследования с другими методами позволит сократить количество диагностических ошибок.

Во время проведения анализа гармонии лица человека следует учитывать наличие связи кефалометрических характеристик с патологией прикуса. Знания о взаимосвязи между аномалиями прикуса и показателями мозгового и лицевого

отделов черепа человека позволят усовершенствовать систему ранней диагностики, установить диагностические признаки зубочелюстных аномалий, усовершенствовать методы прогнозирования результатов лечения в ортодонтии [7, 8]. В настоящее время известно о наличии корреляций между антропометрическими показателями лица человека и видом соотношения зубных рядов [8]. Однако информация о характеристиках челюстно-лицевой области в период сформированного постоянного прикуса в зависимости от положения отдельных зубов крайне малочисленна. Изучение данного вопроса представляется актуальным, учитывая высокую распространенность данной патологии.

Цель исследования – установить антропометрические характеристики зубочелюстной системы у пациентов с аномалиями положения отдельных зубов в возрасте 20-29 лет.

Материал и методы

Для решения поставленных задач проведено обследование 121 пациента мужского и женского пола в возрасте от 20 до 29 лет.

Исследование зубочелюстной системы у пациентов включало в себя методики, позволяющие детально оценить состояние прикуса и четко классифицировать аномалии положения зубов.

Диагностические мероприятия включали в себя два этапа. Первый этап, помимо выяснения жалоб, сбора анамнеза жизни и анамнеза заболевания, включал в себя качественную визуальную оценку эстетики лица, оценку соотношения зубных рядов и положения отдельных зубов. Оценивались симметричность, пропорциональность, форма лица и отдельных его частей.

Второй этап включал в себя анализ гипсовых диагностических моделей челюстей и фотографий пациентов. Также всем пациентам было проведено рентгенологическое обследование – ортопантомография и телерентгенография черепа в боковой проекции. По показаниям, с целью получения более детальной информации о состоянии отдельных зубов, выполнялась внутрирото-

вая рентгенография.

Фотографии в фас и профиль получали с помощью цифровой камеры «Olimpus-C-2000 Z». Выполнялась фотосъемка каждого обследованного в фас и профиль в естественном спокойном положении, а также при улыбке. Также выполнялась внутриротовая фотосъемка зубных рядов в привычной окклюзии в фас и профиль с каждой стороны, а также каждого зубного ряда в отдельности. Анализ данных фотографического исследования проводился по методикам G. Izard и R. M. Ricketts [9].

Проведено кефалометрическое исследование 121 пациента мужского и женского пола в возрасте от 20 до 29 лет, проанализировано 242 диагностические модели челюстей, изучено 484 фотографии лиц пациентов и 1370 внутриротовых фотографий. Проведен анализ 121 ортопантограммы и 121 телерентгенограммы черепа в боковой проекции, а также 57 рентгенограмм зубов и альвеолярных отростков.

В зависимости от вида аномалии положения отдельных зубов пациенты были разделены по группам:

1) пациенты с аномалиями отдельных зубов в сагиттальном направлении (пропозиция или ретропозиция передних зубов, мезиопозиция или дистопозиция боковых зубов);

2) пациенты с аномалиями отдельных зубов в вертикальном направлении (супропозиция или инфрапозиция зубов верхней и нижней челюстей);

3) пациенты с аномалиями отдельных зубов в трансверсальном направлении (медиопозиция или латеропозиция передних зубов, экзопозиция или эндопозиция боковых зубов);

4) пациенты с тортопозицией зубов;

5) пациенты с транспозицией зубов.

Форму лица определяли с применением фациально-морфологического индекса G. Izard, представляющего собой отношение расстояния от точки *orhryon*, находящейся на пересечении линии, проходящей через верхний край бровей, со срединно-сагиттальной плоскостью до точки *gnathion*, являющейся самой нижней точкой подбородка, к морфологической ширине лица, выраженное в процентах. Морфологическая ширина лица определялась как расстояние между наиболее выступающими наружу точками правой и левой скуловых дуг. Значения данного индекса более 104% характерны для узкого лица, от 97% до 103% – для среднего, менее 96% – для широкого.

Для анализа профиля лица оценивали положение верхней и нижней губ по отношению

к эстетической плоскости по R. M. Ricketts. Согласно данной методике выделяли прямой, вогнутый и выпуклый типы профиля лица.

Проведено изучение совпадения срединной линии лица со срединными линиями верхнего и нижнего зубных рядов. Визуально оценивали параллельность межзрачковой линии и линии улыбки, длину и ширину центральных верхних и нижних резцов, пропорции зубов, осевой наклон передних зубов, обнажение резцов при улыбке.

Цефалометрический анализ телерентгенограмм черепа в боковой проекции осуществлялся по методике Л. С. Персина и Т. Ф. Косыревой (1996) [7, 10]. Выделяли ретрогнатический, ортогнатический и прогнатический профили лица. При изучении взаимоотношения апикальных базисов и размеров челюстей учитывали параметры угла ANB, Wits-числа, длины верхней и нижней челюстей. Оценивали типы роста (горизонтальный, нейтральный, вертикальный) по отношению S-Go к N-Me, углам NL-ML, ML-NSL и NgoMe и суммы углов NSAr, SArGo, ArGoMe. Для выявления нарушения позиции резцов верхней и нижней челюстей проводили измерения углов: межрезцового, 1-NL, 1-ML. При этом наклон резцов характеризовали как протрузию, ретрузию или ортоинклинацию.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования нейтральное соотношение зубных рядов наблюдалось в 37% случаев (у 70 пациентов). Дистальный прикус был диагностирован в 22% случаев (у 42 пациентов), при этом дистальное соотношение зубных рядов с протрузией резцов верхней челюсти (II класс I подкласс по Э. Энгля) наблюдался у 12 обследованных, с ретрузией резцов верхней челюсти (II класс II подкласс по Э. Энгля) – у 30 обследованных. Мезиальный прикус определялся в 5% случаев (у 9 пациентов).

Глубокий прикус встречался значительно чаще, чем открытый, и был диагностирован в 23% случаев (у 43 пациентов). Открытый прикус наблюдался в 5% случаев (у 9 пациентов). Нарушения соотношения зубных рядов в трансверсальной плоскости определялось в 17% случаев (у 17 пациентов).

В случаях нейтрального соотношения зубных рядов аномалии положения отдельных зубов были выявлены в 57,9% случаев (у 70 пациентов). При дистальном соотношении зубных рядов с про-

трузией резцов аномалии отдельных зубов встречались в 9,9% случаев (у 12 пациентов). При дистальном прикусе с ретрузией верхних резцов изменение положения отдельных зубов определялось в 24,8% случаев (у 30 пациентов). В случаях мезиального соотношения зубных рядов аномалии отдельных зубов встречались в 7,4% случаев (у 9 пациентов).

Результаты настоящего исследования позволили определить топики-морфологические нарушения в области зубных рядов, включавшие аномальное положение отдельных зубов, в 100% случаев. При этом структура аномалий положения отдельных зубов выглядела неравномерно. Наиболее часто определялись тортопозиция отдельных зубов – 21% случаев (у 53 пациентов), супрапозиция – 18% случаев (у 45 пациентов), ретропозиция – 18% случаев (у 45 пациентов) и мезиопозиция – 17% случаев (у 42 пациентов). Несколько реже наблюдались пропозиция отдельных зубов – 11% случаев (у 28 пациентов), инфраположение – 9% случаев (у 21 пациента) и дистопозиция – в 4% случаев (у 10 пациентов). В 2% случаев нами была диагностирована ретенция отдельных зубов (у 4 пациентов).

Также в результате проведенного исследования в 36,7% случаев нами была диагностирована индивидуальная макродентия, в 13,5% случаев – абсолютная. Анализ диагностических моделей челюстей позволил определить сужение одного или обоих зубных рядов в 41,3% случаев, несовпадение срединных линий между постоянными центральными резцами верхней и нижней челюстей – в 48,6% случаев. Соотношение ширины и длины центральных резцов верхней челюсти составило 0,8. Длина первого резца колебалась между 9-12 мм, в среднем составила у мужчин – $10,6 \pm 0,1$ мм, а у женщин – $9,5 \pm 0,02$ мм.

В результате проведенного антропометрического анализа получены следующие данные. По значениям фациально-морфологического индекса G. Izard в 50,4% случаев определялось среднее лицо (у 61 пациента), в 28,1% (у 34 пациентов) – узкое лицо и в 21,5% случаев (у 26 пациентов) – широкое лицо.

Изучение профиля лица по отношению к эстетической плоскости R. M. Ricketts в большинстве случаев позволило выявить прямой профиль – 45,5% (у 55 пациентов). Выпуклый профиль наблюдался в 34,7% случаев (у 42 пациентов) и вогнутый профиль – в 19,8% случаев (у 24 пациентов). При этом в 87% случаев выпуклый профиль сочетался с дистальным прикусом и протрузией

резцов верхней челюсти. Вогнутый профиль наиболее часто (91% случаев) наблюдался при мезиальном соотношении зубных рядов.

Анализ телерентгенограмм черепа в боковой проекции позволил установить, что у пациентов с нейтральной окклюзией и аномалиями положения отдельных зубов определяется преимущественно нейтральный тип роста челюстей – 70,3% случаев (у 85 обследованных). Значительно реже определялись горизонтальный тип роста челюстей – 19,1% случаев (у 23 обследованных) и вертикальный – 10,7% случаев (у 13 пациентов).

В результате проведенного исследования было установлено, что частота встречаемости аномалий соотношения зубных рядов и положения отдельных зубов у пациентов с узким типом лица составила 98%, у пациентов со средним типом лица – 43% и у пациентов с широким типом лица – 27%.

Заключение

Наиболее часто встречающимися зубочелюстными аномалиями у людей обоего пола в возрасте 20-29 лет являются аномалии положения отдельных зубов (57,9% случаев) при нейтральном соотношении моляров, а также дистальный (34,7% случаев) и глубокий (35,5% случаев) прикус.

По значениям лицевых показателей среди людей мужского и женского пола в возрасте 20-29 лет узкое лицо выявили в 28,1% случаев, среднее лицо – в 50,4%, а широкое – в 21,5% случаев. Выпуклый профиль определяли в 34,7% случаев, прямой профиль – в 45,5%, а вогнутый – в 19,8% случаев.

Установлено, что частота аномалий положения отдельных зубов и соотношения зубных рядов при узком типе лица значимо выше, чем при других типах. Данное наблюдение свидетельствует о наличии прямой связи между антропометрическими характеристиками лица и аномалиями окклюзии в сагиттальной плоскости, что может быть использовано в качестве диагностических признаков и способствовать раннему обнаружению патологии прикуса.

Литература

1. Naini, F. B. The enigma of facial beauty: Esthetics, proportions, deformity and controversy / F. B. Naini, J. P. Moss, D. S. Gill // Am. J. Orthod. Dentofacial. Orthop. – 2006 Sep. – Vol. 130, N 3. – P. 277–282.
2. Laser speckle technology in stomatology. Diagnostics of stresses and strains of hard biotissues and orthodontic and orthopedic structures / Y. L. Denisova [et al.] // J. Eng. Phys.

- Thermophys. – 2013 Jul. – Vol. 86, N 4. – P. 940–951.
3. Weeden, J. C. Three Dimensional Analysis of Facial Movement in Normal Adults: Influence of Sex and Facial Shape / J. C. Weeden, C. A. Trotman, J. J. Faraway // *Angle Orthod.* – 2001 Apr. – Vol. 71, N 2. – P. 132–140.
 4. Рубникович, С. П. Прогноз и лечение пациентов с дисфункцией височно-нижнечелюстных суставов / С. П. Рубникович, И. Н. Барадина, Ю. Л. Денисова // *Воен. медицина.* – 2015. – № 1. – С. 47–52.
 5. Денисова, Ю. Л. Современные вопросы эстетической стоматологии / Ю. Л. Денисова // *Стоматолог.* Минск. – 2014. – № 2. – С. 39–45.
 6. Нетцель, Ф. Практическое руководство по ортодонтической диагностике. Анализ и таблицы для использования в практике / Ф. Нетцель, К. Шульц. – Львов, 2006. – 176 с.
 7. Персин, Л. С. Оценка гармонического развития зубочелюстной системы : учеб. пособие / Л. С. Персин, Т. Ф. Косырева. – М. : Центр «Ортодент», 1996. – 45 с.

8. Кузьменко, Е. В. Особенности кефалометрических показателей у мужчин и женщин в возрасте 17-24 лет в зависимости от вида аномалий соотношения зубных дуг / Е. В. Кузьменко // *Вестн. ВГМУ.* – 2016. – Т. 15, № 6. – С. 84–91.
9. Трезубов, В. Н. Фотограмметрическое изучение закономерностей строения лица / В. Н. Трезубов, Р. А. Фадеев, О. В. Дмитриева // *Материалы IV Международного Конгресса по интегративной антропологии.* – СПб. : Изд-во СПбГМУ, 2002. – С. 370–371.
10. Хорошилкина, Ф. Я. Ортодонтия. Дефекты зубов, зубных рядов, аномалии прикуса, морфофункциональные нарушения в челюстно-лицевой области и их комплексное лечение / Ф. Я. Хорошилкина. – М. : Мед. информ. агентство, 2006. – 544 с.

Поступила 10.08.2017 г.

Принята в печать 10.10.2017 г.

References

1. Naini FB, Moss JP, Gill DS. The enigma of facial beauty: Esthetics, proportions, deformity and controversy. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2006 Sep;130(3):277-82. doi: 10.1016/j.ajodo.2005.09.027
2. Denisova YL, Bazylev NB, Rubnicovich SP, Fomin NA. Laser speckle technology in stomatology. Diagnostics of stresses and strains of hard biotissues and orthodontic and orthopedic structures. *J Eng Phys Thermophys.* 2013 Jul;86(4):940-51.
3. Weeden JC, Trotman CA, Faraway JJ. Three Dimensional Analysis of Facial Movement in Normal Adults: Influence of Sex and Facial Shape. *Angle Orthod.* 2001 Apr;71(2):132-40. doi: 10.1043/0003-3219(2001)071<0132:TDAOFM>2.0.CO
4. Rubnikovich SP, Baradina IN, Denisova YuL. The forecast and treatment of patients with dysfunction of temporal and mandibular joints. *Voen Meditsina.* 2015;(1):47-52. (In Russ.)
5. Denisova YuL. Modern questions of an esthetic odontology. *Stomatolog Minsk.* 2014;(2):39-45. (In Russ.)

6. Netsel' F, Shul'ts K. Practical guidance on orthodontic diagnostics. The analysis and tables for use in practice. Lviv, Ukraine; 2006. 176 p. (In Russ.)
7. Persin LS, Kosyeva TF. Assessment of harmonious development of dentoalveolar system: ucheb posobie. Moscow, RF: Tsentr Ortodent; 1996. 45 p. (In Russ.)
8. Kuz'menko EV. Features the kefalometricheskikh of indicators at men and women at the age of 17-24 years depending on a type of anomalies of a ratio of tooth arches. *Vestn VGMU.* 2016;15(6):84-91. (In Russ.)
9. Trezubov VN, Fadeev RA, Dmitrieva OV. Photogrammetric studying of patterns of a structure of the person. V: Materialy IV Mezhdunarodnogo Kongressa po integrativnoi antropologii. Saint Petersburg, RF: Izd-vo SPbGMU; 2002. P. 370-1. (In Russ.)
10. Khoroshilkina FYa. Orthodontia. Defects of teeth, dentitions, anomalies of an occlusion, morfofunktsionalny disturbances in maxillofacial area and their complex treatment. Moscow, RF: Med inform Agentstvo; 2006. 544 p. (In Russ.)

Submitted 10.08.2017

Accepted 10.10.2017

Сведения об авторах:

Рубникович С.П. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ортопедической стоматологии и ортодонтии с курсом детской стоматологии, Белорусская медицинская академия последипломного образования;
Денисова Ю.Л. – д.м.н., профессор 3-й кафедры терапевтической стоматологии, Белорусский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Rubnikovich S.P. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Prosthetic Dentistry & Orthodontics with the course of Pediatric Dentistry, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education;
Denisova Y.L. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Therapeutic Dentistry No. 3, Belarusian State Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 220013, Республика Беларусь, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3, Белорусская медицинская академия последипломного образования. E-mail: rubnikovichs@mail.ru – Рубникович Сергей Петрович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 220013, Minsk, 3-3 P. Brovki str., Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Chair of Prosthetic Dentistry & Orthodontics with the course of Pediatric Dentistry. E-mail: rubnikovichs@mail.ru – Sergey P. Rubnikovich.

ИММУНОТЕРАПИЯ ПРОТЕЗНОГО СТОМАТИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С КАНДИДОЗОМ

КАРПУК И.Ю., НОВИКОВ Д.К., САХАРУК Н.А.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск,
Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №5. – С. 117-126.

IMMUNOTHERAPY FOR PROSTHETIC STOMATITIS ASSOCIATED WITH CANDIDIASIS

KARPUK I.Y., NOVIKOV D.K., SAKHARUK N.A.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(5):117-126.

Резюме.

Цель – установить частоту иммунодефицита у лиц, страдающих протезным стоматитом, ассоциированным с кандидозом полости рта, а также разработать метод его лечения.

Материал и методы. Проведено обследование 35 пациентов в возрасте от 52 до 71 года с жалобами на протезный стоматит (ПС) и 20 добровольцев без ПС, сопоставимых по типу ортопедических конструкций.

Нами предложена схема терапии, сочетающая традиционное лечение с применением натрия нуклеината для иммунокоррекции и «Иммуноглобулин человека нормальный», который мы разводили физиологическим раствором в соотношении 1:20 для орошения, инстилляций, аппликаций и полосканий полости рта с целью разрушения кандидозной биопленки. Иммуномодулятор «Натрия нуклеинат» пациенты применяли внутрь после еды. Разовая доза составила 1-2 г в 2-4 приема на протяжении 1 месяца. Препарат «Иммуноглобулин человека нормальный» пациенты применяли на протяжении 2 недель 3 раза в день после еды следующим образом: вскрывали ампулу, содержимое разводили стерильным физиологическим раствором в соотношении 1:20 и полоскали полость рта в течение 2-3 минут, после чего сплевывали.

Результаты. Выявлено, что у пациентов с ПС, ассоциированным с кандидозом, отмечались признаки вторичной иммунной недостаточности как общего, так и местного звена иммунитета. Иммунокоррекция натрия нуклеинатом и иммуноглобулином улучшает показатели иммунного статуса пациентов с протезно-кандидозным стоматитом: состав Т- и В-лимфоцитов, показатели фагоцитоза и иммуноглобулинов крови и ротовой жидкости.

Заключение. Применение пациентам с протезным стоматитом, ассоциированным с кандидозом, натрия нуклеината и иммуноглобулина перорально, в составе традиционной терапии улучшало излечение пациентов через 30 дней.

Ключевые слова: протезный стоматит, кандидоз, иммунодефицит, лечение.

Abstract.

Objectives. To establish the frequency of immunodeficiency in persons suffering from prosthetic stomatitis associated with oral cavity candidiasis and to develop the method of its treatment.

Material and methods. The examination of 35 patients aged from 52 to 71 years with complaints of prosthetic stomatitis (PS) and 20 volunteers without PS comparable with regard to orthopedic constructions was conducted.

