



**ПЕРМСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ**  
УНИВЕРСИТЕТ АКАДЕМИКА ВАГНЕРА

1916



**ПЕРМСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ  
ЖУРНАЛ**

**4' 2024  
ТОМ 41**

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ

# Пермский медицинский журнал

ISSN 0136-1449

ТОМ 41

4'2024

16+

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

## Учредитель:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

«Пермский медицинский журнал» – рецензируемый научно-практический журнал. Основан в 1923 году Медицинским обществом при Пермском университете. С 2001 года учредителями «Пермского медицинского журнала» являются Пермская государственная медицинская академия и Пермский научный центр РАН и администрации Пермской области. С 2017 года – учредитель Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера.

Журнал зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций (ПИ № 77-12317 от 02.04.2002 г.).

В 2017 году журнал прошел перерегистрацию в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) (Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС 77 – 70264 от 13.07.2017).

Издается при финансовой поддержке Министерства образования и науки Пермского края.

## Входит в базу данных

Scopus, EBSCO, РИНЦ, ВАК, WorldCat, Google Scholar, Ulrich's Periodical Directory, CyberLeninka



## Территория распространения:

Российская Федерация, зарубежные страны

## Адрес учредителя, издателя и редакции:

614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26  
Отв. секретарь – И.А. Булатова  
Тел. (342) 217-19-38  
Факс (342) 217-20-21  
E-mail: permmedjournal@psma.ru  
Web-site: <https://permmedjournal.ru>

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор –

**О.В. ХЛЫНОВА**, профессор, член-корр. РАН (Пермь)

## Заместитель главного редактора –

**Н.Б. Асташина**, профессор (Пермь)

## Ответственный секретарь –

**И.А. БУЛАТОВА**, профессор (Пермь)

Н.В. Исаева, профессор, проректор по региональному развитию здравоохранения, мониторингу и качеству образовательной деятельности вуза (Пермь)

М.М. Падруль, профессор (Пермь)

В.А. Черешнев, профессор, академик РАН, президент Российского научного общества иммунологов (Екатеринбург)

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

О.Е. Бекжанова, профессор (Ташкент, Узбекистан)

Л.А. Балькова, профессор, член-корр. РАН (Саранск)

К.А. Бердюгин, доцент (Екатеринбург)

И.В. Бухтияров, профессор, академик РАН (Москва)

А.В. Важенин, профессор, академик РАН (Челябинск)

Т.Н. Василькова, профессор (Тюмень)

Т.А. Гевондян, профессор (Ереван, Армения)

О.С. Гилева, профессор (Пермь)

А.Ж. Гильманов, профессор (Уфа)

Э.С. Горовиц, профессор (Пермь)

С.Е. Жолудев, профессор (Екатеринбург)

Н.М.-Н. Камилова, профессор (Баку, Азербайджан)

Ю.В. Каракулова, профессор (Пермь)

С.М. Карпов, профессор, член Президиума экспертов ассоциации по коморбидной неврологии (Ставрополь)

О.А. Кичерова, доцент (Тюмень)

Ж.Д. Кобалава, профессор, член-корр. РАН (Москва)

Н.А. Козиолова – профессор (Пермь)

С.А. Лихачев, профессор (Минск, Беларусь)

Н.Н. Малютина, профессор (Пермь)

Ю.Л. Мизерницкий – профессор, зам. председателя

Совета по этике Минздрава России (Москва)

В.Ю. Мишланов, профессор, член-корр. РАН (Пермь)

А.А. Мусина, профессор (Астана, Казахстан)

А.А. Олина, профессор (Москва)

И.О. Походенько-Чудакова, профессор (Минск, Беларусь)

Н.А. Пулина, профессор (Пермь)

В.Е. Радзинский, профессор, член-корр. РАН (Москва)

Е.Н. Смирнова, профессор (Пермь)

Д.Ю. Соснин, профессор (Пермь)

Л.М. Фатхутдинова, профессор (Казань)

И.В. Фельдблюм, профессор (Пермь)

Е.Г. Фурман, профессор, член-корр. РАН (Пермь)

Т.П. Шевлюкова, профессор (Тюмень)

С.Г. Шулькина, доцент, профессор (Пермь)

# Perm Medical Journal

ISSN 0136-1449

VOLUME 41

**4'2024**

16+

SCIENTIFIC AND PRACTICAL REFERRED JOURNAL

## Founder:

Federal State Budgetary  
Educational Institution of Higher Education  
“E.A. Vagner Perm State Medical University”  
of the Ministry of Health of the Russian Federation

“Perm Medical Journal” is a peer-reviewed scientific and practical journal. It was founded in 1923 by Medical Society of Perm University. Since 2001, the founders of “Perm Medical Journal” are Perm State Academy of Medicine and Perm Research Centre of RAMS and Administration of Perm Region. Since 2017, the founder is Academician E.A. Vagner Perm State Medical University.