We offered the scheme of therapy combining traditional treatment with the use of sodium nucleinat for immunocorrection and «Human immunoglobulin normal» which we diluted with physiological solution at a ratio of 1:20 for irrigation, instillations, applications and mouth rinsing for a purpose of candidiasis biofilm destruction. Patients took sodium nucleinat immunomodulator orally after meals. The single dose made up 1-2 g taken 2-4 times a day during 1 month. The patients used the «Human immunoglobulin normal» preparation during 2 weeks 3 times a day after meals as follows: opened an ampoule, its contents diluted with sterile physiological solution at a ratio of 1:20 and rinsed the oral cavity during 2-3 minutes, then spit out.

Results. It has been revealed that in patients with PS associated with candidiasis the signs of secondary immunodeficiency both of general and local link of immunity were observed.

Sodium nucleinat and immunoglobulin immunocorrection improves the indices of the immune status of the patients with prosthetic candidiasis stomatitis: T-and B lymphocytes composition, the indices of phagocytosis and immunoglobulins of the blood and oral liquid.

Conclusions. The oral application of sodium nucleinat and immunoglobulin by patients with prosthetic stomatitis associated with candidiasis as a part of the traditional therapy improved their cure in 30 days.

Key words: prosthetic stomatitis, candidiasis, immunodeficiency, treatment.

Несмотря на стремительное развитие стоматологии, число пациентов, нуждающихся в протезировании съемными ортопедическими конструкциями, возрастает в связи с нарастающими темпами старения населения планеты [1]. Проблема взаимодействия тканей и органов полости рта с конструкционными материалами не теряет своей актуальности в клинике ортопедической стоматологии [2]. В настоящее время на рынке присутствуют акриловые и безакриловые базисные полимеры разной химической природы.

Анализ данных литературы о возникновении протезного стоматита (ПС) у пациентов, пользующихся частичными и полными съемными зубными протезами, показывает, что распространенность ПС колеблется в диапазоне от 1,1% до 36,7% [1, 2].

Негативное влияние на слизистую оболочку полости рта (СОПР) съемные протезы оказывают за счет травматического, аллергического и токсического воздействия [3, 4].

Травматическое действие протеза заключается в повреждении его базисом СОПР, рельеф которого не соответствует границам протезного ложа. Чаще всего травматические протезные стоматиты обнаруживаются по границе протезного ложа, и причиной их является травма краем базиса [4].

Аллергическое действие съемного протеза обусловлено его компонентами, такими как мономер, гидрохинон, перекись бензоила, окись цинка и красители, которые, соединяясь с белками, могут приобретать аллергенные свойства, что может проявляться клиникой протезного стоматита. Установить причинность отдельных ингредиентов базисного материала удается редко. Чаще всего она определяется лишь в отношении красящего вещества и замутнителя повторным изготовлением протезов из бесцветной пластмассы. Клиническая картина при аллергии, обусловленной базисными материалами, настолько

многообразна, что часто ее трудно отличить от клинической картины реактивных изменений, имеющих иную причину и другой патогенез. Аллергическое воспаление, протекающее по типу контактного стоматита, проявляется на слизистой оболочке языка, губ, щек, альвеолярных частей и особенно на небе [5, 6].

Токсические стоматиты бывают двух видов: химические и бактериальные. Первые чаще всего называются акриловыми, т. к. причиной их возникновения является избыток мономера в базисе из акрилата. Из-за излишка мономера развивается стоматит. Второй вид токсического стоматита вызывается токсинами бактериального происхождения [7].

Применение технических подходов и полировочных средств, которые традиционно используются в стоматологии для базисных полимеров, приводит к тому, что на протезах возникают микроцарапины, которые повышают обсемененность изготовленных конструкций микроорганизмами [8].

C. albicans производит количественно большую и структурно более сложную биопленку, чем другие *Candida*, а также являются главными грибковыми агентами, образующими биопленки на искусственных протезах [9]. Акрил является средой, пригодной для генерации *Candida albicans*. Таким образом, биопленку можно рассматривать как защищенную нишу для бактерий и грибов, где они в безопасности от антибиотиков и иммунитета хозяина могут создать источник рецидивирующей инфекции. Грибковые биопленки не только более резистентны к антимикробным агентам, чем отдельные планктонные клетки, но и способны противостоять иммунным защитным механизмам хозяина. Имеются данные, что у здоровых людей в 30-45% случаев выделяется *Candida*. У пациентов с протезами доля его носительства увеличивается до 65% [9].

Кандидоз СОПР является маркером имму-

нодефицитных болезней и развивается при снижении иммунитета, барьерной функции СОПР, например, при СПИДе [10].

Грибы *C. albicans* продуцируют глиотоксин, вызывающий депрессию иммунитета, снижая хемотаксис и способность к фагоцитозу нейтрофилов. Выраженность клинической картины кандидоза зависит от природы воздействующего фактора, длительности его влияния, комбинации факторов и от состояния макроорганизма, а особенно от степени неполноценности тканевых барьеров и недостаточности иммунных реакций. По данным некоторых авторов [9], на фоне иммунодефицитных заболеваний и возникают тяжело протекающие с частыми рецидивами формы кандидоза полости рта. Иногда для них характерно вовлечение в патологический процесс глотки, пищевода и других анатомических областей. Также на фоне иммуносупрессии у пациентов могут наблюдаться тяжелые формы заболевания, например хронический гранулематозный кандидоз, хронический псевдомембранозный и эрозивно-язвенный кандидоз полости рта. Характерным для этих заболеваний является длительное течение процесса и формирование устойчивости к препаратам, которые использовались для их лечения [11].

На фоне врожденного Т-иммунодефицита, наследуемого по аутосомно-рецессивному типу (синдром Луи-Бар), часто встречается хронический генерализованный кандидоз. Эта форма иммунодефицита сопровождается снижением количества и пролиферативной активности Т-лимфоцитов, отсутствием или низким содержанием секреторного иммуноглобулина А [12]. Поэтому у таких пациентов только замена протеза проблему не решает.

Одним из вариантов патологического воздействия грибов рода *Candida* на человека является аллергическое. Это воздействие является наиболее доказанным: например, эндогенная интестинальная колонизация *C. albicans* может быть причиной экзогенного аллергического альвеолита или хронической крапивницы. Аллергические реакции, вызываемые грибами *Candida*, могут быть весьма различными и проявляться бронхообструктивным синдромом, сопровождаться поражением кожи, глаз, могут явиться причиной системных реакций [13].

Отличить аллергическое воспаление слизистой оболочки от воспаления, возникающего по другой причине, сложно. В клинике также

трудно проводить дифференциальную диагностику между токсическими и контактными стоматитами [14].

Работ, посвященных изучению роли компонентов акриловых протезов и распространенности грибов рода *Candida spp.* среди лиц с протезными стоматитами немного, а их результаты весьма противоречивы.

На сегодняшний день неизвестно, в какой степени и через какие иммунные механизмы *Candida spp.* влияют на патогенез ПС. Неизвестно также, существует ли связь между гиперчувствительностью к компонентам акриловых протезов и к грибам рода *Candida spp.*, находящимся в виде биопленки на частичных съемных пластинчатых протезах (ЧСПП).

Таким образом, целью нашей работы явилось установление частоты иммунодефицита у лиц, страдающих протезным стоматитом, ассоциированным с кандидозом полости рта, а также разработка метода его лечения.

Материал и методы

Проведено обследование 35 пациентов в возрасте от 52 до 71 года, направленные в клинику кафедр общей стоматологии с курсом ортопедической стоматологии клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «ВГМУ» с жалобами на ПС и 20 добровольцев без ПС, сопоставимых по типу ортопедических конструкций (табл. 1).

Первоначально при клиническом осмотре было оценено состояние слизистой оболочки полости рта.

Мы выявили, что у пациентов с ПС СОПР под протезом слизистая оболочка была гиперемирована, отечна и болезненна. Очаг поражения повторял форму протезного ложа. Гиперемия и эритема были различной степени выраженности. У некоторых пациентов мы наблюдали экзему, глоссит, точечные кровоизлияния, нарушение или извращение вкуса, отек губ. Очаги были одиночными и множественными.

Для оценки тяжести кандидоза полости рта нами использовалась специальная шкала, оценивающая степень обсемененности мазков-соскобов, взятых со слизистой оболочки полости рта, грибами рода *Candida* [12].

С этой целью на кафедре патологической анатомии Витебского государственного медицинского университета было проведено микро-

Таблица 1 – Характеристика ортопедических конструкций у исследуемых пациентов

Вид ортопедической конструкции	1 группа (n=17)	2 группа (n=18)	Контрольная группа (n=20)
Штампованно-паяные с NiTi напылением + ЧСПП (акрил)	5(30%)	7 (39%)	5 (25%)
Штампованно-паяные без NiTi напыления+ ЧСПП (акрил)	4(24%)	4 (24%)	6 (30%)
Цельнолитые+ ЧСПП (акрил)	2 (11%)	1 (5%)	4 (20%)
МК+Бюгельный протез	2 (11%)	1 (5%)	1 (5%)
ПСПП (акрил)	4 (24%)	5(27%)	4 (20%)

скопическое исследование мазков-соскобов, взятых из полости рта. Материал для исследования в форме плёнок и налётов со слизистой оболочки полости рта забирался утром натощак до чистки зубов. После чего его помещали на предварительно обработанное белком стекло. У каждого пациента брали по 2 мазка-соскоба. Один препарат окрашивался гематоксилином и эозином. Второй препарат окрашивался методикой ШИК. Таким образом, обеспечивалось наиболее достоверное выявление грибов рода *Candida*. Кроме того, в случаях выявленного заболевания после проведенного лечения также проводился микроскопический метод исследования мазков-соскобов из полости рта с целью оценки его результативности. Степень обсеменённости мазков-соскобов грибами рода *Candida* определялась при помощи микроскопа в поле зрения при увеличении 10×40.

Положительным результатом микроскопического исследования считали обнаружение большого количества грибов в мазках-соскобах. Необходимо отметить, что грибы рода *Candida* могли определяться в форме клеток – бластоспор (иногда почкующихся) или псевдомицелия (изредка истинного мицелия). Признаками кандидоза считали выявление бластоспор в стадии почкования и псевдомицелиальных структур. Кроме того, учитывали ответные клеточные и тканевые реакции, такие как: некробиоз клеток и признаки воспаления. Известно, что при острых формах кандидоза чаще встречаются дрожжевые почкующиеся клетки, а при хронических – нитчатые формы.

Шкала оценки степени обсеменённости грибами рода *Candida* мазков-соскобов, взятых со слизистой оболочки ротовой полости

+++ Максимальный балл выставляли в случае обнаружения бластоспор и псевдомицелия во всех клетках эпителия и между ними в слизи.

Такие мазки-соскобы соответствовали клинической картине кандидоза ротовой полости тяжёлой степени тяжести;

++ В случае обнаружения бластоспор и псевдомицелия в половине клеток эпителия и в слизи между ними речь шла о косвенном признаке кандидоза полости рта средней степени тяжести;

+ Если бластоспоры и псевдомицелий определялись в небольшом количестве взятого материала, то такие мазки-соскобы соответствовали либо бессимптомному кандидоносительству, либо кандидозу ротовой полости лёгкой степени (в зависимости от жалоб, предъявляемых пациентом, и наблюдаемой клинической картины).

Нами было определено, что при острой форме кандидоза в мазках-соскобах преобладали почкующиеся бластоспоры и нейтрофилы. Хроническая форма заболевания сопровождалась большим количеством псевдомицелия и лимфоцитов.

Всем пациентам с протезным стоматитом также было проведено микробиологическое исследование мазков-соскобов со слизистой оболочки полости рта (посевы на среду Сабуро) с последующей идентификацией выделенных культур. Материалом для исследования являлся налёт с очагов поражения, который снимали стерильным зонд-тампоном Sarstedt (COPAN Italia) и отбирали из него необходимое количество биоматериала. Материал помещали на зонде в пробирку, не касаясь её стенок. Пробу в пробирке транспортировали в микробиологическую лабораторию УЗ «Витебская областная клиническая больница».

Перед процедурой пациенту рекомендовали не чистить зубы и прополоскать рот чистой водой.

Диагноз «кандидоз ротовой полости» (протезный стоматит в результате кандидозной ин-

фекции В 37.03.) выставлялся пациентам с наличием жалоб, клинической картины, характерной для этой формы заболевания (чувство дискомфорта и жжения в полости рта, болезненности при приёме пищи (особенно кислой и солёной), сухости в полости рта, неприятного запаха изо рта, белесоватого налёта на слизистой в области протезного ложа), количества колоний грибов рода *Candida spp.* при посеве $\geq 10^3$ КОЕ/мл смыва с тампона, а также при выявлении почкующихся клеток, псевдомицелия грибов рода *Candida spp.* в эпителиальных клетках и слизи между ними в количестве более 1/3. При наличии кандидоносительства (количество колоний грибов рода *Candida spp.* при посеве менее 10^3 КОЕ/мл смыва с тампона) микробиологическое исследование проводилось повторно. При отсутствии нарастания количества колоний пациенты снимались с учёта. Учитывали существующую взаимосвязь между количеством выросших колоний грибов и степенью тяжести кандидоза полости рта.

Оценка эффективности терапии

Полным излечением кандидоза полости рта считали отсутствие жалоб и клинической картины заболевания у пациента. При проведении микроскопическом и микробиологическом исследовании грибы не выявлены.

Клинико-лабораторным излечением кандидоза полости рта считали отсутствие жалоб и клинической картины заболевания у пациента. При оценке мазков – соскобов при микроскопическом исследовании определялись единичные клетки грибов, а при микробиологическом исследовании – единичные колонии.

Отсутствием эффекта от проводимой терапии считали сохранение жалоб, клинических признаков заболевания, наличие множественных клеток грибов при микроскопическом и множественных колоний при микробиологическом исследовании.

Пациентам в контрольной и исследуемой группе (лица с протезным стоматитом в результате кандидозной инфекции) проводилось иммунологическое обследование до лечения, через 2 недели и 1 месяц после начала лечения.

Определение субпопуляционного состава лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD21, CD25) проводили с помощью меченых моноклональных антител (МКАТ) [15].

Количественное определение и IgA, IgM, IgG в ротовой жидкости (РЖ) а IgE в сыворотке

крови проводилось с помощью наборов реагентов для иммуноферментного определения производства «Вектор-Бест» (Новосибирск, Российская Федерация).

Постановка НСТ-теста осуществлялась в спонтанном (без активации) и в индуцированном (с добавлением в пробу взвеси стафилококков.

Все пациенты, включенные в исследование, дали и собственноручно заполнили добровольное информированное согласие на участие в работе.

Пациентам с диагнозом «кандидоз ротовой полости» (протезный стоматит в результате кандидозной инфекции В 37.03.) рандомизированным методом назначалась традиционная или разработанная нами комплексная схема терапии кандидоза полости рта.

Традиционная терапия была основана на рекомендациях клинических протоколов диагностики и лечения пациентов на терапевтическом стоматологическом приёме от 26.12.2011 г. Метод включал местное лечение кандидозного стоматита с использованием 2% мази кетоконазола в виде аппликаций на поражённую слизистую оболочку полости рта, а также обработку внутренней поверхности съёмного протеза раствором Люголя. Курс лечения составил 10 дней с перерывом на 10 дней и повторным курсом такой же продолжительности.

При использовании предлагаемой нами схемы терапии вместе с традиционным лечением применялся натрия нуклеинат (капсулы 100 мг в контурной ячейковой упаковке №10х2 (Республика Беларусь, РУП «Белмедпрепараты») для иммунокоррекции и «Иммуноглобулин человека нормальный пор. инъекц. 1 д 1,5 мл N10 (Биофарма, Украина)», который мы разводили физиологическим раствором в соотношении 1:20 для орошения, инстилляций, аппликаций и полосканий полости рта с целью разрушения кандидозной биопленки. Иммуномодулятор «Натрия нуклеинат» пациенты применяли внутрь после еды. Разовая доза составила 1-2 г в 2-4 приема на протяжении 1 месяца. Препарат «Иммуноглобулин человека нормальный» пациенты применяли на протяжении 2 недель 3 раза в день после еды следующим образом: вскрывали ампулу, содержащее разводили стерильным физиологическим раствором в соотношении 1:20 и полоскали полость рта в течение 2-3 минут, после чего сплевывали.

Всем пациентам с протезным стоматитом

при необходимости производили устранение (на период лечения) и последующую коррекцию (повторное протезирование) некачественно изготовленных ортопедических конструкций.

Промежуточный контроль проводимой терапии осуществляли на 14 день. Производили осмотр ротовой полости, микробиологическое исследование, иммунологические исследования. Окончательный контроль исследования проводили на 30 день аналогичными методами с добавлением микроскопического.

Оценку отдалённых результатов осуществляли на 6 месяц и 1 год после окончания терапии

на основании отсутствия / наличия рецидивов заболевания.

Оценка полученных данных проведена в STATISTICA 10.0.

Результаты и обсуждение

Результаты микроскопического исследования указывали на наличие хронической формы кандидоза полости рта во всех 35 случаях. Степень тяжести кандидоза, косвенно подтверждённая данными микроскопического и микробиологического исследований, соответствовала: в

Таблица 2 – Результаты лечения обследуемых пациентов

	Традиционная терапия		Исследуемый метод	
	14 дней	30 дней	14 дней	30 дней
Количество пациентов, абс. (%)	17 (100%)	17 (100%)	18 (100%)	18 (100%)
Полное излечение, абс. (%)	8 (47,1%)	9 (52,9%)	16 (88,9%)*	16 (88,9%)*
Клинико-лабораторное излечение, абс. (%)	3 (17, 6%)	3 (17,6%)	1 (5,6%)*	1 (5,6%)*
Отсутствие эффекта, абс. (%)	6 (35,3%)	5 (29,4%)	1 (5,6%)*	1 (5,6%)*

Примечание: * – отличие с $p < 0,05$.

Таблица 3 – Показатели иммунного статуса у пациентов с протезным стоматитом, ассоциированным с кандидозом, в зависимости от проводимого лечения ($M \pm m$)

Группы пациентов	Период от момента начала лечения	CD3 (%)	CD4 (%)	CD8 (%)	CD25 (%)	CD21 (%)	Иммуно-регуляторный индекс
Группа 1 Традиционное лечение (n=17)	до начала	48,5±2,4	31,2±2,54	20,3±2,5	17,4±2,23	17,6±1,03	1,55±0,14
	2 недели	49,3±2,2	33,5±1,36	21,2±2,2	17,7±2,35	17,9±1,34	1,58±0,12
	1 месяц	55,9±3,41	34,1±2,47	20,5±2,6	17,6±2,27	19,1±2,26	1,61±0,11
Группа 2 Традиционное лечение, «Нуклеинат натрия» + «IgG» (n=18)	до начала	48,22±2,5	31,9±2,21	20,32±3,12	17,35±2,5	18,4±2,2	1,57±0,14
	2 недели	57, 6±5,1	38,11±3,23	22,3±2,84	21,3±1,84	21,4±2,11	1,72±0,19
	1 месяц	66,5±3,9*	43,14±2,31	23,6±3,07	24,2±2,81*	22,4±1,23	1,86±0,24
Группа 3 Контрольная (n=20)	до начала	66,2±4,5	38,2±3,2	21,7±3,09	15,5±3,6	20,55±3,1	1,76±0,36
	2 недели	65,9±3,7	40,1±3,1	22,6±3,25	16,8±2,31	21,3±2,27	1,73±0,21
	1 месяц	66,4±4,5	39,1±2,8	21,9±3,36	16,1±3,64	20,35±3,45	1,75±0,24

Примечания: * – отличие показателей после снятия ортопедических конструкций через 2 недели и 1 месяц от исходного уровня внутри каждой из 3 групп.