The journal is registered by the Ministry of the Russian Federation for Press, Television and Radio Broadcasting and Mass Communications (PI №77-12317, 02.04.2002).

In 2017 the journal was re-registered by the Federal Service for Supervision in the Sphere of Communication, Information Technologies and Mass Communications (Rospotrebnadzor) (Registration certificate of mass medium (PI № FS 77 – 70264, 13.07.2017).

Published with financial support from the Ministry of Education and science of the Perm region.

The journal is included in the following databases: Scopus, EBSCO, RSCI, VAK, WorldCat, Google Scholar, Ulrich's Periodical Directory, CyberLeninka



## Distribution territory:

Russian Federation, foreign countries

## Founder, publisher and editorial office address:

26 Petropavlovskaya st., Perm 614990  
Executive secretary – I.A. Bulatova  
Tel (342) 217-19-38  
Fax (342) 217-20-21  
E-mail: permmedjournal@psma.ru  
Web-site: <https://permmedjournal.ru>

## EDITORIAL BOARD:

### Editor-in-Chief –

**O.V. Khlynova, Professor,**  
**Corresponding Member of RAS (Perm)**

### Deputy Editor-in-Chief –

**N.B. Astashina, Professor (Perm)**

### Executive Secretary –

**I.A. Bulatova, Professor (Perm)**

N.V. Isaeva, Professor, Vice-rector for Regional Healthcare Development, Monitoring and Quality of Educational Activity of the University (Perm)  
M.M. Padrul, Professor (Perm)  
V.A. Chereshnev, Professor, Academician of RAS, Head of Russian Scientific Society of Immunologists (Yekaterinburg)

## EDITORIAL COUNCIL:

O.E. Bechzhanova, Professor (Tashkent, Uzbekistan)  
L.A. Balykova, Professor, Corresponding Member of RAS (Saransk)  
K.A. Berdyugin, Associate Professor (Yekaterinburg)  
I.V. Bukhtiyarov, Professor, Academician of RAS, Director (Moscow)  
A.V. Vazhenin, Professor, Academician of RAS (Chelyabinsk)  
T.N. Vasilkova, Professor, Vice-rector for Educational and Methodological work (Tyumen)  
T.A. Gevondyan, Professor (Yerevan, Republic of Armenia)  
O.S. Gileva, Professor (Perm)  
A.Zh. Gilmanov, Professor (Ufa)  
E.S. Gorovitz, Professor (Perm)  
S.E. Zholduyov, Professor (Yekaterinburg)  
N.M.-N. Kamilova, Professor (Baku, Azerbaijan)  
Yu.V. Karakulova, Professor (Perm)  
S.M. Karpov, Professor, member of Presidium of experts of the association of comorbid neurology (Stavropol)  
O.A. Kicherova, Associate Professor (Tyumen)  
Zh.D. Kobalava, Professor, Corresponding Member of RAS (Moscow)  
N.A. Koziolova, Professor (Perm)  
S.A. Lichachev, Professor (Minsk, Republic of Belarus)  
N.N. Malyutina, Professor (Perm)  
Yu.L. Mizernitsky, Professor, Deputy Chairman of Council on Ethics of the Ministry of Health of Russia (Moscow)  
V.Yu. Mishlanov, Professor, Corresponding Member of RAS (Perm)  
A.A. Musina, Professor (Astana, Kazakhstan)  
A.A. Olina, Professor (Moscow)  
I.O. Pokhodenko-Chudakova, Professor (Minsk, Republic of Belarus)  
N.A. Pulina, Professor (Perm)  
V.E. Radzinsky, Professor, Corresponding Member of RAS (Moscow)  
E.N. Smirnova, Professor (Perm)  
D.Yu. Sosnin, Professor (Perm)  
L.M. Fatkhutdinova, Professor (Kazan)  
I.V. Feldblyum, Professor (Perm)  
E.G. Furman, Professor, Corresponding Member of RAS (Perm)  
T.P. Shevlyukova, Professor (Tyumen)  
S.G. Shulkina, Associate Professor, Professor (Perm)

# СОДЕРЖАНИЕ

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Р.Д. Юнусова, И.Н. Усманова, И.А. Лакман, А.Н. Ишмухаметова, А.П. Акопян, Э.А. Гайсина*  
ВЗАИМОСВЯЗЬ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ И КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ БОЛЕЗНИ КРОНА И ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

*Ю.А. Шашурина, Е.Г. Кобаидзе*  
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЯИЧНИКОВ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

*Н.В. Буторина, М.Н. Репецкая, Я.М. Вахрушев*  
НЕКОТОРЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ПРИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ

*Н.Б. Асташина, М.В. Мартюшева, Н.Б. Шеколова, Е.В. Кадырова*  
МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АСИММЕТРИИ ЛИЦА У ПАЦИЕНТОВ С ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫМ СОСТОЯНИЕМ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА

*А.Ю. Сургутская, С.А. Сметанина*  
ВЛИЯНИЕ ХАРАКТЕРА ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ НА РИСК РАЗВИТИЯ ОЖИРЕНИЯ И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

*И.О. Походенько-Чудакова, Али Тергам Абдуламир Али*  
ПРОФИЛЬ ЦИТОКИНОВ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМАХ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ И НАЛИЧИИ В ПОЛОСТИ РТА ПАЦИЕНТОВ ТРЕТЬИХ МОЛЯРОВ

*И.А. Боев, М.В. Яковлев*  
К ВОПРОСУ ОЦЕНКИ ВАГОСИМПАТИЧЕСКОГО БАЛАНСА У ПАЦИЕНТОВ С ФЛЕГМОНОЙ ЛИЦА

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

*Ю.В. Каракуллова, Е.А. Гольченко*  
ТЕРАПИЯ РАЗВЕРНУТЫХ СТАДИЙ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

*Е.Л. Макарова, Н.А. Терехина, М.М. Падруль*  
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ

*Н.М. Сюзева, О.В. Масалкина, Н.А. Козилова, А.И. Чернявина*  
ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ АНОМАЛЬНЫХ МОДЕЛЕЙ СУТОЧНОГО РИТМА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ

## ORIGINAL STUDIES

**5** *R.D. Yunusova, I.N. Usmanova, I.A. Lakman, A.N. Isbmukhametova, A.P. Akopyan, E.A. Gaisina*  
CORRELATION BETWEEN DENTAL SYMPTOMS AND FUNCTIONAL AND CLINICAL MANIFESTATIONS OF CROHN'S DISEASE AND ULCERATIVE COLITIS

**16** *Yu.A. Shashurina, E.G. Kobaidze*  
CLINICAL AND LABORATORY PECULIARITIES IN POSTMENOPAUSAL PATIENTS WITH BENIGN OVARIAN TUMORS

**23** *N.V. Butorina, M.N. Repetskaya, Ya.M. Vakbrushev*  
SOME PATHOGENETIC RELATIONSHIPS IN GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN CHILDREN

**30** *N.B. Astashina, M.V. Martyusheva, N.B. Shchekolova, E.V. Kadyrova*  
MECHANISMS OF FUNCTIONAL ASYMMETRY OF THE FACE FORMATION IN PATIENTS WITH DYSFUNCTIONAL CONDITION OF TEMPOROMANDIBULAR JOINT

**42** *A.Yu. Surgutskaya, S.A. Smetanina*  
INFLUENCE OF THE CONSUMATORY BEHAVIOR ONTO THE RISK OF OBESITY AND ITS COMPLICATIONS IN PRIMARY SCHOOL CHILDREN

**53** *I.O. Pobodenko-Chudakova, Ali Thergam Abdulameer Ali*  
CYTOKINE PROFILE OF ORAL FLUID IN CASE OF TRAUMATIC FRACTURES OF THE LOWER JAW AND THE PRESENCE OF THIRD MOLARS IN PATIENTS' ORAL CAVITY