12 (26,7%) случаях лёгкой степени тяжести, 20 (57,1%) – средней, 3 (8,6%) – тяжёлой.

Традиционная терапия была проведена у 17 пациентов с протезным стоматитом, ассоциированным с кандидозом, исследуемый нами метод – у 18 пациентов (табл. 2).

В результате комплексного лечения пациентов с ПС, ассоциированным с кандидозом, исследуемым нами методом, полное и клинико-лабораторное излечение пациентов наблюдалось достоверно чаще, чем в группе пациентов, где проводилась только традиционная терапия.

Изменение иммунологических показателей у пациентов с ПС, ассоциированным с кандидозом, до и после лечения.

Иммунологические параметры после лечения в группе пациентов с применением комбинированной иммунотерапии свидетельствовали о позитивной модуляции основных показателей иммунного статуса в отличие от контрольной

группы пациентов без иммунотерапии (табл. 3).

Гуморальные факторы общего и местного иммунитета у пациентов всех групп с иммунодефицитом до начала лечения статистически значимо не различались.

В группе пациентов без иммунотерапии содержание в IgA, IgM, IgG в сыворотке крови достоверно не изменялось до и через 1 месяц после начала лечения.

В РЖ пациентов данной группы содержание IgG, статистически значимо не отличалось, однако концентрации IgA, IgM в РЖ достоверно возрастали ($p<0,05$) по сравнению с их исходными уровнями (табл. 4). Это указывает на угнетение функции В-клеток у данных пациентов.

Таким образом, в результате комплексного лечения иммунодефицита у пациентов с ПС содержание всех иммуноглобулинов в РЖ и в сыворотке крови достигло показателей пациентов контрольной группы, а в контрольной группе не изменилось по сравнению с исходными данными.

Таблица 4 – Уровни иммуноглобулинов (г/л) в сыворотке крови и ротовой жидкости до и после лечения у пациентов с НСМ основных (1-2) и контрольной (3) групп ($M\pm m$)

Группы пациентов	Период	IgG		IgM		IgA	
		Сыворотка крови	Ротовая жидкость	Сыворотка крови	Ротовая жидкость	Сыворотка крови	Ротовая жидкость
Группа 1 Традиционное лечение (n=17)	до начала	8,21±1,4	0,037±0,002	1,29±0,3	0,031±0,0031	1,42±0,24	0,041±0,003
	2 недели	8,58±1,2	0,044±0,003	1,31±0,34	0,037±0,0024	1,45±0,37	0,046±0,004
	1 месяц	8,77±2,16	0,043±0,005	1,36±0,32	0,049±0,0041 *	1,48±0,23	0,059±0,007 *
Группа 2 Традиционное лечение, «Нуклеинат натрия» + «IgG» (n=18)	до начала	7,39±3,41	0,039±0,004	1,27±0,29	0,033±0,0021	1,39±0,26	0,039±0,005
	2 недели	8,62±1,45	0,091±0,014 *+	1,31±0,22	0,038±0,0022	1,86±0,29	0,061±0,008 *
	1 месяц	12,07±2,23 *+	0,13±0,02 *+	1,61±0,32 *+	0,065±0,0054 *+	2,38±0,54 *+	0,072±0,01 *+
Группа 3 Контрольная (n=20)	до начала	10,8±1,07	0,09±0,017	1,58±0,12	0,053±0,002	2,57±0,06	0,11±0,04
	2 недели	10,2±1,2	0,088±0,016	1,59±0,11	0,059±0,004	2,61±0,07	0,11±0,03
	1 месяц	11,4±1,9	0,091±0,015	1,61±0,1	0,058±0,003	2,59±0,064	0,13±0,036

Примечания: * – отличие показателей от исходного уровня внутри каждой из 3 групп; + – отличие показателей во 2 и 3 группах относительно группы без иммунотерапии.

Фагоцитарная активность нейтрофилов у пациентов с ПС, ассоциированным с кандидозом, до и после лечения

Изучение параметров фагоцитарного звена системы иммунитета показало, что у пациентов с ПС имеется достоверное снижение поглотительной активности нейтрофилов по сравнению с пациентами контрольной группы ($p \leq 0,05$).

У пациентов первой группы после снятия ортопедических конструкций параметры фагоцитарного звена имели тенденцию к увеличению, однако статистически достоверно отличались от аналогичных параметров пациентов контрольной группы ($p \leq 0,05$) (табл. 5).

У пациентов 2 группы до курса иммунотерапии показатели фагоцитарного звена системы иммунитета достоверно отличались от аналогичных параметров пациентов контрольной группы ($p \leq 0,05$).

Исследование фагоцитарной активности нейтрофилов всегда использовали для оценки иммунодефицитного статуса. Проведенные исследования показали, что этот метод исследования можно использовать и для мониторинга за иммунодефицитом у пациентов с ПС.

Через 6 месяцев после лечения и повторного протезирования не зарегистрировано ни од-

ного случая повторного возникновения кандидоза в группе, где проводилась иммунокоррекция. Клиническая ремиссия сочеталась с положительной динамикой иммунологических показателей. Отдаленные результаты наблюдений (в срок 12 месяцев) за этими группами отражали стойкую клиническую стабилизацию без рецидивов симптомов ПС, ассоциированного с кандидозом.

Заключение

1. У пациентов с протезным стоматитом, ассоциированным с кандидозом, выявлены признаки недостаточности как в общем, так и в местном иммунном статусе, что указывает на наличие у данной категории пациентов иммунодефицитной болезни.

2. Впервые у пациентов с протезным стоматитом, ассоциированным с кандидозом, выявлены признаки как общей, так и в местной иммунной недостаточности. Применение этим пациентам натрия нуклеината и внутримышечного иммуноглобулина в виде ополаскивания полости рта в сочетании с традиционной терапией по сравнению с обычным лечением обеспечивало статистически достоверную динамику нормализации показателей общего (CD3+ T-общих, CD4+

Таблица 5 – Показатели фагоцитарного звена иммунитета у пациентов ($M \pm m$)

Группы пациентов	Период	Фагоцитарное число	Фагоцитарный индекс (стафилококк), %	НСТ-тест, спонтанный, %	НСТ-тест, индуцированный (стафилококк), %
Группа 1 Традиционное лечение (n=17)	до начала	8,7±1,9©	63,5±5,3©	6,9±2,3©	44,5±6,7©
	2 недели	9,3±1,6©	64,5±6,1©	6,4±1,3©	41,3±6,4©
	1 месяц	9,64±2,3©	66,2±6,9©	6,1±2,7©	36,5±5,4*©
Группа 2 Традиционное лечение, «Нуклеинат натрия» + «IgG» (n=18)	до начала	7,9±0,8	59,2±6,6	8,3±1,4	45,32±5,4
	2 недели	11,7±1,9*	68,7±7,4	9,9±2,9	49,5±4,5
	1 месяц	12,34±2,4*	75,34±8,2*	13,21±3,7*	57,46±9,2*
Группа 3 Контрольная (n=20)	до начала	11,7±2,54	73,2±5,1	12,1±3,2	48,3±8,1
	2 недели	12,11±3,5	74,5±6,3	12,98±4,1	50,5±7,3
	1 месяц	12,37±3,7	75,8±5,9	13,37±4,5	53,8±6,9

Примечания: * – отличие показателей от исходного уровня внутри каждой из 3 групп; + – отличие показателей в 1 и 2 группах относительно группы без иммунотерапии; © – отличие показателей после лечения между 1, 2 и контрольной группами.

Т-хелперов, $p < 0,05$; CD25, IgG, IgM, IgA, фагоцитарную активность нейтрофилов ($p < 0,05$)) и местного иммунного статуса (IgG, IgM, IgA; $p < 0,05$), повышало качество лечения в виде улучшения излечения пациентов через 30 дней, сокращало сроки лечения.

Литература

1. The association of denture stomatitis and partial removable dental prostheses: a systematic review / E. Emami [et al.] // *Int. J. Prosthodont.* – 2012 Mar-Apr. – Vol. 25, N 2. – P. 113–119.
2. de Lucena-Ferreira, S. C. Efficacy of denture cleansers in reducing microbial counts from removable partial dentures: a short-term clinical evaluation / S. C. de Lucena-Ferreira, I. M. Gomes Cavalcanti, A. A. Del Bel Cury // *Braz. Dent. J.* – 2013. – Vol. 24, N 4. – P. 353–356.
3. Припасовка и наложение съемных протезов при полном отсутствии зубов : учеб.-метод. пособие / С. А. Наумович [и др.]. – Минск : БГМУ, 2010. – 32 с.
4. Biocompatibility of polymethylmethacrylate resins used in dentistry / R. Gautam [et al.] // *J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater.* – 2012 Jul. – Vol. 100, N 105. – P. 1444–1450.
5. Biology and cytotoxicity of dental materials: an in vitro study / M. Gociu [et al.] // *Rom. J. Morphol. Embryol.* – 2013. – Vol. 54, N 2. – P. 261–265.
6. Comparison of denture microwave disinfection and conventional antifungal therapy in the treatment of denture stomatitis: a randomized clinical study / M. M. Silva [et al.] // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* – 2012

Oct. – Vol. 114, N 4. – P. 469–479.

7. Effect of leaching residual methylmethacrylate concentrations on in vitro cytotoxicity of heat polymerized denture base acrylic resin processed with different polymerization cycles / C. Bural [et al.] // *J. Appl. Oral Sci.* – 2011 Aug. – Vol. 19, N 4. – P. 306–312.
8. Contact allergy to dimethacrylate / R. Vaswani [et al.] // *Cutis.* – 2012 Jan. – Vol. 89, N 1. – P. 10–12.
9. Salivary cytokine profiles in the immunocompetent individual with Candida-associated denture stomatitis / J. E. Leigh [et al.] // *Oral Microbiol. Immunol.* – 2002 Oct. – Vol. 17, N 5. – P. 311–314.
10. Луцкая, И. К. Проявления на слизистой оболочке полости рта заболеваний внутренних органов и СПИДа / И. К. Луцкая // *Мед. новости.* – 2008. – № 5. – С. 24–32.
11. Kantardjiev, T. V. Anti-Candida antibodies in serum and saliva of patients with denture stomatitis / T. V. Kantardjiev, E. V. Popova // *Folia. Med. (Plovdiv).* – 2002. – Vol. 44, N 4. – P. 39–44.
12. Сахарук, Н. А. Кандидоз: этиология, клиника, диагностика, лечение / Н. А. Сахарук, А. А. Козловская. – Витебск : ВГМУ, 2010. – 192 с.
13. Новиков, Д. К. Клиническая иммунопатология : руководство / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков. – М. : Мед. лит., 2009. – 464 с.
14. Microbial colonization and their relation with potential cofactors in patients with denture stomatitis / N. Chopde [et al.] // *J. Contemp. Dent. Pract.* – 2012 Jul. – Vol. 13, N 4. – P. 456–459.
15. Новиков, Д. К. Методы определения Т- и В-лимфоцитов диагностикумами на основе моноклональных антител / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков, В. В. Янченко // *Иммунопатология. Аллергология. Инфектология.* – 2000. – № 2. – С. 31–33.

Поступила 29.06.2017 г.

Принята в печать 10.10.2017 г.

References

1. Emami E, Taraf H, de Grandmont P, Gauthier G, de Koninck L, Lamarche C, et al. The association of denture stomatitis and partial removable dental prostheses: a systematic review. *Int J Prosthodont.* 2012 Mar-Apr;25(2):113-9.
2. de Lucena-Ferreira SC, Gomes Cavalcanti IM, Del Bel Cury AA. Efficacy of denture cleansers in reducing microbial counts from removable partial dentures: a short-term clinical evaluation. *Braz Dent J.* 2013;24(4):353-6. doi: 10.1590/0103-6440201302183
3. Naumovich SA, Rallo VN, Bunina MA, Naumovich SS. Pripasovka and applying of removable prostheses at total absence of teeth: ucheb-metod posobie. Minsk, RB: BGMU; 2010. 32 p. (In Russ.)
4. Gautam R, Singh RD, Sharma VP, Siddhartha R, Chand P, Kumar R. Biocompatibility of polymethylmethacrylate resins used in dentistry. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2012 Jul;100(5):1444-50. doi: 10.1002/jbm.b.
5. Gociu M, Pătroi D, Prejmerean C, Păstrăv O, Boboia S, Prodan D, et al. Biology and cytotoxicity of dental materials: an in vitro study. *Rom J Morphol Embryol.* 2013;54(2):261-5.
6. Silva MM, Mima EG, Colombo AL, Sanità PV, Jorge JH,

Massucato EM, et al. Comparison of denture microwave disinfection and conventional antifungal therapy in the treatment of denture stomatitis: a randomized clinical study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012 Oct;114(4):469-79. doi: 10.1016/j.oooo.2012.05.006

7. Bural C, Aktaş E, Deniz G, Ünlüçerçi Y, Bayraktar G. Effect of leaching residual methylmethacrylate concentrations on in vitro cytotoxicity of heat polymerized denture base acrylic resin processed with different polymerization cycles. *J Appl Oral Sci.* 2011 Aug;19(4):306-12
8. Vaswani R, Kim SJ, Sanchez A, Vaswani S. Contact allergy to dimethacrylate. *Cutis.* 2012 Jan;89(1):10-2.
9. Leigh JE, Steele C, Wormley F, Fidel PL Jr. Salivary cytokine profiles in the immunocompetent individual with Candida-associated denture stomatitis. *Oral Microbiol Immunol.* 2002 Oct;17(5):311-4.
10. Lutskaia IK. Implications on a mucosa of an oral cavity of diseases of internals and AIDS. *Med Novosti.* 2008;(5):24-32. (In Russ.)
11. Kantardjiev TV, Popova EV. Anti-Candida antibodies in serum and saliva of patients with denture stomatitis. *Folia Med (Plovdiv).* 2002;44(4):39-44.
12. Sakharuk NA, Kozlovskaya AA. Candidiasis: etiology, clinic, diagnostics, treatment. Vitebsk, RB: VGMU; 2010.

- 192 p. (In Russ.)
13. Novikov DK, Novikov PD. Clinical immunopathology: rukovodstvo. Moscow, RF: Med lit; 2009. 464 p. (In Russ.)
14. Chopde N, Jawale B, Pharande A, Chaudhari L, Hiremath V, Redasani R. Microbial colonization and their relation with potential cofactors in patients with denture stomatitis. J Contemp Dent Pract. 2012 Jul;13(4):456-9.
15. Novikov DK, Novikov PD, Yanchenko VV. Methods of determination of T - and V-lymphocytes diagnosticums on the basis of monoclonal antibodies. Immunopatologiya Allergologiya Infektologiya. 2000;(2):31-3. (In Russ.)

Submitted 29.06.2017

Accepted 10.10.2017

Сведения об авторах:

Карпук И.Ю. – к.м.н., доцент, докторант кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Новиков Д.К. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Сахарук Н.А. – к.м.н., доцент кафедры терапевтической стоматологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Karpuk I.Y. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, doctoral candidate of the Chair of Clinical Immunology & Allergology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Novikov D.K. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Clinical Immunology & Allergology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Sakharuk N.A. - Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Restorative Dentistry, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210029, ул. Правды, д. 66, кв. 112. E-mail: ikarpuk@mail.ru – Карпук Иван Юрьевич.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210029, Vitebsk, 66 Pravdy str., 112. E-mail: ikarpuk@mail.ru – Ivan Y. Karpuk.

РОЛЬ МИКРОФЛОРЫ И ЕЕ СПОСОБНОСТЬ ФОРМИРОВАТЬ БИОПЛЕНКУ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПЕРИОДОНТИТА

КОЛЧАНОВА Н.Э.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск,
Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №5. – С. 127-135.

THE ROLE OF MICROFLORA AND ITS CAPABILITY OF FORMING BIOFILM IN THE PATHOGENESIS OF CHRONIC PERIODONTITIS

KALCHANAVA N.E.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(5):127-135.

Резюме.

Цель – изучение этиологии хронического периодонтита и процесса формирования биопленки микроорганизмами, выделенными из периодонтальных карманов.

Материал и методы. Обследовано 97 пациентов с хроническим периодонтитом (ХП) и 30 человек без патологии периодонта. Все пациенты с ХП разделены на 3 группы в зависимости от тяжести течения заболевания (легкая, средняя, тяжелая).

Результаты. Анализ этиологии смешанной поддесневой микробной биопленки при детекции генетических маркеров пародонтопатогенных бактерий подтверждает высокую частоту выделения пародонтопатогенных видов 1-2 порядка при хроническом периодонтите (96%) по сравнению с контрольной группой (не более 20%). Установлено увеличение видового разнообразия и числа микроорганизмов в ассоциациях в поддесневой и наддесневой биопленке, что приводит к нарушению микробиоценоза. Анализ условно-патогенной микрофлоры показал увеличение количества стрептококков в наддесневой биопленке с хроническим периодонтитом. Установлено, что средняя масса биопленки, образуемая микроорганизмами, достоверно выше ($p < 0,001$) в тканях периодонта при тяжелой степени тяжести хронического периодонтита.

Заключение. Микроорганизмы, которые формируют биопленку, более патогенны и вызывают более тяжелый воспалительный процесс в тканях периодонта. Микроорганизмы, у которых способность формировать биопленку в условиях *in vitro* выражена больше, обладают более высокой способностью инициировать тяжелый воспалительный процесс в периодонте. Применение динамических условий уменьшает образование биопленки микроорганизмами или не влияет на этот процесс по сравнению со статическими условиями. При смешанной биопленке могут наблюдаться следующие закономерности: средний уровень продукции биопленки в сравнении с изолятами ее образующими; уменьшение массы биопленки, вероятно, из-за антагонистических взаимодействий между видами ее образующими; увеличение биопленкообразования при симбиотических взаимодействиях.

Ключевые слова: биопленка, хронический периодонтит, микроорганизмы, пародонтопатогены.

Abstract.

Objectives. To study the etiology of chronic periodontitis and the process of biofilm formation by microorganisms isolated from periodontal pockets.

Material and methods. 97 patients with chronic periodontitis and 30 persons without any periodontal disease were examined. All patients with chronic periodontitis were divided into 3 groups, depending on the severity of their disease.

Results. The analysis of the etiology of multi-species subgingival microbial biofilm in the detection of genetic markers of parodontopathogenic bacteria confirms the high incidence of parodontopathogenic species of the 1st – the 2nd order in chronic periodontitis (96%) compared with the control group (not more than 20%). An increase in the species diversity and in the number of microorganisms in the associations in the subgingival and supragingival biofilms has been established,

which leads to the microbiocenosis disturbance. The analysis of the opportunistic microflora showed an increase in the specific gravity of resident microorganisms in the supragingival biofilm with chronic periodontitis. The average mass of biofilms formed by microorganisms is significantly higher ($p < 0,001$) in periodontal tissues with great severity of chronic periodontitis.

Conclusions. The microorganisms that form the biofilm are more pathogenic and cause a more serious inflammatory process in the periodontal tissues. Microorganisms whose capability to form biofilms under in vitro conditions is more pronounced, possess a greater power to initiate a severe inflammatory process in periodontium. The use of dynamic conditions reduces the formation of biofilms by microorganisms or does not affect this process under static ones. With a mixed biofilm, the following regularities can be observed: the average biofilm production level in comparison with the isolates of its constituents; a decrease in the weight of the biofilm, probably due to antagonistic interactions between the species forming it; an increase of biofilm formation in symbiotic interactions.

Key words: biofilm, chronic periodontitis, microorganisms, parodontopathogens.

Важность изучения аспектов этиологии и патогенеза болезней пародонта, кроме высокой распространенности среди населения в различных странах, подчеркивает тот факт, что пародонтальная инфекция служит пусковым и поддерживающим механизмом развития системной патологии и обуславливает ее общемедицинскую и социальную значимость [1-4].

Микробный фактор, являясь одним из самых важных этиологических агентов, обуславливает различные клинические проявления заболеваний пародонта. При этом существенное значение в их патогенезе имеют состав и видовая специфичность микроорганизмов в зубном налете, его объем, длительность нахождения на участках слизистой десны и тканях пародонта [5].

Целью являлось изучение этиологии хронического пародонтита и процесса формирования биопленки микроорганизмами, выделенными из пародонтальных карманов.

Материал и методы

С целью изучения пародонтальной биопленки нами обследовано 97 пациентов с хроническим пародонтитом (ХП) и 30 человек без патологии пародонта в анамнезе на базе кафедры терапевтической стоматологии УО «ВГМУ» и УЗ «Витебская областная стоматологическая поликлиника». Все пациенты с ХП разделены на 3 группы в зависимости от тяжести течения заболевания (легкая, средняя, тяжелая). Забор материала для исследования проводили из пародонтального кармана или зубодесневой борозды натошак перед утренней чисткой зубов. Посев микроорганизмов параллельно проводили на среды Шедлера и Мюллера-Хинтона, инкубировали при 5% CO₂. Для количественного 4-секторного

посева использовали методику по Мельникову-Цареву на 5%-ном кровяном агаре Шедлера. Идентификацию микроорганизмов проводили с помощью тест-систем на автоматизированном биохимическом анализаторе АТВ EXPRESSION® (Биомерье). Для идентификации стрептококков использовали тест-систему для экспресс-идентификации микроорганизмов: rapid ID 32 STREP. Генодиагностику ДНК пародонтопатогенов проводили с использованием наборов ООО НПФ «Литех» (Москва, Россия). При идентификации пародонтопатогенных видов бактерий мы использовали классификацию, предложенную В.Н. Царевым с соавт. (2011), которая основана на выделении пародонтопатогенных видов 1 и 2 порядка в зависимости от их приоритетной значимости в развитии патологии пародонта. Для определения способности полученного изолята к образованию биопленки был использован модифицированный нами метод с применением 96-луночного пластикового планшета [6]. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программ «Statistica 10.0», «MS Excel».

Результаты и обсуждение

У пациентов с хроническим пародонтитом получены следующие данные. Из обследованных нами 97 пациентов *P. endodontalis* выявили у 72 пациентов (74,2%), *T. denticola* – у 64 (65,9%), *P. gingivalis* – у 49 (50,5%) пациентов, *T. forsythia* – у 47 (48,5%), *F. nucleatum* – у 39 (40,2%), *P. intermedia* – у 32 (32,9%) человек и *A. actinomycetemcomitans* выявили у 20 (20,6%).

В то же время из 30 обследованных человек без патологии пародонта в анамнезе только у 2 (6,7%) с помощью системы «Дентоскрин» была

выявлена *T. denticola* (*T. d.*) и *F. nucleatum* (*F.n.*), и у 3 (10%) человек – *P. endodontalis* (*P. e.*), у 1 (3,3%) – *T. forsythia* (*T.f.*), и *P. intermedia* (*P. i.*), *A. actinomycetemcomitans* (*A. a.*) и *P. gingivalis* (*P. g.*) в контрольной группе не идентифицировали (рис. 1).

При исследовании относительной частоты встречаемости всех видов пародонтопатогенов 1-2 порядка у пациентов с хроническим периодонтитом и лиц контрольной группы данные статистически достоверно отличались друг от друга, $p < 0,001$.

У наблюдаемых пациентов пародонтопатогены выделялись как в виде единичных микроорганизмов, так и в многовидовых их ассоциациях.

Всего при хроническом периодонтите выделяется до 6 пародонтопатогенных видов 1-2 порядка из 7 возможных при использовании наборов фирмы «Литех». В то же время в контрольной группе у 70% обследованных в области зубодесневой борозды не было выявлено ни одного пародонтопатогена 1-2 порядка, у 2 человек (6,7%) – один вид или два вида, у 1 (3,3%) – три вида (рис. 2).

При хроническом периодонтите у 10 человек (10,3%) выявлен только один вид пародонтопатогенов, у 14 (14,4%) – два вида, у 21 (21,6%) – три вида, у 22 (22,7%) – четыре вида, у 18 (18,6%) – пять видов, у 7 (7,2%) – шесть видов пародонтопатогенов. Таким образом, у 84,5% пациентов

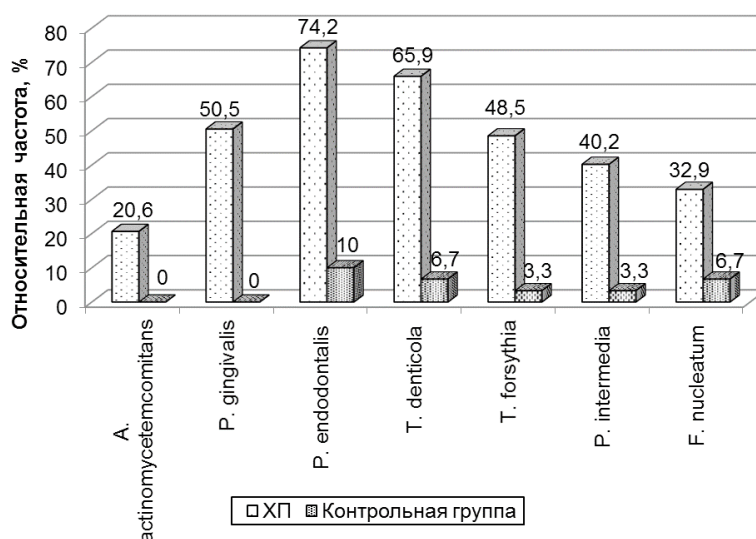


Рисунок 1 – Относительная частота выявления пародонтопатогенов 1 и 2 порядка у обследованных пациентов, %.

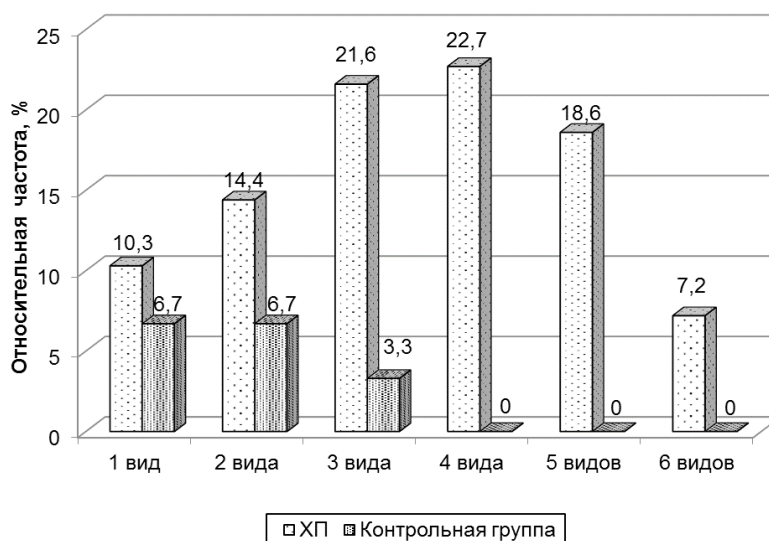


Рисунок 2 – Относительная частота встречаемости пародонтопатогенных видов микроорганизмов 1-2 порядка в ассоциациях у обследованных пациентов, %.

с хроническим периодонтитом были выявлены ассоциации 2-6 видов пародонтопатогенов 1-2 порядка.

Анализ данных показал, что в контрольной группе и у пациентов с ХПЛ пародонтопатогены 1-2 порядка выделялись как в виде единичных видов, так и ассоциациями от 2 до 4 видов, статистически значимых различий не выявлено. У пациентов с ХПЛ на 37,3% достоверно ($p < 0,01$) увеличилось число *T. forsythia*, на 43,3% – *T. denticola*. Частота встречаемости остальных видов микроорганизмов достоверно не отличалась. В контрольной группе количество пациентов, у которых отсутствовали пародонтопатогены, было достоверно ($p < 0,001$) выше на 60,7%. Достоверно ($p < 0,001$) увеличилось у пациентов с ХПС в сравнении с контрольной группой частота встречаемости *P. gingivalis* на 67,7%, *T. forsythia* – 87%, *T. denticola* – 73,9%, *P. endodontalis* – 41,6%, *P. intermedia* – 32,2%. *A. actinomycetemcomitans* и *F. nucleatum* встречались одинаково при ХПС и контрольной группы. При ХПС статистически значимо выше частота выделения ассоциаций микроорганизмов 3-5 видов ($p < 0,01$). Количество пациентов без пародонтопатогенов достоверно ($p < 0,001$) выше в контрольной группе.

Аналогичная тенденция увеличения частоты встречаемости пародонтопатогенов наблюдалась и в группе с ХПТ. Статистически достоверно ($p < 0,001$) выросла частота *A. actinomycetemcomitans* – 52,9%, *P. gingivalis* – 67,6%, *T. forsythia* – 87,9%, *T. denticola* – 60,9%, *P. endodontalis* – 57,6%, *P. intermedia* – 49,6%, *F. nucleatum* – 40,4%. У пациентов с ХПТ при выделении микроорганизмов достоверно чаще встречались ассоциации 4-6 видов пародонтопатогенов, чем в контрольной группе ($p < 0,001$).

Из выделенных микроорганизмов при ХПЛ и ХПС установлено достоверное ($p < 0,001$) увеличение *P. gingivalis* на 52,1%, *T. forsythia* – 49,7%, *T. denticola* – 30,6%, *P. endodontalis* – 26,6% при ХПС. Частота встречаемости *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedia*, *F. nucleatum* статистически достоверно не отличалась в двух группах. При анализе видов микроорганизмов, которые выделялись совместно, 1-2 вида чаще встречались при ХПЛ, а 4-5 видов при ХПС ($p < 0,001$). При ХПТ достоверно выше частота встречаемости *A. actinomycetemcomitans* на 46,4%, чем у пациентов с ХПС ($p < 0,001$). Пародонтопатогены *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola*, *P. endodontalis*, *P. intermedia*, *F. nucleatum* встречались при сред-

ней и тяжелой степени тяжести, статистически значимых различий не выявлено. У исследуемых групп пациентов микроорганизмы чаще выделялись в виде ассоциаций из 4-6 видов, при ХПС достоверно выше уровень частоты у ассоциаций из 3 видов ($p < 0,05$).

При тяжелой степени хронического периодонтита *A. actinomycetemcomitans* выявили у 18 человек (52,9%), что достоверно выше, чем при легкой степени ($p < 0,001$). Пародонтопатогены *P. gingivalis* чаще встречались при ХПТ ($p < 0,001$) на 52%, *T. forsythia* – 50,6%, *P. endodontalis* – 42,6%, *P. intermedia* на 34,1%. У пациентов с легкой и тяжелой степенями в частоте встречаемости *T. denticola* и *F. nucleatum* достоверных различий не выявлено. Один вид пародонтопатогенов был определен в группе с ХПЛ у 11 человек, что составило 34,4% и было достоверно выше, чем у пациентов с ХПТ ($p < 0,01$). От четырех до и пяти видов было выделено у 11 пациентов с ХПТ 32,4% от общего числа пациентов. Шесть видов наблюдались в ассоциации у 6 пациентов, что составило 17,6%. У пациентов с ХПТ в составе ассоциаций микроорганизмов, которые выделялись из поддесневой биопленки, было достоверно больше видов пародонтопатогенов ($p < 0,01$).

При анализе условно-патогенной микрофлоры, выделенной бактериологическим методом, установлено статистически значимое увеличение числа *Streptococcus sanguinis*, который был выделен у 10 человек контрольной группы по сравнению с одним микроорганизмом при тяжелой степени ХП. *Streptococcus salivarius*, в контрольной группе встречался у 6 человек, в то время как при легкой степени не выделялся. При хроническом периодонтите возросло разнообразие видов микроорганизмов в 3 раза в сравнении в контрольной группой. *Streptococcus anginosus* был выделен при ХП у 10 человек, что составило 10,3%, *Lactococcus lactis* – 5 (5,2%), *Gemella haemolisans* – 3 (3,1%), *Streptococcus mutans* – 2 (2,1%), *Streptococcus vestibularis*, *Streptococcus pneumoniae* и *Leuconostoc spp.* – 1 (1%), кроме того *Staphylococcus epidermidis* – 9 (9,3%) и *Candida albicans* – 3 (3,1%). Таким образом, видовое разнообразие микроорганизмов у пациентов с ХП достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). Данные представлены в таблице 1.

При сравнении частоты выделения условно-патогенных микроорганизмов в зависимости от степени тяжести ХП статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$).

Для количественной характеристики степени обсеменённости микроорганизмами нами было использовано микробное число (колониеобразующие единицы в 1 г зубного налета – КОЕ/г), выраженное в виде десятичного логарифма (lg КОЕ/г). Установлено, что количество условно-патогенных

микроорганизмов, определяемое в наддесневой биоплёнке, достоверно выше у пациентов с ХП, чем в контрольной группе. При более тяжелом течении процесса в тканях периодонта увеличивается количество бактерий, чем при легкой, средней степени тяжести ХП (табл. 2).

Таблица 1 – Частота выделения условно-патогенных микроорганизмов в наддесневой биоплёнке у пациентов с хроническим периодонтитом и в контрольной группе, n %

Показатель	Контрольная группа (n=30)	Хронический периодонтит (n=97)	Фишера р, двусторонний
Тяжелая степень (n=34)			
<i>Streptococcus oralis</i>	8 (26,7)	13 (38,2)	p>0,05
<i>Streptococcus mitis</i>	5 (16,7)	9 (26,5)	p>0,05
<i>Streptococcus anginosus</i>	0	4 (11,8)	p>0,05
<i>Streptococcus mutans</i>	0	2 (5,9)	p>0,05
<i>Streptococcus salivarius</i>	6 (20)	2(5,9)	p>0,05
<i>Lactococcus lactis</i>	0	2(5,9)	p>0,05
<i>Streptococcus sanguinis</i>	10 (33,3)	1 (2,9)	p<0,01
<i>Gemella morbillorum</i>	1 (3,3)	1 (2,9)	p>0,05
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0	6 (17,6)	p<0,01
<i>Candida albicans</i>	0	3 (8,8)	p>0,05
Средняя степень (n=31)			
<i>Streptococcus oralis</i>	8 (26,7)	8 (25,8)	p>0,05
<i>Streptococcus mitis</i>	5 (16,7)	5 (16,1)	p>0,05
<i>Gemella morbillorum</i>	1 (3,3)	3 (9,7)	p>0,05
<i>Streptococcus sanguinis</i>	10 (33,3)	4 (12,9)	p>0,05
<i>Streptococcus anginosus</i>	0	3 (9,7)	p>0,05
<i>Streptococcus salivarius</i>	6 (20)	2 (6,5)	p>0,05
<i>Lactococcus lactis</i>	0	2 (6,5)	p>0,05
<i>Streptococcus vestibularis</i>	0	1 (3,2)	p>0,05
<i>Gemella haemolisans</i>	0	1 (3,2)	p>0,05
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0	3 (9,7)	p>0,05
Легкая степень (n=32)			
<i>Streptococcus oralis</i>	8 (26,7)	8 (25)	p>0,05
<i>Streptococcus mitis</i>	5 (16,7)	10 (31,3)	p>0,05
<i>Streptococcus sanguinis</i>	10 (33,3)	5 (15,6)	p>0,05
<i>Streptococcus anginosus</i>	0	3 (9,4)	p>0,05
<i>Gemella morbillorum</i>	1 (3,3)	3 (9,4)	p>0,05
<i>Streptococcus pneumonia</i>	0	1 (3,1)	p>0,05
<i>Leuconostoc spp</i>	0	1 (3,1)	p>0,05
<i>Gemella haemolisans</i>	0	1 (3,1)	p>0,05
<i>Streptococcus salivarius</i>	6 (20)	0	p<0,01

Таблица 2 – Количество микроорганизмов у пациентов с хроническим периодонтитом и в контрольной группе, Lg КОЕ/г

N	Группа пациентов	Lg КОЕ/г, Ме; LQ – UQ	p
1	Контрольная группа	4,7; 4-5	p ₁₋₂ <0,01; p ₁₋₃ <0,001; p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,001
2	ХПЛ	5; 4,7-5,7	
3	ХПС	6,7; 6-6,7	
4	ХПТ	8; 7,7-8	

Таблица 3 – Средняя масса биопленки, образуемая *Streptococcus spp.*, в зависимости от тяжести течения хронического периодонтита

Степень тяжести	N	мкг/лунку, Ме; LQ - UQ	p
1. Легкая	32	3,83; 0,0-5,57*	p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001
2. Средняя	31	8,85; 5,7-19,26*	
3. Тяжелая	34	22,94; 15,2- 40,06*	

С помощью разработанных методов культивирования, а также количественных и качественных показателей определения микробной биопленки нами изучена способность формировать биоплёнку 106 клинических изолятов, выделенных от пациентов с хроническим периодонтитом разной степени тяжести.

Среди изученных штаммов стрептококков (n=97) способность формировать биоплёнку была обнаружена у 83,9% изолятов, среди стафилококков (n=9) 88,9%, среди грибов *Candida spp.* (n=3) 100%. В качестве положительного контроля был исследован пародонтопатоген 2 порядка АТСС штамм *Eikenella corrodens*.

У пациентов с хроническим периодонтитом обнаружено, что наиболее часто способность формировать биоплёнку встречалась у представителей *Streptococcus spp.* соответственно при тяжёлом течении заболевания – 94,1%, при средней степени – 83,9%, при легкой – 71,9%. Исходя из полученных данных, в 100% случаев биоплёнку образует *Streptococcus oralis*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus mutans*, наименьшей способностью образовывать биоплёнку обладали *Gemella haemolisans*, *Gemella morbillorum*, *Lactococcus lactis*, *Leuconostoc spp.* (от 0 до 75%).

Средняя масса биопленки, образованная стрептококками (n=97), выделенными от пациентов с ХП, составила 8,95; 4,5 – 22,8 мкг/лунку, средняя масса биопленки, образованная стафилококками (n=9), составила 10,9; 5,86 – 53,6 мкг/лунку, масса АТСС штамма *Eikenella corrodens* – 12,08 мкг/лунку, средняя масса *Candida spp.* (n=3) – 14,06; 9,3 – 11,6 мкг/лунку.

Исходя из полученных данных, средняя масса биопленки, образуемая микроорганизмами, выделенными от пациентов с ХП, достоверно выше (p<0,001) при тяжелой степени тяжести ХП, чем в контрольной группе и при средней и легкой тяжести ХП (табл. 3).

В физиологических условиях полости рта при ХП формирование биопленки происходит в среде с постоянным током ротовой жидкости.

Проведено сравнение массы биопленки при динамических и статических условиях, данные представлены на рисунке 3.

Для изучения формирования смешанных биоплёнок нами смоделированы in vitro следующие варианты многокомпонентных биопленок: трёхкомпонентная биоплёнка – *Streptococcus sanguinis* + *Streptococcus oralis* + *Streptococcus mitis*; двухкомпонентная биопленка – *Staphylococcus epidermidis* + *Streptococcus oralis*, *Staphylococcus epidermidis* + *Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis* + *Candida albicans*, *Streptococcus anginosus* + *Candida albicans* (рис. 4-8).