**64** *I.A. Boev, M.V. Yakovlev*  
TO THE ISSUE OF VAGOSYMPATHETIC BALANCE ASSESSMENT IN PATIENTS WITH FACIAL PHLEGMON

## LITERATURE REVIEW

**70** *Yu.V. Karakulova, E.A. Golchenko*  
THERAPY FOR ADVANCED STAGES OF PARKINSON'S DISEASE

## METHODS OF DIAGNOSTICS AND TECHNOLOGIES

**80** *E.L. Makarova, N.A. Terekbina, M.M. Padrul*  
PREDICTION OF FETAL GROWTH RESTRICTION IN OBESE WOMEN

**87** *N.M. Syuzeva, O.V. Masalkina, N.A. Koziolova, A.I. Chernyavina*  
PREDICTORS OF THE DEVELOPMENT OF ABNORMAL PATTERNS OF CIRCADIAN BLOOD PRESSURE RHYTHM IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AFTER A NEW CORONAVIRUS INFECTION

*А.А. Идрисова, Х.М. Магомедова, А.К. Шахбанов, Х.А. Ордашев, С.А. Шахбанов, К.С. Гандылян, И.А. Шахбанов, О.Н. Белоусова, А.А. Слетов*  
АНАЛИЗ ИНФОРМАТИВНОСТИ ВИЗУАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПАТОЛОГИИ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ

*Г.И. Беляков, Н.С. Нуриева, Д.А. Тезиков*  
ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА РАМАН-ФЛЮОРЕСЦЕНЦИИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ ХИМИЧЕСКИХ, ФИЗИЧЕСКИХ И ЛУЧЕВЫХ ФАКТОРОВ НА МИНЕРАЛИЗАЦИЮ ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБОВ

## **ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА**

*Ю.Н. Беляева, В.А. Пискарёва, А.Ю. Маленова, М.А. Полиданов, А.С. Мясникова, К.А. Волков, С.Р. Зекиев, А.З. Бакарова, А.И. Павленко, Х.С. Джабраилова, Т.Б. Бисултанова, Л.Ш.-М. Чинаева*  
ОПЫТ ИНТЕГРАЦИИ БЕРЕЖЛИВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В СИСТЕМУ УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ, ОКАЗЫВАЮЩЕЙ ПЕРВИЧНУЮ МЕДИКО-САНИТАРНУЮ ПОМОЩЬ

## **СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ**

*С.Н. Стяжкина, Д.Н. Куклин, П.Г. Санников, И.Н. Семакин, А.А. Абрамович, Р.С. Габсаликов, С.И. Ленцова, О.В. Главатских*  
ВНУТРИПРОСВЕТНАЯ ИНЦИЗИЯ И ТАНДЕМНОЕ СТЕНТИРОВАНИЕ МОЧЕТОЧНИКА ПРИ ОБСТРУКТИВНОЙ УРОПАТИИ ВЕРХНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*И.А. Салов, А.В. Романовская, А.В. Паршин, И.А. Аржаева, И.Г. Кротова, К.Г. Елисева, Ю.А. Фёдорова, М.А. Полиданов*  
ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИНЫ С ИНФЕКЦИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА – БАРР: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*Ю.Г. Шаткин, Ю.В. Чалык, Н.Ю. Стекольников, А.Е. Катальников, В.В. Ашевский*  
ПРИМЕНЕНИЕ ТАМПОНИРОВАНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПЕЧЕНИ (ДВА КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЯ)

*Е.И. Воронова, Г.Г. Фрейд, А.Д. Пастухов, Д.Ю. Соснин, Я.Б. Ховаева, Е.Н. Казаченко, Н.П. Моисеенко*  
СЛУЧАЙ ДИФFUЗНОЙ ФОРМЫ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ

*А.А. Цуркан, А.В. Карпова, А.Ю. Цуркан*  
ПАПИЛЛЯРНАЯ МИКРОКАРЦИНОМА В ТРЕХ ПОКОЛЕНИЯХ ПЕРВОЙ СТЕПЕНИ РОДСТВА

## **БИОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА**

*И.А. Морозов*  
ДОЗАЗАВИСИМОЕ ВЛИЯНИЕ КАДАВЕРИНА НА ПРОДУКЦИЮ ГИДРОКСИЛЬНЫХ РАДИКАЛОВ ЛЕЙКОЦИТАМИ ЧЕЛОВЕКА

**101** *А.А. Idrisova, Kh.M. Magomedova, A.K. Shakhbanov, Kh.A. Ordashev, S.A. Shakhbanov, K.S. Gandilyan, I.A. Shakhbanov, O.N. Belousova, A.A. Sletov*  
ANALYSING THE INFORMATIVE CONTENT OF THE UPPER JAW PATHOLOGY VISUAL EXAMINATION