Таким образом, при смешанной биопленке может наблюдаться: средний уровень продукции биопленки в сравнении с изолятами ее образующими; уменьшение массы биопленки, вероятно, из-за антагонистических взаимодействий между видами; увеличение биопленкообразования при симбиотических взаимодействиях.

Заключение

1. Анализ этиологии смешанной поддесневой микробной биопленки при детекции генетических маркеров пародонтопатогенных бактерий демонстрирует достоверно высокую частоту вы-

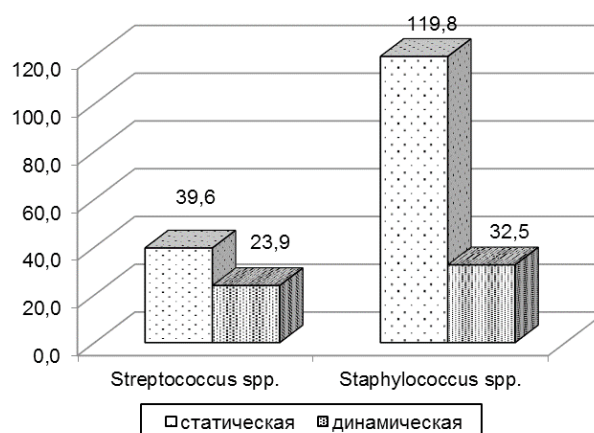


Рисунок 3 – Масса *Streptococcus spp.* и *Staphylococcus spp.* в динамических и статических условиях среды.

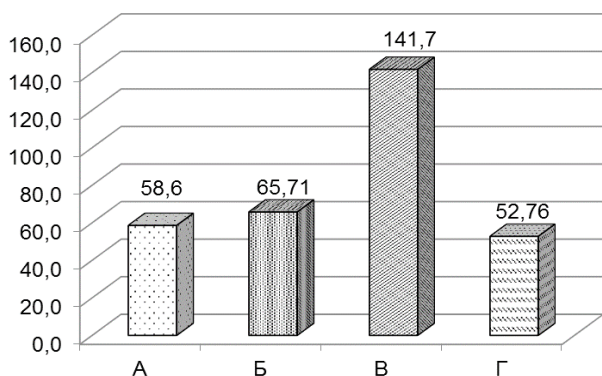


Рисунок 4 – Соотношение массы смоделированной трехкомпонентной биопленки с однородной (моно-) биоплёнкой *Streptococcus sanguinis* + *Streptococcus oralis* + *Streptococcus mitis*: А – трехкомпонентная биопленка, Б – *Streptococcus sanguinis*, В – *Streptococcus oralis*, Г – *Streptococcus mitis*.

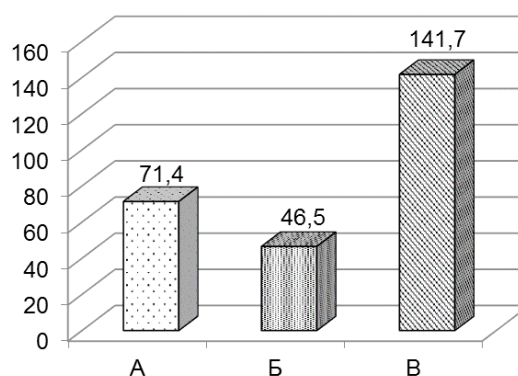


Рисунок 5 – Соотношение массы смоделированной двухкомпонентной биопленки с однородной (моно-) биоплёнкой *Staphylococcus epidermidis* + *Streptococcus oralis*: А – двухкомпонентная биопленка, Б – *Staphylococcus epidermidis*, В – *Streptococcus oralis*.

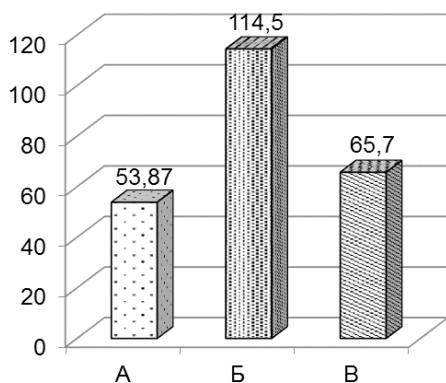


Рисунок 6 – Соотношение массы смоделированной двухкомпонентной биопленки с однородной (моно-) биоплёнкой *Staphylococcus epidermidis* + *Streptococcus mitis*: А – двухкомпонентная биопленка, Б – *Staphylococcus epidermidis*, В – *Streptococcus sanguinis*.

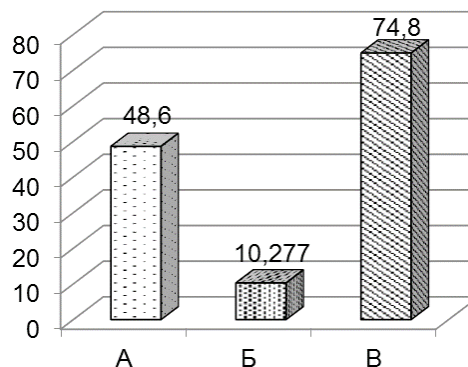


Рисунок 7 – Соотношение массы смоделированной двухкомпонентной биопленки с однородной (моно-) биоплёнкой *Streptococcus oralis* + *Candida albicans*: А – двухкомпонентная биоплёнка, Б – *Candida albicans*, В – *Streptococcus oralis*.

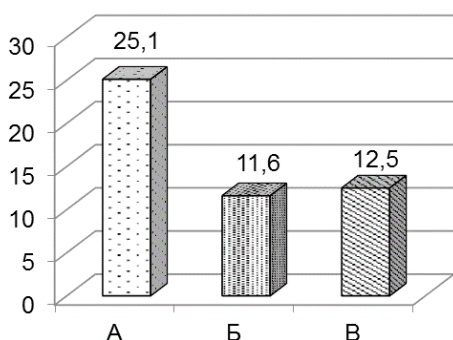


Рисунок 8 – Соотношение массы смоделированной двухкомпонентной биопленки с однородной (моно-) биоплёнкой *Streptococcus anginosus* + *Candida albicans*: А – двухкомпонентная биоплёнка, Б – *Candida albicans*, В – *Streptococcus anginosus*.

деления пародонтопатогенных видов 1-2 порядка при хроническом пародонтите (96%) по сравнению с контрольной группой (не более 20%).

2. Сравнительный анализ частоты встречаемости ассоциаций пародонтопатогенов 1-2 порядка в смешанной поддесневой биоплёнке, формирующейся при различной степени тяжести хронического периодонтита, свидетельствует об увеличении видового разнообразия и числа микроорганизмов в ассоциациях, что приводит к нарушению микробиоценоза. В составе ассоциаций в сравнении с контрольной группой при легкой степени хронического периодонтита достоверно чаще встречались *T. forsythia* и *T. denticola*; при средней – *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola*,

P. endodontalis, *P. intermedia*; при тяжелой – *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola*, *P. endodontalis*, *P. intermedia*, *F. nucleatum*.

4. Частота встречаемости резидентной микрофлоры в составе наддесневой биопленки в сравнении с контрольной группой статистически значимо не различаются. В то же время установлено, что количество стрептококков в наддесневой биопленке достоверно выше у пациентов с хроническим периодонтитом и нарастает у пациентов с более тяжелой степенью заболевания, что приводит к прогрессированию воспалительного процесса. В контрольной группе количество бактерий составило 4,7; 4-5 Lg КОЕ/г, в группе пациентов с ХПЛ – 5; 4,7-5,7 Lg КОЕ/г, ХПС – 6,7; 6-6,7 Lg КОЕ/г и ХПТ – 8; 7,7-8 Lg КОЕ/г.

5. Средняя масса биопленки, образуемая микроорганизмами, достоверно выше ($p < 0,001$) при тяжелой степени течения хронического периодонтита, чем в контрольной группе, а также легкой и средней степени. Таким образом, микроорганизмы, которые формируют биопленку, обладают большим патогенным потенциалом и вызывают более тяжелый воспалительный процесс в тканях пародонта.

6. Установлено, что в динамических условиях возможно уменьшение образования биопленки микроорганизмами или образование биопленки происходит в такой же степени, как и при статических условиях. При смешанной биопленке

может наблюдаться: средний уровень продукции биопленки в сравнении с изолятами ее образующими; уменьшение массы биопленки, вероятно, из-за антагонистических взаимодействий между видами; увеличение биопленкообразования при симбиотических взаимодействиях.

Литература

1. Борисенко, Л. Г. Распространенность кариеса зубов и болезней пародонта, нуждаемость в стоматологической помощи пожилого населения Республики Беларусь / Л. Г. Борисенко // Мед. журн. – 2005. – № 2. – С. 28–30.
2. Дедова, Л. Н. Состояние тканей пародонта и кариеса поверхности корня по данным эпидемиологического обследования 35–54-летних жителей Республики Беларусь / Л. Н. Дедова, О. В. Кандрукевич, Е. А. Бондарик // Стоматол. журн. – 2006. – № 4. – С. 322–323.
3. Утеря зубов у пожилого населения Беларуси / П. А. Леус [и др.] // Стоматол. журн. – 2003. – № 2. – С. 36–37.
4. Юдина, Н. А. Болезни пародонта у населения Республики Беларусь / Н. А. Юдина // Dental Forum. – 2005. – № 2. – С. 16–19.
5. Risk of aggressive periodontitis in adolescent carriers of the JP2 clone of *Aggregatibacter* (*Actinobacillus*) *actinomycetemcomitans* in Morocco: a prospective longitudinal cohort study / D. Haubek [et al.] // Lancet. – 2008 Jan. – Vol. 371, N 9608. – P. 237–242.
6. Колчанова, Н. Э. Определение образования микробной биопленки бактериями пародонтального кармана и ее устойчивости к химическим и биологическим объектам / Н. Э. Колчанова, В. К. Окулич, В. Е. Шилин // Иммунопатология. Аллергология. Инфектология. – 2015. – № 3. – С. 56–61.

Поступила 04.08.2017 г.

Принята в печать 10.10.2017 г.

References

1. Borisenko LG. Prevalence of caries of teeth and illnesses of a periodontium, needs in the stomatologic help of the elderly population of Republic of Belarus. Med Zhurn. 2005;(2):28-30. (In Russ.)
2. Dedova LN, Kandrukevich OV, Bondarik EA. Condition of tissues of a periodontium and caries of a surface of a root according to epidemiological inspection of 35-54-year-old residents of Republic of Belarus. Stomatol Zhurn. 2006;(4):322-3. (In Russ.)
3. Leus PA, Borisenko LG, Kazeko LA, Agievtseva SV. Loss of teeth at the elderly population of Belarus. Stomatol Zhurn. 2003;(2):36-7. (In Russ.)

4. Yudina NA. Illnesses of the parodont at the population of Republic of Belarus. Dental Forum. 2005;(2):16-9. (In Russ.)
5. Haubek D, Ennibi OK, Poulsen K, Vaeth M, Poulsen S, Kilian M. Risk of aggressive periodontitis in adolescent carriers of the JP2 clone of *Aggregatibacter* (*Actinobacillus*) *actinomycetemcomitans* in Morocco: a prospective longitudinal cohort study. Lancet. 2008 Jan;371(9608):237-42. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60135-X
6. Kolchanova NE, Okulich VK, Shilin VE. Definition of formation of microbial biomembrane bacteria of a periodontal pocket and its fastness to chemical and biological objects. Immunopatologiya Allergologiya Infektologiya. 2015;(3):56-61. (In Russ.)

Submitted 04.08.2017

Accepted 10.10.2017

Сведения об авторах:

Колчанова Н.Э. – аспирант кафедры клинической микробиологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Kalchanava N.E. – postgraduate of the Chair of Clinical Microbiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра клинической микробиологии. E-mail: natali.kolchanova777@gmail.com – Колчанова Наталья Эдуардовна.

Correspondence address: *Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Clinical Microbiology. E-mail: natali.kolchanova777@gmail.com –Natalia E. Kalchanava.*

УСТОЙЧИВОСТЬ МАТРИКСА МОНО- И МНОГОКОМПОНЕНТНОЙ БИОПЛЕНОК, ОБРАЗОВАННЫХ МИКРОФЛОРОЙ ПЕРИОДОНТАЛЬНОГО КАРМАНА В СТАТИЧЕСКИХ И ДИНАМИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ СРЕДЫ IN VITRO И ИХ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

КОЛЧАНОВА Н.Э.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №5. – С. 136-144.

THE STABILITY OF THE MATRIX OF MONO- AND MULTI-SPECIES BIOFILMS, FORMED BY PERIODONTAL POCKET MICROFLORA, IN STATIC AND DYNAMIC CONDITIONS OF THE ENVIRONMENT IN VITRO AND THEIR ANTIBIOTIC RESISTANCE

KALCHANAVA N.E.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(5):136-144.

Резюме.

Целью исследования являлось изучить устойчивость матрикса моно- и многокомпонентной биопленок, образованных микрофлорой периодонтального кармана в статических и динамических условиях среды in vitro к ферментам, антисептикам, биологическим жидкостям и их антибиотикорезистентность.

Материал и методы. Изучены микробные биопленки 10 клинических изолятов, полученных от пациентов с хроническим периодонтитом, а также 15 изолятов, выделенных при гнойно-воспалительных заболеваниях. Проведено определение способности к разрушению суспензии экзополимерного матрикса моно- и многокомпонентных биопленок в статических и динамических условиях следующими ферментами и антисептиками: альфа-ДНКазы, гиалуронидазы I типа, трипсина, протеиназы К, альфа-амилазы панкреатической, ацетилцистеина, хлоргексидина 0,05% и 2%, диметилсульфоксида 25% перекиси водорода 3%. Определена антибиотикорезистентность планктонных форм *Streptococcus spp.* и в составе биопленки к антибиотикам.

Результаты. При изучении действия антисептиков и ферментов на матрикс биопленок установлено, что наибольшей способностью к разрушению экзополимерного матрикса обладали 25% диметилсульфоксид и протеиназа К. Согласно полученным данным более чувствительным к большинству ферментов и антисептиков был матрикс монобиопленки *Streptococcus spp.* ($p < 0,05$). Чувствительность многокомпонентных биопленок соответствует чувствительности самого устойчивого матрикса. Динамические условия среды влияют на процессы образования биопленки, повышая ее резистентность и устойчивость к антисептикам и ферментам. При изучении чувствительности *Streptococcus spp.* в составе биопленки к антибактериальным препаратам выявлено снижение чувствительности бактерий ко всем исследованным АБ относительно планктонных форм. Выявлена корреляция массы биопленки с уровнем резистентности к антибактериальным препаратам. Таким образом, микроорганизмы, способность которых формировать биопленку выше, более резистентны к антибактериальным препаратам.

Ключевые слова: биопленка, хронический периодонтит, антибиотики, антисептики, ферменты, ротовая жидкость.

Abstract.

Objectives. To study the stability of the matrix of mono- and multi-species biofilms formed by periodontal pocket microflora in the static and dynamic conditions of the environment in vitro to enzymes, antiseptics, biological fluids and

their antibiotic resistance.

Material and methods. Microbial biofilms of 10 clinical isolates, obtained from patients with chronic periodontitis as well as 15 isolates isolated in purulent-inflammatory diseases were studied. The ability to destroy the suspension of the exopolymer matrix of mono- and multi-species biofilms in static and dynamic conditions by the following enzymes and antiseptics was determined: alpha-DNase, hyaluronidase type I, trypsin, proteinase K, alpha-amylase pancreatic, acetylcysteine, 0,05% and 2% chlorhexedin, dimethylsulfoxide 25% hydrogen peroxide 3%. The antibiotic resistance of plankton forms of *Streptococcus* spp and also in the composition of biofilm to antibiotics has been determined.

Results. When studying the effect of antiseptics and enzymes on the biofilms matrix, it has been found that 25% dimethylsulfoxide and proteinase K were the most capable of destroying the exopolymer matrix. According to the data obtained, the matrix of monobiofilm *Streptococcus* spp ($p < 0,05$) was more sensitive to most enzymes and antiseptics. The sensitivity of multi-species biofilms corresponds to the sensitivity of the most stable matrix. The dynamic environmental conditions affect the biofilm formation processes, increasing its resistance and stability to antiseptics and enzymes. When studying the sensitivity of *Streptococcus* spp. in the composition of biofilm to antibacterial drugs, a decrease in the sensitivity of bacteria to all the investigated antibiotics with regard to plankton forms was revealed. The correlation between the biofilm weight and the level of resistance to antibacterial drugs was found. Thus microorganisms the ability of which to form a biofilm is higher are more resistant to antibacterial drugs.

Key words: *biofilm, chronic periodontitis, antibiotics, antiseptics, enzymes, oral fluid.*

Бактериальные биопленки играют важную роль в возникновении хронических инфекционных процессов, особенно при наличии в организме человека различных имплантов, лечебно-диагностических устройств и инструментов – катетеров, протезов, искусственных клапанов сердца, контактных линз [1, 2]. В настоящее время полагают, что 60-65% инфекционных заболеваний связаны с возбудителями, способными формировать биопленки. Важной особенностью биопленок является их высокая устойчивость к неблагоприятным воздействиям, включая устойчивость к антибактериальным препаратам, что в значительной степени обусловлено наличием экзополимерного матрикса. Показано, что экзополимерный матрикс биопленки может ограничивать диффузию веществ и связывать антимикробные препараты, препятствовать воздействию на бактериальную клетку факторов системы иммунитета. Показано, что отрицательно заряженные экзополисахариды матрикса биопленок весьма эффективно защищают бактерии от гидрофильных и положительно заряженных антибиотиков [3]. Одним из эффективных способов борьбы с инфекцией, вызванной возбудителем, образующим биопленку, может являться разрушение экзополимерного матрикса, поскольку это резко снижает устойчивость бактерий к различным факторам, в том числе антибактериальным препаратам.

Целью исследования являлось изучить устойчивость матрикса моно- и многокомпонентной биопленок, образованных микрофлорой периодонтального кармана в статических и дина-

мических условиях среды *in vitro* к ферментам, антисептикам, биологическим жидкостям и их антибиотикорезистентность.

Материал и методы

Обследование пациентов с хроническим периодонтитом проводилось по единой схеме. В день обращения перед проведением лечебных мероприятий (проба 1) и в день завершения лечения (проба 2) производился забор ротовой жидкости за час до еды в стерильные пробирки. Материал для исследования забирали из периодонтальных карманов с помощью стерильных бумажных штифтов (№30) и транспортировали в лабораторию для идентификации микроорганизмов с помощью тест-систем rapid ID 32 STREP на автоматизированном биохимическом анализаторе ATB EXPRESSION® (Биомерье).

Нами изучены микробные биопленки 10 клинических изолятов, полученных от пациентов с хроническим периодонтитом на базе кафедры терапевтической стоматологии УО «ВГМУ» и УЗ «Витебская областная стоматологическая поликлиника», а также изучены 15 изолятов, выделенных при гнойно-воспалительных заболеваниях на базе бактериологической лаборатории Республиканского научно-практического центра «Инфекция в хирургии». Смоделированы *in vitro* многовидовые биопленки: трехкомпонентная биопленка – *Streptococcus sanguinis* + *Streptococcus oralis* + *Streptococcus mitis*; двухкомпонентная биопленка – *Staphylococcus*

epidermidis + Streptococcus oralis, Staphylococcus epidermidis + Streptococcus mitis, Streptococcus oralis + Candida albicans, Streptococcus anginosus + Candida albicans.

С целью изучения устойчивости микробной биопленки мы использовали стандартную методику моделирования биопленки на полимерной мембране в прогрессивно истощающейся среде. Оценка способности различных агентов разрушать матрикс бактериальных биопленок производилась посредством разработанного ранее метода [4]. Для пересчета единиц оптической плотности в мкг/мл выделенного Конго-красного использовалась формула:

$$X=(0,101+11,04*[E_{\text{опт. плотн. пробы}} - E_{\text{опт. плотн. контроля}}])^2$$

Нами проведено определение способности к разрушению суспензии экзополимерного матрикса следующими ферментами: альфа-ДНКазы, гиалуронидазы I типа, трипсина, протеиназы К, альфа-амилазы панкреатической. Все ферменты брались в концентрации 1 мг/мл. Также нами исследованы антисептики, используемые в клинической практике врача-стоматолога: хлоргексидин 2 и 0,05%, перекись водорода 3%, диметилсульфоксид 25%, а также ацетилцистеин. Чувствительность к антибактериальным препаратам планктонных форм бактерий и бактерий в составе биопленки, а также в качестве критерия чувствительности изолята к антибиотикам (АБ) использовались рекомендации Европейского комитета по тестированию антимикробной резистентности (EUCAST, 2017).

Полученные данные подвергались статистической обработке с помощью пакета прикладных таблиц «Statistica» (Version 10-Index, лицензия №СТАФ999К347156W, StatSoft Inc., США). Показатели устойчивости смешанной биопленки и сформированной в разных условиях среды име-

ли нормальное распределение (р для критерия Шапиро-Уилка во всех группах >0,05), результаты представлены в виде $M \pm \sigma$ (М-среднее значение, σ -стандартное отклонение). Для оценки данных активности ротовой жидкости, антисептиков, ферментов на матрикс биопленки и антибиотикорезистентности применены методы непараметрической статистики и представлены в виде значений медиан (Me) с указанием нижнего 25-й (LQ) и верхнего 75-й квартилей (UQ). В этом случае для анализа различий в двух зависимых группах по количественному признаку применялся непараметрический t- критерий Вилкоксона.

Результаты и обсуждение

Представляется важным определить какие ферменты, особенно присутствующие в биологических жидкостях человека, и антисептики, распространённые в клинической практике, способны разрушать матрикс биопленки, а также сравнить устойчивость биопленки стрептококков с другими микроорганизмами, способными образовывать биопленку.

Среди исследуемых антисептиков и ферментов мы изучили, какие из предложенных веществ обладают достоверно более высокой активностью на матрикс биопленки всех микроорганизмов вне зависимости от видовой принадлежности (табл. 1).

При исследовании всех изолятов бактерий наибольшая способность к разрушению экзополимерного матрикса биопленки наблюдалась у 25% диметилсульфоксида (63,25; 36,95-71,86), что было достоверно ($p < 0,001$) выше, чем у всех других исследованных агентов. Из ферментов относительно высокая способность к разрушению матрикса биопленки обнаружена у протеиназы К (18,83; 6,28-34,97), что достоверно ($p < 0,05$) превы-

Таблица 1 – Способность исследуемых активных веществ разрушать экзополимерный матрикс монобиопленок (n=25)

Активное вещество	Me, LQ – UQ, мкг/мл
Диметилсульфоксид 25%	63,25; 36,95-71,86
Перекись водорода 3%	0,03; 0-0,35
Хлоргексидин 2%	0; 0-1,21
Хлоргексидин 0,5%	0; 0-0,09
Ацетилцистеин	0,02; 0-0,26
Протеиназа К	18,83; 6,28-34,97
Гиалуронидаза I типа	1,52; 1,12-6,71
Альфа-ДНКаз	2,41; 0,38-14,67
Трипсин	3,46; 1,74-12,95
Альфа-амилаза	0; 0-0,38

шало активность других исследованных агентов.

Нами было взято несколько изолятов стрептококков разных видов и стафилококков от пациентов с хроническим периодонтитом, а также другие наиболее распространенные возбудители гнойно-воспалительных заболеваний (табл. 2).

Исходя из полученных данных проанализирована значительная межвидовая и внутривидовая гетерогенность устойчивости матрикса биопленок по отношению исследуемым ферментам и антисептикам. Наибольшая внутривидовая вариабельность данных наблюдалась у изолятов *E. coli* к гиалуронидазе и трипсину. В тоже время

наибольшая чувствительность матрикса монобиопленки как и ранее у всех изученных нами изолятов наблюдалась к диметилсульфоксиду 25%, несмотря на существенные колебания значений внутри видов, и протеиназе К.

Смоделированные нами многовидовые биопленки, учитывая ассоциации бактерий, выделенные при ХП, также были изучены на способность ферментов и антисептиков разрушать их экзополимерный матрикс (табл. 3-5).

Согласно полученным данным более чувствительным к большинству ферментов и антисептиков был матрикс монобиопленки *Streptococcus*

Таблица 2 – Способность активных веществ к расщеплению экзополимерного матрикса монобиопленок микроорганизмов, мкг/мл, Me, LQ – UQ, (min/max)

Исследуемый изолят / Активное вещество	<i>Streptococcus</i> <i>spp.</i> (n=6)	<i>S. epidermidis</i> (n=4)	<i>S. aureus</i> (n=6)	<i>E. coli</i> (n=6)	<i>P. aeruginosa</i> (n=3)
Гиалуронидаза I (<i>bovine testis</i>)	4,7 1,13-7,5 (0,4/9,6)	3,79 2,65-4,14 (1,8/4,1)	7,33 1,45-10,1 (0,7/11,8)	3,52 0,74-7,65 (0,04/11,7)	0,45 0,22-0,54 (0,2/0,5)
Трипсин (<i>bovine pancreas</i>)	16,1 3,69-27,3 (3,7/33,3)	1,7 1,1-2,5 (1/2,6)	8,0 1,57-14,1 (1,5/35,7)	3,17 2,25-4,01 (0,07/23,3)	0,7 0,2-4,1 (0,2/4)
Протеиназа К (<i>tritrachium album</i>)	44,05 8,1-55,3 (1,1/82,5)	5,0 2,8-8,1 (1,7/9,9)	11,92 5,1-18,1 (3,9/18,2)	28,45 9,7-49,7 (4,1/58,7)	3,8 2,0-19,5 (2/19,5)
Альфа-ДНКаз (<i>human</i>)	16,5 5,1-21,8 (3,7/28)	1,32 1,1-1,8 (0,9/2,1)	1,01 0,73-1,2 (0,38/2,4)	0,48 0,04-14,1 (0/14,1)	1,68 0,1-2,4 (0,08/2,4)
Диметилсульфоксид 25%	89,5 52,1-116,8 (25/164)	21,3 15,1-48,6 (11,8/73,2)	39,86 36,9-47,1 (25,9/172)	54,41 44,5-63,12 (24,1/75,5)	14,6 8,9-63,4 (8,8/63,4)

Таблица 3 – Способность исследуемых активных веществ разрушать экзополимерный матрикс моно- и многовидовых биопленок, мкг/мл, M±σ

Активное вещество	1. <i>Streptococcus spp.</i> + <i>Staphylococcus spp.</i>	2. <i>Streptococcus spp.</i>	3. <i>Staphylococcus spp.</i>	p
Диметилсульфоксид 25%	55,2±6,8	67,5±21,7	44,4±4,1	p>0,05
Протеиназа К	14,3±8,27	45,7±13,5	10,9±2,3	p ₁₋₂ <0,05 p ₂₋₃ <0,05 p ₁₋₃ >0,05
Гиалуронидаза I типа	5,85±1,6	8,5±1,4	8,5±1,4	p>0,05
Трипсин	3,3±0,7	20,9±4,9	3,9±0,35	p ₁₋₂ <0,01 p ₂₋₃ <0,01 p ₁₋₃ >0,05
Альфа-ДНКаз	4,1±2,3	12,86±2,82	3,9±1,69	p ₁₋₂ <0,01 p ₂₋₃ <0,01 p ₁₋₃ >0,05

Таблица 4 – Способность исследуемых активных веществ разрушать экзополимерный матрикс моно- и многовидовых биопленок, мкг/мл, $M \pm \sigma$

БП / Активное вещество	<i>Streptococcus spp.</i> + <i>Candida spp.</i>	2. <i>Streptococcus spp.</i>	3. <i>Candida spp.</i>	p
Диметилсульфоксид 25%	18,25±2,19	20,2±8,4	44,9±22,9	$p > 0,05$
Протеиназа К	0,2±0,1	7,04±1,6	1,8±0,75	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,01$ $p_{1-3} > 0,05$
Гиалуронидаза I типа	0,58±0,2	1,74±0,23	1,01±0,54	$p > 0,05$
Трипсин	0,03±0,004	3,43±0,32	0,17±0,13	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,01$ $p_{1-3} > 0,05$
Альфа-ДНКаз	0,056±0,01	1,8±0,42	0,36±0,19	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} > 0,05$

Таблица 5 – Способность исследуемых активных веществ разрушать экзополимерный матрикс многовидовых биопленок, мкг/мл; $M \pm \sigma$

БП / Активное вещество	1. <i>S. oralis</i> + <i>S. sanguinis</i> + <i>S. mitis</i>	2. <i>Streptococcus spp.</i> + <i>Candida spp.</i>	3. <i>Streptococcus spp.</i> + <i>Staphylococcus spp.</i>	P
Диметилсульфоксид 25%	82,4±1,79	18,25±2,19	55,2±6,8	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
Протеиназа К	41,9±23,22	0,2±0,1	14,3±8,27	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,01$
Гиалуронидаза I типа	3,65±0,68	0,58±0,2	5,85±1,6	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,05$
Трипсин	14,4±2,08	0,03±0,004	3,3±0,7	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,05$
Альфа-ДНКаз	0,77±0,2	0,056±0,01	4,1±2,3	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,05$

spp. ($p < 0,05$). Чувствительность многокомпонентных биопленок, как правило, близка к чувствительности самого устойчивого матрикса.

Анализ трех- и двухкомпонентных биопленок между собой показал повышение устойчивости двухкомпонентной биопленки *Streptococcus spp.* + *Candida spp.* к исследуемым ферментам и антисептикам.

В физиологических условиях полости рта при ХП формирование биопленки происходит в среде с постоянным током ротовой жидкости. С учетом всех преимуществ и недостатков нами разработано устройства для формирования био-

пленок в динамических условиях, которые соответствуют необходимым для воспроизводства метода в лаборатории. Оно соответствует ряду условий необходимых для удобной работы в лаборатории. Данное устройство многоразовое, простое и удобное для использования, пригодно для стерилизации отдельных его компонентов. Предполагаемое устройство для формирования биопленок в динамических условиях, позволяет изучать структуру биопленки, образованной микроорганизмами *in vitro* в условиях максимально адаптированных к физиологическим в полости рта, и в дальнейшем определять ее чувстви-

ность к ферментам и антисептикам. Движение среды осуществляется в замкнутой системе по комплексу трубок за счет водяной помпы, а изучаемые поверхности с ростом на них биопленки находятся в вертикальном положении за счет фиксаторов из нержавеющей стали [МПК С12М 1/00, № 20170020; заявл. 30.01.2017].

Культивирование биопленки в динамических условиях среды влияет на ее устойчивость к ферментам и антисептикам. Согласно проведенным исследованиям биопленка сформированная в динамических условиях достоверно более стабильна при действии на нее антисептиков и ферментов. Для иллюстрации приведен пример устойчивости изолятов *Streptococcus spp.* (табл. 6).

Ротовая жидкость состоит из смешанной слюны органических примесей, в ее состав входит около 50 ферментов, которые относятся к классам гидролаз, оксидоредуктаз, трансфераз (лизоцим, амилаза и др.). Она играет важную роль в поддержании гомеостаза полости рта и влияет на качество жизни пациента. При статистическом анализе способности ротовой жидкости расщеплять матрикс биопленки установлено, что способность к расщеплению экзополимерного матрикса биопленки *S. oralis* выше у пациен-

тов с хроническим периодонтитом ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой (табл. 7). После проведенного лечения наблюдается достоверное снижение этих показателей практически до уровня контрольной группы ($p < 0,001$).

С целью оценки чувствительности и специфичности метода при использовании его для диагностики хронического периодонтита, был проведен ROC-анализ полученных данных (табл. 8).

Применение ROC-анализа позволило предложить критерий диагностики ХП, уровень активности ротовой жидкости $>0,28$ мкг/мл со специфичностью 100%, чувствительностью 95% является диагностическим критерием ХП. Установлено, что снижение активности $<1,01$ мкг/мл указывает на положительную динамику течения заболевания ХП.

При изучении действия антибактериальных препаратов на способность микроорганизмов формировать биопленку обнаружено, что при концентрации антибактериального препарата ниже МПК биопленка формируется без изменений. При концентрации антибактериального препарата равной или выше МПК значения ОП опытных лунок не отличается от значения отрицательного контроля – биопленка не фор-

Таблица 6 – Устойчивость биопленки *Streptococcus spp.*, сформированной в статических и динамических условиях, мкг/мл; $M \pm \sigma$

Активное вещество	Статические условия	Динамические условия	P
ДМСО	$46,5 \pm 0,8$	$8,7 \pm 0,4$	$p < 0,001$
Гиалуронидаза I тип	$6,3 \pm 0,5$	$0,31 \pm 0,2$	$p < 0,001$
Протеиназа	$4,9 \pm 0,4$	$2,21 \pm 0,3$	$p < 0,001$
Трипсин	$1,4 \pm 0,2$	$0,27 \pm 0,1$	$p < 0,001$

Таблица 7 – Способность ротовой жидкости к расщеплению экзополимерного матрикса биопленки *S. Oralis*

№ п/п	Группа	мкг/мл, Ме; LQ - UQ	p
1	Контрольная (n=11)	1,2; 1,12-1,44	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
2	С ХП до лечения (n=20)	9,09; 6,09-12,2	
3	С ХП после лечения (n=20)	1,86; 1,46-3,069	

Таблица 8 – ROC-анализ данных, полученных при исследовании способности ротовой жидкости разрушать экзополимерный матрикс биопленки

Сравниваемые группы	Диагностический критерий, мг	Специфичность, %	Чувствительность, %	Диагностическая эффективность, %
Хронический периодонтит / Контрольная	$>0,28$	100	95	75,1-99,2
Хронический периодонтит до / после лечения	$>1,01$	95	90	68,3-98,5

мируется. При исследовании воздействия антибактериальных препаратов на сформированную в полистироловом планшете биоплёнку было обнаружено отсутствие разрушения её матрикса.

Для изучения эффективности возможного применения антибактериальных препаратов для лечения тяжелых форм и обострения ХП проведено сравнение МПК антибиотиков для планктонных форм бактерий и микроорганизмов в составе биоплёнок. С этой целью нами изучены 20 изолятов *Streptococcus spp.*, способных формировать биоплёнку.

Изоляты *Streptococcus spp.* планктонных форм оказались наиболее чувствительны к амоксициллину, тигециклину и меропенему (100% чувствительных изолятов), моксифлоксацин – 95%, цiproфлораксацин – 90% чувствительных изолятов и имипенем – 80% чувствительных изолятов. В тоже время к бензилпенициллину только 75% исследуемых изолятов продемонстрировали чувствительность (табл. 9).

Изоляты *Streptococcus spp.* в составе биоплёнки оказались наиболее чувствительны к фторхинолонам: цiproфлораксацин – 75%, моксифлоксацин – 85% чувствительных изолятов, а также к тигециклину – 85%. Чувствительность к карбапенемам была значительно ниже: меро-

пенем – 70%, имипенем – 60% чувствительных изолятов (табл. 10). Очень резко снизилась чувствительность микроорганизмов в составе биоплёнки по сравнению с планктонными формами для амоксициллина (со 100% до 25% чувствительных изолятов) и бензилпенициллина (с 75% до 5% чувствительных изолятов).

При сравнении МПК90 *Streptococcus spp.* в составе биоплёнки обнаружено, что резистентность к АБ микроорганизмов выросла от 2 до 500 раз для различных видов антибиотиков по сравнению с планктонными формами. При изучении чувствительности *Streptococcus spp.* в составе БП к АБ выявлено снижение чувствительности бактерий ко всем исследованным АБ относительно планктонных форм. Результаты представлены на рисунке 1.

При анализе зависимости резистентности к АБ от массы БП выявлена достоверная положительная корреляция между исследованной массой сформированной биоплёнки и количеством антибактериальных препаратов, к которым микроорганизм резистентен ($r=0,65$, $p<0,01$).

Заключение

1. При изучении действия антисептиков и ферментов на матрикс биопленок установлена

Таблица 9 – Чувствительность клинических изолятов *Streptococcus spp.* планктонные формы

	S, %	R, %	МПК ₅₀	МПК ₉₀	Среднегеометрическая МПК	Min/max	Квартили
Амоксициллин	100	0	0	0,125	0,125	0,063/0,125	0,125-0,125
Бензилпенициллин	75	25	0,125	8	0,125	0,016/256	0,125-4,13
Имипенем	80	20	0,016	1	0,016	0,016/4	0,016-0,016
Меропенем	100	0	0,016	0,063	0,016	0,016/0,5	0,016-0,031
Моксифлоксацин	95	5	0,063	1	0,063	0,016/2	0,016-0,5
Цiproфлораксацин	90	10	0,25	0,5	0,25	0,015/4	0,125-0,5
Тигециклин	100	0	0,016	0,25	0,016	0,016/0,5	0,016-0,016

Таблица 10 – Чувствительность клинических изолятов *Streptococcus spp.* в составе биоплёнки

	S, %	R, %	МПК ₅₀	МПК ₉₀	Среднегеометрическая МПК	Min/max	Квартили
Амоксициллин + клавулановая кислота	25	75	16	64	24	0,125/256	4,1-64
Бензилпенициллин	5	95	32	256	48	0,25/256	8-256
Имипенем	60	40	0,5	2	0,5	0,125/32	0,5-2
Меропенем	70	30	0,5	1	0,5	0,016/32	0,38-1
Моксифлоксацин	85	15	0,25	1	0,38	0,016/32	0,13-1
Цiproфлораксацин	75	25	0,5	2	0,5	0,125/32	0,25-1,5
Тигециклин	85	15	0,016	0,5	0,1	0,016/4	0,016-0,5

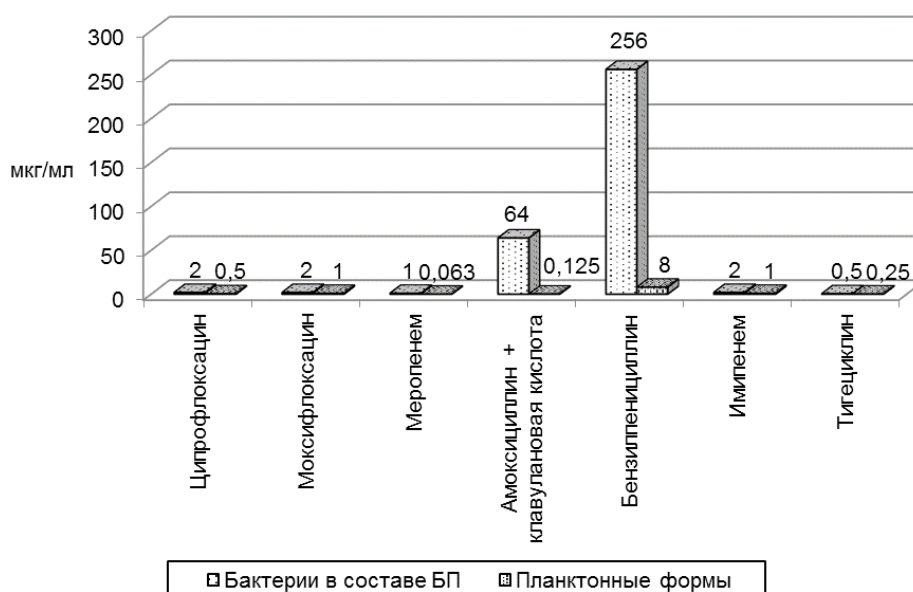


Рисунок 1 – МПК90 планктонных форм *Streptococcus spp.* и бактерий в составе биоплёнки к АБ.