**111** *G.I. Belyakov, N.S. Nurieva, D.A. Tezikov,*  
APPLICATION OF THE RAMAN FLUORESCENCE METHOD TO STUDY THE EFFECTS OF CHEMICAL, PHYSICAL AND RADIATION FACTORS ON THE MINERALIZATION OF HARD DENTAL TISSUES

## **PREVENTIVE AND SOCIAL MEDICINE**

**122** *Yu.N. Belyaeva, V.A. Piskaryova, AYu. Malenova, M.A. Polidanov, AS. Myasnikova, K.A. Volkov, S.R. Zekiev, AZ. Bakarova, AI. Pavlenko, Kh.S. Dzbabrailova, T.B. Bisultanova, L.Sh-M. Chinaeva*  
EXPERIENCE OF INTEGRATING LEAN TECHNOLOGIES INTO THE QUALITY MANAGEMENT SYSTEM OF A MEDICAL ORGANIZATION PROVIDING PRIMARY MEDICAL AND SANITARY CARE

## **CLINICAL CASE**

**131** *S.N. Styazbkina, D.N. Kuklin, P.G. Sannikov, I.N. Semakin, A.A. Abramovich, R.S. Gabsalikov, S.I. Lentsova, O.V. Glavatskikh*  
CLINICAL CASE: INTRALUMINAL INCISION AND TANDEM URETERAL STENTING IN OBSTRUCTIVE UPPER URINARY TRACT UROPATHY

**137** *I.A. Salov, AV. Romanovskaya, AV. Parsbin, I.A. Arzbaeva, I.G. Krotova, K.G. Eliseeva, Yu.A. Fedorova, M.A. Polidanov*  
COURSE AND OUTCOME OF PREGNANCY IN A WOMAN WITH EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION: CLINICAL CASE

**148** *Yu.G. Shapkin, Yu.V. Chalyk, N.Yu. Stekolnikov, AE. Katalnikov, V.V. Ashevskiy*  
TAMPONING IN SEVERE LIVER INJURIES (TWO CLINICAL CASES)

**153** *E.I. Voronova, G.G. Freind, AD. Pastuchov, D.Yu. Sosnin, Ya.B. Khotavaeva, E.N. Kazachenko, N.P. Moiseenko*  
A CASE OF DIFFUSE HEPATOCELLULAR CARCINOMA

**161** *AA Tsurkan, AV. Karpova, AYu. Tsurkan*  
PAPILLARY MICROCARCINOMA IN THREE GENERATIONS OF THE FIRST DEGREE RELATIVES

## **BIOLOGY AND EXPERIMENTAL MEDICINE**

**168** *I.A. Morozov*  
DOSE-DEPENDENT EFFECT OF CADAVERINE ON HYDROXYL RADICALS' PRODUCTION BY HUMAN PERIPHERAL BLOOD LEUKOCYTES

# ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.314-085: 616.34

DOI: 10.17816/pmj4145-15

## ВЗАИМОСВЯЗЬ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ И КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ БОЛЕЗНИ КРОНА И ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

**Р.Д. Юнусова<sup>1,3</sup>, И.Н. Усманова<sup>1\*</sup>, И.А. Лакман<sup>1,2</sup>,  
А.Н. Ишмухаметова<sup>1</sup>, А.П. Акоюн<sup>1</sup>, Э.А. Гайсина<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа,

<sup>2</sup>Уфимский университет науки и технологий,

<sup>3</sup>Стоматологическая клиника «Премьера», г. Уфа,

<sup>4</sup>Республиканская клиническая больница имени Г.Г. Куватова, г. Уфа,  
Российская Федерация

---

© Юнусова Р.Д., Усманова И.Н., Лакман И.А., Ишмухаметова А.Н., Акоюн А.П., Гайсина Э.А., 2024

тел. + 7 917 349 77 93

e-mail: irinausma@mail.ru

[Юнусова Р.Д. – аспирант кафедры терапевтической стоматологии, врач стоматолог-терапевт, ORCID: 0000-0003-4556-0864; Усманова И.Н. (\*контактное лицо) – профессор кафедры терапевтической стоматологии, доктор медицинских наук, доцент, ORCID: 0000-0002-1781-0291; Лакман И.А. – ведущий научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории, заведующая научной лабораторией исследования социально-экономических проблем регионов, кандидат технических наук, ORCID: 0000-0001-9876-9202; Ишмухаметова А.Н. – доцент кафедры внутренних болезней и клинической психологии, кандидат медицинских наук, доцент, ORCID: 0000-0003-0892-0058; Акоюн А.П. – доцент кафедры неврологии и нейрореабилитации, кандидат медицинских наук, ORCID: 0000-0001-8436-5610; Гайсина Э.А. – главный внештатный специалист гастроэнтеролог, заведующая гастроэнтерологическим отделением, врач-гастроэнтеролог, ORCID: 0000-0002-1781-0291].

© Yunusova R.D., Usmanova I.N., Lakman I.A., Ishmukhametova A.N., Akopyan A.P., Gaisina E.A., 2024

tel. + 7 917 349 77 93

e-mail: irinausma@mail.ru

[Yunusova R.D. – Postgraduate Student of the Department of Therapeutic Dentistry, Dental Therapist, ORCID: 0000-0003-4556-0864; Usmanova I.N. (\*contact person) – DSc (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of Therapeutic Dentistry, ORCID: 0000-0002-1781-0291; Lakman I.A. – PhD (Technical Sciences), Leading Researcher of the Central Scientific Research Laboratory, Head of the Scientific Laboratory for the Research of Social and Economic Problems of the Regions, ORCID: 0000-0001-9876-9202; Ishmukhametova A.N. – PhD (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Internal Medicine and Clinical Psychology, ORCID: 0000-0003-0892-0058; Akopyan A.P. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Neurology and Neurorehabilitation ORCID: 0000-0001-8436-5610; Gaisina E.A. – Chief Freelance Specialist in Gastroenterology, Head of the Gastroenterological Department, Gastroenterologist, ORCID: 0000-0002-1781-0291].

## CORRELATION BETWEEN DENTAL SYMPTOMS AND FUNCTIONAL AND CLINICAL MANIFESTATIONS OF CROHN'S DISEASE AND ULCERATIVE COLITIS

R.D. Yunusova<sup>1,3</sup>, I.N. Usmanova<sup>1\*</sup>, I.A. Lakman<sup>1,2</sup>,  
A.N. Ishmukhametova<sup>1</sup>, A.P. Akopyan<sup>1</sup>, E.A. Gaisina<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Bashkir State Medical University, Ufa,

<sup>2</sup>Ufa University of Science and Technology,

<sup>3</sup>Premier Dental Clinic, Ufa,

<sup>4</sup>Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuwatov, Ufa, Russian Federation

**Цель.** Проанализировать взаимосвязь стоматологических симптомов с клинико-функциональными проявлениями болезни Крона (БК) и язвенного колита (ЯК).

**Материалы и методы.** Проведено проспективное, обсервационное, продольное клиническое обследование 70 пациентов с верифицированными воспалительными заболеваниями кишечника – болезнью Крона и язвенным колитом. Для углубленной оценки состояния слизистой оболочки рта (СОР) и красной каймы губ (ККГ) у пациентов с указанными системными заболеваниями проведено комплексное стоматологическое обследование. Для объективизации симптомов функциональной желудочной диспепсии использовали валидизированный опросник «7×7».

**Результаты.** У пациентов с основными клиническими симптомами поражения желудочно-кишечного тракта при БК и ЯК наиболее часто наблюдаются внекишечные стоматологические проявления метеорологического хейлита ( $p = 0,081$ ), глоссита ( $p = 0,323$ ), рецидивирующего афтозного стоматита в дебютной стадии ( $p = 0,144$ ), хронической механической травмы слизистой оболочки рта ( $p = 0,455$ ), «зубчатого» языка ( $p = 0,068$ ). Частота выявления ассоциированной патологии ККГ и СОР у пациентов с БК достоверно ( $p < 0,05$ ) выше, чем при ЯК. В структуре основных симптомов у пациентов с БК и ЯК преобладал метеоризм, соответственно в 74,3 и 77,1 % случаев ( $p = 0,771$ ). В выборке преобладали пациенты с БК с большим количеством различных диспепсических расстройств, однако значимые межгрупповые различия отмечены только по симптому «боль в животе, уменьшающаяся после опорожнения кишечника». На основе анализа сопряженности у пациентов выявлена взаимосвязь между частотой различных видов диспепсических расстройств и характерными изменениями состояния ККГ и СОР: для групп БК и ЯК коэффициенты сопряженности Чупрова были 0,36 и 0,28 соответственно. У пациентов с БК чаще, чем при ЯК, на фоне различных диспепсических расстройств в полости рта манифестировали клинически выраженные изменения ККГ и СОР.