значительная межвидовая и внутривидовая гетерогенность устойчивости матрикса биопленок по отношению к исследуемым ферментам и антисептикам. В тоже время несмотря на различия наибольшей способностью к разрушению экзополимерного матрикса обладали 25% диметилсульфоксид (63,25; 36,95-71,86 мкг/мл) и протеиназа К (8,83; 6,28-34,97 мкг/мл), что было достоверно ($p < 0,001$) выше, чем у всех других исследованных ферментов и антисептиков.

2. Согласно полученным данным более чувствительным к большинству ферментов и антисептиков был матрикс монобиопленки *Streptococcus spp.* ($p < 0,05$). Чувствительность многокомпонентных биопленок, как правило, близка к чувствительности самого устойчивого матрикса. В то же время, анализ трех- и двухкомпонентных биопленок между собой показал повышение устойчивости двухкомпонентной биопленки *Streptococcus spp.* + *Candida spp.* к исследуемым ферментам и антисептикам. Динамические условия среды влияют на биопленку, повышая ее резистентность и устойчивость к антисептикам и ферментам.

3. При изучении резистентности к антибактериальным препаратам планктонных форм и микроорганизмов в составе биопленки установлено, что МПК90 *Streptococcus spp.* выросла от 2 до 500 раз. При изучении чувствительности *Streptococcus spp.* в составе БП к АБ выявлено

снижение чувствительности бактерий ко всем исследованным АБ относительно планктонных форм. Значительно возросла резистентность для группы пенициллинов (бензилпенициллин, амоксициллин + клавулановая кислота), резко снизилась чувствительность при культивировании в составе биоплёнки к карбапенемам (имипенем, меропенем). В то же время, для других антибактериальных средств (ципрофлоксацин, моксифлоксацин, тигециклин) наблюдался рост резистентности от 10 до 15% от исходного уровня. Выявлена корреляция массы биопленки и резистентности к антибактериальным препаратам. Таким образом, микроорганизмы, способные формировать биопленку выше, более резистентны к антибактериальным препаратам.

Литература

1. Образование биопленок стафилококков на поверхности титана и титана с углеродной алмазоподобной пленкой и действие на них низкомолекулярного катионного пептида варнерина / И. Ш. Трахтенберг [и др.] // Перспектив. материалы. – 2013. – № 4. – С. 39–44.
2. Rapid quantification of staphylococci adhered to titanium surfaces using image analyzed epifluorescence microscopy / Y. H. An [et al.] // J. Microbiol. Methods. – 1995 Nov. – Vol. 24, N 1. – P. 29–40.
3. Extracellular carbohydrate-containing polymers of a model biofilm-producing strain, *Staphylococcus epidermidis* RP62A / I. Sadovskaya [et al.] // Infect. Immun. – 2005 May. – Vol. 73, N 5. – P. 3007–3017.

4. Колчанова, Н. Э. Определение образования микробной биопленки бактериями периодонтального кармана и ее устойчивости к химическим и биологическим объектам

/ Н. Э. Колчанова, В. К. Окулич, В. Е. Шилин // Иммунопатология. Аллергология. Инфектология. – 2015. – № 3. – С. 56–61.

Поступила 20.07.2017 г.

Принята в печать 10.10.2017 г.

References

1. Trakhtenberg ISh, Rubshteyn AP, Lemkina LM, Korobov VP, Morozov IA A. Formation of biomembranulas of staphylococci on the surface of titanium and a titanium with carbon diamondlike Membranula and action on them a low-molecular cationic peptide of a varnerin. Perspektiv Materialy. 2013;(4):39-44. (In Russ.)
2. An YH, Friedman RJ, Draughn RA, Smith EA, Nicholson JH, John JF. Rapid quantification of staphylococci adhered to titanium surfaces using image analyzed epifluorescence microscopy. J Microbiol Methods. 1995 Nov;24(1):29-40. doi: 10.1016/0167-7012(95)00051-8
3. Sadvskaya I, Vinogradov E, Flahaut S, Kogan G, Jabbouri S. Extracellular carbohydrate-containing polymers of a model biofilm-producing strain, Staphylococcus epidermidis RP62A. Infect Immun. 2005 May;73(5):3007-17.
4. Kolchanova NE, Okulich VK, Shilin VE. Definition of formation of microbial biomembranula bacteria of a periodontal pocket and its fastness to chemical and biological objects. Immunopatologiia Allergologiia Infektologiia. 2015;(3):56-61. (In Russ.)

Submitted 20.07.2017

Accepted 10.10.2017

Сведения об авторах:

Колчанова Н.Э. – аспирант кафедры клинической микробиологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Kalchanava N.E. – postgraduate of the Chair of Clinical Microbiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра клинической микробиологии. E-mail: natali.kolchanova777@gmail.com – Колчанова Наталья Эдуардовна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Clinical Microbiology. E-mail: natali.kolchanova777@gmail.com – Natalia E. Kalchanava.

СУБОРДИНАТУРА КАК ЭТАП СПЕЦИАЛИЗАЦИИ

ЩАСТНЫЙ А.Т., КОНЕВАЛОВА Н.Ю., ГОРОДЕЦКАЯ И.В., РЕДНЕНКО В.В.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №5. – С. 145-149.

SUBINTERNSHIP AS A PHASE OF SPECIALIZATION

SHCHASTNY A.T., KONEVALOVA N.Y., GORODETSKAYA I.V., REDNENKO V.V.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(5):145-149.

Резюме.

В ВГМУ углубленная подготовка студентов к субординатуре начинается с 3 курса. Для этого создана лаборатория профессионального мастерства, создается банк данных мотивированных студентов, применяется проектная деятельность студентов. Используется практико-ориентированный принцип организации образовательного процесса, реализуется концепция симуляционного обучения с нарастанием уровня сложности навыков и умений от индивидуальных элементарных навыков до высокотехнологичных навыков и умений групповой слаженности оказания помощи при динамических клинических сценариях. Симуляционные технологии используются для аттестации практических навыков, в том числе как этап практических навыков государственного экзамена.

Ключевые слова: субординатура, проектная деятельность, практико-ориентированный принцип, симуляционное обучение, навыки и умения.

Abstract.

The advanced training of students for subinternship is started beginning with the third year of their studies at Vitebsk State Medical University. For this purpose the laboratory of professional skill has been founded, motivated students data bank is being created, students' project activity is used. Practically oriented principle of the educational process organization is applied; simulation teaching concept is realized in which the level of complexity of practical knowledge and skills increases from individual elementary to the highly technological ones characteristic of the team well co-ordinated rendering of medical aid in dynamic clinical scenarios. Simulation technologies are used to evaluate practical skills including those that are considered to be the stage of a state examination.

Key words: subinternship, project activity, practically oriented principle, simulation teaching, practical knowledge and skills.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» рассматривает субординатуру не просто как форму обучения студентов 6 курса лечебного факультета, а как этап специализации. В такой форме подготовка студентов начинается уже с 3 курса.

1. На всех кафедрах, преподающих общепрофессиональные и специальные дисциплины, организованы лаборатории профессионального мастерства, основная задача которых – более углубленная подготовка студентов, владеющих

необходимыми знаниями, умениями и предусмотренными стандартом высшего образования компетенциями. Это позволяет нашим студентам успешно участвовать и побеждать в олимпиадах различного уровня, при подготовке к которым используются индивидуальные и индивидуально-групповые занятия по дисциплинам, создается банк данных мотивированных студентов, с учетом которого составляется план занятий по подготовке, применяется проектная деятельность студентов. Проводятся университетские туры

олимпиад, по результатам которых отбираются команды на Республиканские и международные олимпиады.

В таблице 1 приведены сведения об участии студентов лечебного факультета в олимпиадах такого уровня в 2017 году.

2. Практико-ориентированный принцип организации образовательного процесса. С этой целью часть лекций вынесена для самостоятельно-

го изучения в систему дистанционного обучения с обязательным контролем усвоения лекционного материала. Освободившиеся часы перенесены на проведение междисциплинарного курса «Отработка практических навыков и умений» для студентов 4-6 курсов. Занятия проводятся преподавателями кафедр акушерства и гинекологии, анестезиологии и реаниматологии, госпитальной хирургии, оперативной хирургии и топографической анатомии, педиатрии, травматологии, орто-

Таблица 1 – Участие студентов лечебного факультета в Республиканских и международных олимпиадах в 2017 году

Олимпиада	Когда	К-во студентов	Итог
XXVI Московская (Всероссийская) студенческая олимпиада по оперативной хирургии с международным участием им. академика М.И.Перельмана на базе Первого Санкт-Петербургского медицинского университета им. И.П.Павлова	3-4 февраля 2017	10	1 место в 2 номинациях: «Эндовидеохирургия», «Детская кардиохирургия». 2 место в 5 номинациях: «Шов нерва», «Вязание узлов», «Сердечно-сосудистая хирургия», «Трансплантация», «Кожный шов». 3 место в 3 номинациях: «Взрослая кардиохирургия», «Гинекология», «Теоретический конкурс». В общекомандном зачете 2 место из 11 команд
Олимпиада по оперативной хирургии в рамках V Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы медицины XXI века» на базе кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии УО «Смоленский государственный медицинский университет»	27-28 апреля 2017	5	1 место в конкурсе «Оперативный доступ». 2 место в 2 конкурсах: «Пункция сустава» и «Хирургический узел». В общекомандном первенстве 1 место. 1 место на секции «Госпитальная хирургия»
Республиканская олимпиада «Студент и научно-технический прогресс» по учебной дисциплине «Педиатрия» на базе УО «Гродненский государственный медицинский университет»	18-19 апреля 2017	9	1, 2, 3 места в личном зачете; 1, 3 места в решении ситуационных задач по пропедевтике детских болезней; 1, 2, 3 места в решении ситуационных задач по диагностике заболеваний у детей разных возрастов; 1, 2 места в компьютерном тестировании; 1, 2, 3 места в конкурсе «Диагностика у постели больного». В общекомандном зачете 1 место
1 международная олимпиада по анатомии на английском и французском языках в ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России	12 мая 2017	5	В общекомандном зачете 1 место

педии и ВПХ, факультетской терапии. Большинство занятий проводится на базе Учебного центра практической подготовки и симуляционного обучения (УЦ ПП и СО) - образовательного центра коллективного доступа, реализующего современные организационные формы и методы обучения в медицинском образовании в рамках развития непрерывного профессионального образования в сфере здравоохранения [1].

К проведению занятий привлекаются работники практического здравоохранения – врачи, имеющие высшие квалификационные категории и опыт работы.

3. Реализация концепции симуляционного обучения. УЦ ПП и СО разработана программа со ступенчатым построением образовательного процесса с использованием одних и тех же учебных мест (симуляционного оснащения) с нарастанием уровня сложности навыков и умений от индивидуальных элементарных навыков до высокотехнологичных навыков и умений групповой слаженности оказания помощи при динамических клинических сценариях [2]:

1 ступень (1-2 курсы) – практические навыки и умения по уходу за пациентами, транспортировка пациентов, техническая подготовка к работе с медицинскими приборами и аппаратами (подготовка к работе, устранение неисправностей, обслуживание, безопасность), оказание первой помощи;

2 ступень (3 курс) – отработка сестринских навыков и умений, базовых врачебных навыков оказания экстренной и неотложной медицинской помощи (инъекции, внутривенные вливания, остановка кровотечения, искусственная вентиляция легких и непрямой массаж сердца, дефибриляция, пункция плевральной полости, иммобилизация, наложение повязок, наложение и удаление швов и др.);

3 ступень (4 курс) – отработка индивидуальных навыков и умений по оказанию скорой и плановой медицинской помощи в различных клинических ситуациях (оказание помощи при травматическом, гиповолемическом, анафилактическом, кардиогенном шоке, внезапной смерти, нарушении ритма, инфаркте миокарда и т.д.);

4 ступень (5 курс) – отработка групповой слаженности (одновременная работа нескольких специалистов), тренировка навыков и умений по оказанию неотложной медицинской помощи в различных клинических ситуациях с динамикой

изменения состояния пациента;

5 ступень (6 курс) – отработка высокотехнологичных практических навыков по специальностям субординатуры, экспертная оценка уровня сформированных компетенций.

Разработана система подготовки персонала (преподавателей, инструкторов), проводящего симуляционное обучение [3]. Проводится специальная подготовка по симуляционному обучению, осваиваются алгоритмы формирования профессиональных компетенций, разрабатываются и накапливаются виртуальные клинические сценарии. Разработана система тьюторства для совершенствования практической подготовки студентов. Тьюторами назначаются студенты, имеющие высокий рейтинг, являющиеся победителями предметных олимпиад. Их подготовка проводится по отдельной программе.

4. Симуляционные технологии используются и для аттестации практических навыков. Симуляционная аттестация объективизирует контроль за счет наличия 1) эталонности – в симуляционном модуле сформулированы эталоны (идеальные критерии) деятельности на основе утвержденных стандартов (правил, критериев), которые должен продемонстрировать обучаемый при аттестации; 2) единой системы оценки результатов обучения для всех кафедр [4].

В 2017 году впервые второй этап государственного экзамена по хирургическим болезням проводился на базе УЦ ПП и СО [5,6]. Порядок сдачи экзамена: демонстрация практических навыков экзаменатору без устного объяснения. Билет включал 3 вопроса следующих типов:

1. Проведите обследование пациента. Поставьте предварительный диагноз и назначьте дополнительное обследование.

2. Выполните врачебную манипуляцию.

3. Окажите неотложную медицинскую помощь пациенту в критическом состоянии.

Каждый практический навык сдавался на отдельной учебной точке. Действия студента включали:

– обследование стандартизованного пациента;

– обследование тренажера-имитатора пациента (виртуального пациента);

– выполнение неинвазивной врачебной манипуляции на стандартизованном пациенте;

– выполнение врачебной манипуляции на тренажере-имитаторе пациента;

– изучение медицинской документации и результатов исследований;

– заполнение медицинской документации и бланков ответов.

Преподаватель оценивал действия студента с использованием чек-листа (листа контроля).

Результаты: 136 студентов (24%) сдали экзамен по практическим навыкам на отметки 9-10 баллов, 423 (76%) на отметки 6-8 баллов. Средний балл составил 8,1.

Детальный анализ выполнения практических навыков показал достаточный уровень подготовки субординаторов по основным практическим навыкам и несколько более низкий по оказанию неотложной медицинской помощи, что определяет необходимость выделения дополнительных часов для субординаторов для освоения соответствующих практических навыков. С этой целью в осеннем семестре 2017-2018 уч.года на 6 курсе лечебного факультета введена учебная дисциплина «Неотложная медицинская помощь» как курс УВО с формой контроля «дифференцированный зачет» в зимнюю экзаменационную сессию.

Дифференцированный зачет будет проводиться в 2 этапа: 1 – контроль освоения практических навыков на базе УЦ ПП и СО, 2 – устное собеседование.

На сайте дистанционного обучения формируется методический комплекс (страница) «Практические навыки и умения», включающий: для студентов – описание клинической ситуации, пошаговый алгоритм выполнения практического навыка; для преподавателей – библиотеку клинических ситуаций (ситуационных задач или их компонентов), чек-лист со шкалой оценки практического навыка [7, 8].

Готовится пособие по оказанию неотложной медицинской помощи: определен авторский коллектив, перечень практических навыков.

В учебные программы всех дисциплин субординатуры в обязательном порядке включен раздел «Методы функциональной диагностики».

Заключение

В заключение следует отметить, что в этом учебном году мы решили провести конкурс в субординатуру вне зависимости от области проживания студентов, поскольку распределение проходит по всей Республике. Конкурс был проведен только на основании набранных баллов: балл успеваемости плюс дополнительные баллы, сумма которых не превышала 1,5 (не более 0,5 по каждому виду деятельности – общественная работа, научная работа, работа в практическом здравоохранении).

Проведение конкурса на зачисление в субординатуру только на основании суммы баллов увеличило проходной балл, что способствовало отбору наиболее успешно занимающихся студентов, активно участвующих в общественной и научной жизни университета и имеющих опыт работы в практическом здравоохранении.

Литература

1. Свистунов, А. А. Доверие к современному медицинскому образованию / А. А. Свистунов, Л. Б. Шубина, Д. М. Грибков // Мед. образование и проф. развитие. – 2014. – № 2. – С. 41–51.
2. Состояние и направление развития симуляционного обучения в Витебском государственном медицинском университете / А. Т. Щастный [и др.] // Вестн. ВГМУ. – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 107–117.
3. Симуляционное обучение по специальности «Лечебное дело» / сост. М. Д. Горшков ; ред. А. А. Свистунов. – М. : ГОЭТАР-Медиа, 2014. – 288 с.
4. Epstein, R. M. Assessment in medical education / R. M. Epstein // N. Engl. J. Med. – 2007 Jan. – Vol. 356, N 4. – P. 387–396.
5. Gleeson, F. AMEE Medical Education Guide No. 9. Assessment of Clinical Competence using the Objective Structured Long Examination Recon (OSLER) / F. Gleeson // Med. Teach. – 1997. – Vol. 19, N 1. – P. 7–14.
6. Assessment of Clinical Competence using Objective Structured Examination / R. M. Harden [et al.] // BMJ. – 1975 Feb. – Vol. 1, N 5955. – P. 447–451.
7. Reliability and validity of the direct observation clinical encounter examination (DOCEE) / H. Hamdy [et al.] // Med. Educ. – 2003 Mar. – Vol. 37, N 3. – P. 205–212.
8. Fraser, R. C. Consultation competence in general practice: Establishing the face validity of prioritised criteria in the Leicester assessment package / R. C. Fraser, R. K. McKinley, H. Mulholland // Br. J. Gen. Pract. – 1994 Mar. – Vol. 44, N 380. – P. 109–113.

Поступила 05.09.2017 г.

Принята в печать 10.10.2017 г.

References

1. Svistunov AA, Shubina LB, Gribkov DM. Trust to modern medical education. *Med Obrazovanie Prof Razvitie*. 2014;(2):41-51. (In Russ.)
2. Shchastnyy AT, Rednenko VV, Konevalova NYu, Fomin AV, Poplavets EV. State and the direction of development of simulyatsionny training at the Vitebsk state medical university. *Vestn VGMU*. 2015;14(3):107-17. (In Russ.)
3. Gorshkov MD, sost; Svistunov AA, red. Simulation training in the specialty «Medical business». Moscow, RF: GOETAR-Media; 2014. 288 p. (In Russ.)
4. Epstein RM. Assessment in medical education. *N Engl J Med*. 2007 Jan;356(4):387-96. doi: 10.1056/NEJMr054784
5. Gleeson F. AMEE Medical Education Guide No. 9. Assessment of Clinical Competence using the Objective Structured Long Examination Recon (OSLER). *Med Teach*. 1997;19(1):7-14. doi: 10.3109/01421599709019339
6. Harden RM, Stevenson M, Downie WW, Wilson GM. Assessment of Clinical Competence using Objective Structured Examination. *BMJ*. 1975 Feb;1(5955):447-51.
7. Hamdy H, Prasad K, Williams R, Salih FA. Reliability and validity of the direct observation clinical encounter examination (DOCEE). *Med Educ*. 2003 Mar;37(3):205-12.
8. Fraser RC, McKinley RK, Mulholland H. Consultation competence in general practice: Establishing the fac validity of prorotised ciriteria in the Leicester assessment package. *Br J Gen Pract*. 1994 Mar;44(380):109-13.

Submitted 05.09.2017

Accepted 10.10.2017

Сведения об авторах:

Щастный А.Т. – д.м.н., ректор, профессор кафедры хирургии ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
 Коневалова Н.Ю. – д.б.н., профессор, проректор по учебной работе, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
 Городецкая И.В. – д.м.н., профессор, декан лечебного факультета, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
 Редненко В.В. – к.м.н., доцент, начальник Учебного центра практической подготовки и симуляционного обучения, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Shchastny A.T. – Doctor of Medical Sciences, rector, professor of the Chair of Surgery of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Konevalova N.Y. – Doctor of Biological Sciences, professor, pro-rector for academic affairs, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Gorodetskaya I.V. – Doctor of Medical Sciences, professor, dean of the Medical Faculty, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Rednenko V.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Educational Centre of Practical Training and Simulation Medicine, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, деканат лечебного факультета. E-mail: gorodecka-iv@mail.ru – Городецкая Ирина Владимировна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Medical Faculty. E-mail: gorodecka-iv@mail.ru – Irina V. Gorodetskaya.

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОБУЧАЮЩИЙ СЕМИНАР ПО РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА КОЖИ

Обучающий семинар «Ключевые вопросы диагностического алгоритма рака кожи» состоялся 11 сентября 2017 года в конференц-зале морфологического корпуса Витебского государственного медицинского университета. Для проведения семинара кафедра дерматовенерологии ВГМУ пригласила известного австралийского специалиста, доктора медицины Клиффа Розендаля, профессора Квинслендского университета в Брисбене, руководителя магистерской программы по раку кожи. Профессор Розендаль является автором оригинального дерматоскопического алгоритма диагностики рака кожи и соавтором популярной книги «Dermatoscopy – An Algorithmic Method Based on Pattern Analysis by Harald Kittler, Cliff Rosendahl, Alan Cameron, Philipp Tschandl» (уже переведена на русский язык).

Как известно, проблема рака кожи является крайне актуальной для Австралии ввиду особенностей её географического положения и климата. По заболеваемости меланомой и числу летальных случаев этой стремительно развивающейся болезни Австралия занимает одно из первых мест в мире. Неудивительно, что австралийские врачи (дерматологи, онкологи, семейные врачи) уже давно и пристально занимаются этой проблемой и накопили значительный опыт в ранней диагностике различных видов рака кожи. Лектор представил важные диагностические ключи дерматоскопии и описал разработанный им дифференциальный алгоритм меланомы и немеланоцитарных невусов. Слушатели особенно отметили нестандартный и творческий подход профессора Розендаля к изложению материала и многочисленные примеры из его богатой клинической практики. Семинар проводился на английском языке, что не мешало активному диалогу с аудиторией. Приятно отметить живое участие слушателей и достаточно хороший уровень владения английским языком у аспирантов и клинических ординаторов университета. Лекция профессора Клиффа Розендаля, несомненно, поможет в преподавательской работе и клинической практике и будет способствовать творческому подходу к избранной специальности.



МЕЖДУНАРОДНЫЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС DENTSPLY SIRONA

22-23 сентября 2017 года состоялся первый международный стоматологический конгресс Dentsply Sirona СНГ, который объединил в Центре Международной Торговли в Москве более 1200 специалистов стоматологического профиля всех направлений: профилактика, реставрация, эндодонтия, имплантология. Отдельные сессии были посвящены детской стоматологии и протезированию. Среди докладчиков конгресса лекторы мировой величины: Дамиано Паскуалини и Элио Берутти, Симоне Грандини (Италия), Андреас Курбад и Йохен Петерс (Германия), Маркус Дагнелид (Швеция) и другие. В качестве приглашенного от нашего университета в конгрессе принял участие заведующий кафедрой



терапевтической стоматологии ВГМУ, доцент Чернявский Юрий Павлович. В рамках конгресса прошли также мастер-классы и выставка комплексных решений в стоматологии компании Dentsply Sirona в области CAD/CAM систем, рентгеновских комплексов, стоматологических установок, приборов и инструментов. Благодаря синхронному переводу на несколько языков и одновременной онлайн-трансляции, конгресс предоставил возможность докторам обменяться опытом с коллегами из 12 стран СНГ, Восточной Европы и других регионов мира.

22 сентября 2017 года Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет участвовал благодаря прямой онлайн-трансляции в открытии и работе первого международного стоматологического конгресса. Совместно с преподавателями кафедр и студентами стоматологического факультета в конференц-зале УО «ВГМУ» состоялась презентация докладов в рамках симпозиума «Современные методы лечения и диагностики на эндодонтическом и терапевтическом приеме» первого дня конгресса. В процессе трансляции конгресса была предоставлена возможность задать вопросы лекторам в режиме «реального времени». Кроме студентов и преподавателей, онлайн-трансляцию конгресса наблюдали врачи-стоматологи из Витебской областной стоматологической поликлиники. Таким образом все желающие специалисты стоматологического профиля витебской области могли принять участие в работе конгресса бесплатно. Преподаватели и студенты стоматологического факультета выражают большую благодарность руководству нашего университета и компании Dentsply Sirona за предоставленную возможность принять участие в работе первого международного стоматологического конгресса, узнать современные мировые тенденции лечения и диагностики на эндодонтическом и терапевтическом приеме и надеются на дальнейшее сотрудничество, что сможет повысить качество образовательного процесса.

*Ассистент кафедры терапевтической
стоматологии ВГМУ
Байтус Н.А.*

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Цель журнала «Вестник ВГМУ» состоит в том, чтобы представить аудитории оригинальные работы ученых ВГМУ, Беларуси, СНГ и других стран, имеющие значение для медицины, нормальной жизнедеятельности и совершенствования преподавания в медицинском вузе. В журнале могут печататься статьи иностранных авторов на английском языке.

Журнал включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь по медицинской, фармацевтической и биологической отраслям науки. Вне очереди публикуются научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве), при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым к научным публикациям издания, а также статьи подписчиков журнала.

Журнал печатает:

- **ПОЛНОРАЗМЕРНЫЕ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ.** Такие статьи содержат результаты оригинальных исследований.

- **ОБЗОРЫ.** Цель обзоров состоит в изложении существа проблемы и ее важности. Изложение материала должно быть доступно специалистам смежных областей. Основное внимание обзоров следует сконцентрировать на результатах современных исследований.

- **КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ.** Раздел предназначен для публикации результатов наиболее актуальных научных исследований, представляющих особую важность. Желательно, чтобы краткое сообщение не превышало 3-х страниц машинописного текста и содержало не более 2-х иллюстраций. Сообщения должны быть исчерпывающими по своему содержанию и начинаться с небольшого вводного абзаца, убеждающего читателя в необходимости прочтения всего сообщения.

- **ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ.** Этот раздел журнала содержит материалы переписки с редакцией, касающиеся критических замечаний по поводу опубликованных в журнале работ, или информацию, требующую безотлагательного обсуждения.

- **НОВОСТИ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** В этом разделе освещаются вопросы, связанные с научным прогрессом в Республике Беларусь. Публикуются также материалы по результатам прикладных разработок, рекламируется продукция биотехнологической и фармацевтической промышленности и др.

- **ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕДСТОЯЩИХ НАУЧНЫХ ФОРУМАХ.** Этот раздел предназначен для публикации предварительных сообщений о планируемых научных форумах, представляющих интерес для международной научной общественности.

Направление в редакцию ранее опубликованных или принятых к печати в других изданиях работ не допускается.

Требования к рукописи

Рукопись статьи представляется на русском языке (для иностранных авторов возможно изложение материала на английском языке). Объем полноразмерной оригинальной статьи должен составлять не менее 0,35 авторского листа (14 000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другие).

Рукопись статьи должна включать следующие элементы: титульный лист; резюме; введение, основную часть, выводы (заключение); список использованной литературы. В основной части полноразмерной оригинальной статьи должны быть выделены разделы: «Материал и методы», «Результаты», «Обсуждение». Структура основной части других видов статей определяется авторами. Рекомендуется в объемных работах использовать подзаголовки для того, чтобы выделить содержание отдельных частей.

Титульная страница должна содержать: название статьи; фамилию и инициалы автора (авторов); официальное название учреждений, в которых выполнялась работа; сведения об авторах; информацию об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов; декларацию об отсутствии конфликтов интересов; сведения о количестве страниц, рисунков и таблиц; адрес для корреспонденции.

Название статьи должно быть максимально кратким, информативным и точно определять содержание статьи. В сведениях для авторов указываются фамилии, имена, отчества авторов, ученые степени и звания, должности, место работы (название учреждения, кафедры, отдела). В адресе для корреспонденции приводятся рабочий почтовый индекс и адрес, место работы, телефоны, электронный адрес того автора, с кем следует вести редакционную переписку. Адрес для корреспонденции публикуется вместе со статьей.

Структурированное резюме оригинальной научной статьи, включающее разделы «Цель», «Материал и методы», «Результаты», «Заключение», «Ключевые слова» (не менее 6) на русском и английском языках (200-250 слов) должно ясно излагать содержание статьи и быть пригодным для опубликования отдельно от статьи, содержать ключевые слова, позволяющие индексировать данную статью. Резюме других видов статей (краткие сообщения, обзоры, случаи из практики) не структурируются, объем их должен составлять не менее 100-150

слов. Ключевые слова для составления указателя приводятся в соответствии со списком Medical Subject Heading (Медицинские предметные рубрики), принятые в Index Medicus. В резюме на английском языке обязательно указываются фамилии и инициалы авторов на английском языке. Резюме статей, ключевые слова на русском и английском языках, информация об авторах, а также пристатейные библиографические списки размещаются на сайте журнала и отсылаются редакцией в электронные информационные базы для индексации.

В разделе **«Введение»** оригинальной статьи должен быть дан краткий обзор литературы по данной проблеме, указаны не решенные ранее вопросы, сформулирована и обоснована цель работы и, если необходимо, указана ее связь с важными научными и практическими направлениями. Анализ источников, использованных при подготовке научной статьи, должен свидетельствовать о знании автором (авторами) статьи научных достижений в соответствующей области. Обязательными являются ссылки на работы других авторов. При этом должны присутствовать ссылки на публикации последних лет, включая зарубежные публикации в данной области.

Раздел **«Материал и методы»** должен содержать детальную характеристику объектов исследований, описание использованных методов, оборудования, диагностических и лечебных технологий. На методики исследований должны быть представлены ссылки. В клинических исследованиях, в которых диагностические или лечебные методы не соответствуют стандартным процедурам, должна быть приведена информация об одобрении комитетом по этике учреждения, в котором выполнялась работа, и об их соответствии Хельсинкской декларации 1975 г. Запрещается в статьях размещать информацию, позволяющую идентифицировать личность пациента (упоминать фамилию и инициалы пациентов, регистрационный номер карты). Представляемые для публикации фотографии также не должны позволять установить личность пациента. Авторы должны информировать пациентов (родителей, опекунов) о возможной публикации материалов, освещающих особенности его/ее заболевания и примененных методов диагностики и лечения, о гарантиях обеспечения конфиденциальности при размещении их в печатных и электронных изданиях, а также о том, что они после публикации будут доступны в сети Интернет. При направлении статьи в редакцию авторы обязаны предоставить письменное информированное согласие пациента на распространение информации и сообщить об этом в статье. При описании экспериментов на животных авторы обязаны размещать в статье информацию о соответствии содержания и использования лабораторных животных при проведении исследования международным, национальным правилам или правилам по этическому обращению с животными учреждения, в котором выполнялась работа. В конце раздела подробно описываются методы статистического анализа.

Раздел **«Результаты»** должен подробно освещать содержание исследований и их результаты, которые следует отражать, максимально используя рисунки и таблицы. При необходимости раздел может делиться на подразделы (с разъяснительными заголовками).

В разделе **«Обсуждение»** полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими известными данными.

Выводы (заключение) должны быть четко сформулированными и в сжатом виде отражать основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения.

В статье следует применять только общепринятые символы и сокращения. При необходимости их использования аббревиатуру в тексте необходимо расшифровывать при первом упоминании (это относится также и к реферату). Сокращения в названии можно использовать только в тех случаях, когда это абсолютно необходимо. Все величины выражаются в единицах Международной Системы (СИ). Применяются только международные непатентованные названия лекарственных средств.

Список использованной литературы оформляется в соответствии с ГОСТом – 7.1-2003. Ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. Порядковые номера ссылок должны быть написаны внутри квадратных скобок (например: [1, 2]). В оригинальных статьях желательно цитировать не более 15 источников, в обзорах литературы – не более 50. В статье не допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ или сами диссертации, т.к. они являются рукописями. Ссылки на тезисы и статьи в малотиражных региональных сборниках можно использовать только при крайней необходимости. Авторы несут полную ответственность за точность и полноту всех ссылок, и точность цитирования первоисточников. Редакция с целью максимального снижения неполноты или неточности информации в приводимых пристатейных списках литературы проводит в обязательном порядке проверку всех ссылок.

При подготовке текста статьи на компьютере необходимо использовать программы Microsoft Word или Word Perfect. Размеры полей: сверху — 2 см; снизу — 2 см; слева — 2 см; справа — 2 см. Рукопись печатается через 1,5-й интервал с выделенными жирным заголовками и подзаголовками. Все страницы, начиная с титульной, должны быть последовательно пронумерованы.

Таблицы должны быть отпечатаны на отдельном листе бумаги через один интервал, иметь название и подстрочные примечания (если необходимо).

Иллюстрации, формулы, уравнения и сноски, встречающиеся в статье, должны быть пронумерованы в

соответствии с порядком цитирования в тексте. На обороте каждой иллюстрации следует указать «верх», номер рисунка, а также фамилию первого автора. К каждому экземпляру статьи следует приложить по одному экземпляру иллюстраций.

В названиях таблиц и рисунков не должно быть сокращений. Непосредственно в таблицах (в заголовках строк или столбцов) или в их названии указывается, какие статистические показатели приводятся. Формат рисунка может быть TIFF, JPEG, CDR; разрешение не менее 300 dpi. Диаграммы выполненные в приложении MS Excel, необходимо представлять в формате .xls и в виде рисунка, что позволит провести их допечатную подготовку. Диаграммы печатаются при помощи монохромной печати, поэтому при их оформлении предпочтительно использовать узорную заливку объектов и различный характер линий.

Статья должна быть тщательно отрецензирована и выверена. Рукопись должна быть визирована всеми авторами. Это означает, что все авторы берут на себя ответственность за содержание публикации.

За правильность приведенных данных ответственность несут авторы. В исключительных случаях, для оценки достоверности результатов, редакция может запросить копии документов, подтверждающих представляемые материалы.

Порядок рецензирования и публикации

Рукописи научных статей, поступающие в редакцию журнала, регистрируются, проходят первичную экспертизу и рецензирование.

1. Первичная экспертиза проводится ответственным секретарем. При первичной экспертизе рассматриваются сопроводительные документы, оценивается соответствие научной статьи профилю журнала, правилам оформления и требованиям, установленным редакцией журнала.

Рукописи, поступившие в редакцию журнала, проверяются также с помощью системы «Антиплагиат». При выявлении неправомерных заимствований, а так же при низком коэффициенте оригинальности текста (<75%) рукопись отклоняется от публикации.

При соответствии рукописи научной статьи профилю журнала, установленным правилам и требованиям она принимается редакцией и направляется на рецензию, в случае несоответствия – статья отклоняется без дальнейшего рецензирования.

2. Все статьи, поступившие в редакцию, проходят через институт рецензирования. Рукописи статей рецензируются независимыми экспертами. Рецензент назначается главным редактором (заместителем главного редактора) журнала из членов редколлегии, редакционного совета. В качестве рецензентов могут привлекаться также ведущие специалисты Республики Беларусь и стран СНГ, имеющие ученую степень. При необходимости могут назначаться дополнительные рецензенты, являющиеся специалистами в отдельных областях. Все рецензенты являются признанными специалистами по тематике рецензируемых материалов и имеют публикации по тематике рецензирования в течение последних трех лет. Рецензирование проводится конфиденциально. Срок рецензирования статей – 1 месяц.

Рецензенты представляют в редакцию рецензию, в которой должны быть отражены актуальность выполненных исследований, полнота и достоверность приводимых сведений, степень новизны результатов, их научная и практическая значимость, экономическая и социальная ценность, а также обоснованные выводы о статье в целом, замечания, а при необходимости – рекомендации по ее улучшению. Автору рецензируемой статьи предоставляется возможность ознакомиться с текстом рецензии. Оригиналы рецензий хранятся в редакции издания в течение пяти лет.

По запросам экспертных советов редакция предоставляет копии рецензий в ВАК Республики Беларусь, ВАК Российской Федерации, ВАК Украины.

3. Редакция в обязательном порядке высылает рецензии авторам рукописей в электронном или письменном виде без указания фамилии специалиста, проводившего рецензирование. Авторы имеют право указать в сопроводительном письме имена тех специалистов, кому, по их мнению, не следует направлять рукопись на рецензию в связи с возможным, как правило, профессиональным, конфликтом интересов. Данная информация является строго конфиденциальной и принимается во внимание редакцией при организации рецензирования.

4. Автор в срок до одного месяца должен представить в редакцию исправленную рукопись, которая направляется на повторное рецензирование. После получения положительного заключения рецензентов окончательное решение о целесообразности публикации принимается редакционной коллегией. В случае несогласия с мнением рецензентов автор имеет право предоставить аргументированный ответ в редакцию журнала, который будет рассмотрен редакционной коллегией. Неспособность или нежелание автора учесть обоснованные замечания и рекомендации рецензентов является основанием для отклонения статьи от дальнейшего рассмотрения.

В спорных случаях статья может направляться на рецензию дополнительному рецензенту. На заседании редакционной коллегии при решении вопроса о допуске статьи к публикации рассматриваются все полученные

рецензии, а также ответы автора. В случае получения трех отрицательных рецензий рукопись больше не рассматривается редакционной коллегией.

5. После принятия редакционной коллегией решения о допуске статьи к публикации ответственный секретарь информирует об этом автора и указывает сроки публикации. В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ.

6. Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала. Подготовленный к печати текст статьи, с внесенными редакцией правками, направляется авторам для одобрения в формате PDF по электронной почте. Авторские правки и подтверждение должно поступить в редакцию в течение 5 дней. По истечении указанного срока редакция будет считать, что авторы одобрили текст.

7. Статьи публикуются в порядке поступления, с учетом сроков доработки рукописей авторами после рецензирования. Вне очереди публикуются научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве), при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым к научным публикациям издания.

Рекламные статьи, а также статьи, финансируемые фирмами-производителями и/или их дистрибьютерами, к рассмотрению не принимаются.

Авторам отсылается электронная копия опубликованной статьи в формате PDF.

Подписано в печать 10.10.2017 г. Формат 1/8.

Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс». Усл.печ. л. 18,02.

Тираж 200 экз. Заказ

Издатель и полиграфическое исполнение УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Лицензия ЛП № 02330/453 от 30.12.2013.

Адрес: пр-т Фрунзе, 27, г. Витебск, Республика Беларусь, 210023.

При перепечатке материалов ссылка на «Вестник ВГМУ» обязательна.