**Выводы.** Проведенное исследование показало, что у пациентов с БК и ЯК наблюдается связь между частотой и выраженностью основных функциональных и клинических симптомов/синдромов (в виде отека, гиперемии, пастозности СОР и ККГ) и диспепсических расстройств, причем при болезни Крона эта взаимосвязь проявляется сильнее ( $p = 0,031$  против  $p = 0,046$ ).

**Ключевые слова.** Слизистая оболочка рта, красная кайма губ, опросник «7×7», болезнь Крона, язвенный колит.

**Objective.** To analyze the correlation between dental symptoms and clinical and functional manifestations of Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC).

**Materials and methods.** A prospective, observational, longitudinal clinical study of 70 patients with verified inflammatory bowel diseases, i.e. Crohn's disease and ulcerative colitis, has been performed. For an in-depth assessment of the oral mucosa (OM) and red lip border (RLB) condition in patients with these systemic diseases, a complete dental examination has been carried out. The validated questionnaire "7×7" was used to objectify the symptoms of functional gastric dyspepsia.

**Results.** In patients with the main clinical manifestations of the gastrointestinal tract impairments in CD and UC, extraintestinal dental manifestations in the form of meteorological cheilitis (16 and 9, respectively;

$p = 0.081$ ), glossitis (15 and 11, respectively;  $p = 0.323$ ), onset of recurrent aphthous stomatitis (17 and 11;  $p = 0.144$ ), chronic mechanical trauma of oral mucosa (14 and 11;  $p = 0.455$ ), and the presence of scalloped tongue (28 and 21,  $p = 0.068$ ) were diagnosed. At the same time, the incidence of associated pathologies of OM and RLB was significantly higher in patients with CD ( $p < 0.05$ ) than in patients with UC. Clinical examination of patients revealed predominance of flatulence symptoms in patients with CD and UC in 74.3 and 77.1 % of cases, respectively ( $p = 0.771$ ). Patients with CD prevailed in the number of dyspeptic disorders and their variability but statistically significant differences were determined only for the symptom 'abdominal pain decreasing after bowel emptying'. The correlation between the frequency of dyspeptic disorders in patients and characteristic changes in the clinical state of RLB and OM was revealed. For the CD and UC groups Chuvstvennoy conjugacy coefficients were statistically significant ( $ChC=0.36$ ,  $ChC=0.28$  respectively). In patients with CD clinically apparent changes in the RLB and OM associated with various dyspeptic disorders were manifested more often than in patients with UC.

**Conclusion.** The conducted study has shown that in patients with CD and UC there is a correlation between the frequency and severity of the main functional and clinical symptoms/syndromes (in the form of edema, hyperemia, pitting edema of the OM (in fact) and the RLB) and dyspeptic disorders, this correlation being stronger in Crohn's disease ( $p = 0.031$  vs  $p = 0.046$ ).

**Keywords.** Oral mucosa, red lip border, 7×7 questionnaire, Crohn's disease, ulcerative colitis.

## ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) – заболевания иммуновоспалительной природы с до конца не изученным этиопатогенезом, представляют собой значимую проблему современной гастроэнтерологии [1]. Болезнь Крона характеризуется хроническим непрерывным течением, язвенный колит – хроническим рецидивирующим течением [2].

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), по данным зарубежных и российских исследователей, по показателям распространенности уступают другим гастроэнтерологическим заболеваниям, при этом в настоящее время частота выявления болезни Крона в популяциях достоверно выше, чем ЯК [3].

Типичные клинические симптомы БК и ЯК, обусловленные развитием системных метаболических нарушений, могут сочетаться с внекишечными проявлениями [4]. К типичным местным и общим клинико-функциональным симптомам БК и ЯК относят диарею, лихорадку, боли в животе, грудной клетке и подложечной области, дискомфорт и тяжесть в животе, изжогу, срыгивание, рвоту [5], ректальные кровотечения и другие [6].

Развитие внекишечных проявлений и осложнений болезни Крона и язвенного колита напрямую зависит от частоты обострений и их тяжести (легкой, средней или тяжелой). Внекишечные проявления ВЗК могут наблюдаться у пациентов с уже установленным диагнозом, развиваться на фоне проводимого комплексного медикаментозного лечения, а могут быть дебютным симптомом основного заболевания [7]. По данным литературы, внекишечные симптомы БК и ЯК отражают поражение кожных покровов и слизистых оболочек полости рта и глаз, опорно-двигательного аппарата и гепатобилиарной системы.

Встречаются немногочисленные исследования, отражающие специфику и разнообразие оральных проявлений БК и ЯК в форме рецидивирующего афтозного стоматита, атрофического глоссита, синдрома жжения во рту, ангулярного хейлита, манифестируя симптомом сухого рта, дисгевзией (нарушениями вкуса), галитозом [7]. Так, по результатам клинического обследования 119 (73,9 %) пациентов с язвенным колитом и 42 (26,1 %) с болезнью Крона продемонстрировано [9], что внекишечные оральные проявления наблюдались соответственно в 29,4 и

40,5 % случаев, причем чаще (35,6 %) у лиц мужского пола и реже (28,4 %) у женщин.

A. Goldinova et al. (2020) при обследовании 51 пациента с язвенным колитом гипосаливацию в состоянии покоя выявили у 16 %, при стимулировании секреции – в 24 % случаев. Тяжесть ксеростомического симптома (шкала ксеростомии) коррелировала с активностью простого клинического язвенного колита ( $p = 0,042$ ) и индексом качества жизни, связанного со здоровьем ( $p = 0,001$ ) [8].

*Цель исследования* – анализ взаимосвязи стоматологических симптомов с клинико-функциональными проявлениями болезни Крона и язвенного колита.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В проспективном, обсервационном, продолжном клиническом исследовании приняли участие пациенты с верифицированными воспалительными заболеваниями кишечника: с болезнью Крона (код по МКБ-10 K50) 35 человек, в том числе 15 мужчин и 20 женщин, и язвенным колитом (код по МКБ-10 K51) – 35 человек, в том числе 19 мужчин и 16 женщин. Диагноз каждого из ВЗК подтвержден клинико-функционально, в соответствии с клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России [7; 8].

Комплексное стоматологическое обследование пациентов с БК и ЯК, проведенное в соответствии с рекомендациями ВОЗ, включало углубленную оценку жалоб со стороны слизистой оболочки рта и красной каймы губ (на эстетический дефект, стянутость и / или шелушение красной каймы губ, покалывание, жжение, сухость, боль в слизистой оболочке рта при приеме раздражающей пищи и / или при разговоре, при проведении индивидуальной гигиены полости рта) и клинический осмотр красной каймы губ,

слизистой оболочки рта, а также анализ данных анамнеза. Диагноз стоматологических заболеваний ставили с учетом МКБ-10. Для объективной оценки состояния пародонтального комплекса рассчитывали индекс РМА и пародонтальный индекс Рассела PI (Рассел, 1956).

Для исследования симптомов желудочной и кишечной диспепсии применяли валидированный опросник «7×7», предложенный В.Т. Ивашкиным с соавт. (2016) [9]. Проводили оценку симптомов функциональной желудочной диспепсии: чувства переполнения желудка после еды, раннего насыщения, эпигастральной боли и / или жжения. Состояние ремиссии ВЗК при отсутствии активного воспалительного процесса подтверждали эндоскопически. Сенсорные и аффективные характеристики боли оценивали по Мак-Гилловскому болевому опроснику (Melzack, 1975).

Для определения различий частот наблюдаемых признаков у пациентов групп наблюдения использован критерий  $\chi^2$ , в случаях, когда частота в одной из групп была нулевая либо крайне редкая (наблюдалась 1–2 раза), использовали поправку Йейтса. Для сравнения непрерывных признаков (балльные оценки) в сравниваемых группах использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. Статистически значимыми признавали различия при  $p$ -уровне ошибочного отклонения нулевой гипотезы об их отсутствии  $p < 0,1$ . Номинальные признаки представлялись в виде абсолютной и относительной (%) частоты наблюдения, непрерывные признаки представлялись в виде медианы и первого и третьего квартилей ( $Q_1$  и  $Q_3$ ) или межквартильного размаха  $IQR$ , так как согласно критерию Шапиро – Уилка не было соответствия нормальному закону распределения ( $p < 0,05$ ). Для оценки наличия связи между номинальными признаками проводился анализ сопряженности и рассчитывался коэффициент

ент взаимной сопряженности Чупрова. Статистический анализ проводился в среде R.

Исследование осуществлено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, его протокол одобрен решением локального этического комитета (протокол № 11 от 16.12.2020). Каждый пациент получал подробную информацию о проводимом исследовании и подписывал информированное согласие на участие в его проведении.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди пациентов с диагностированными БК ( $n = 35$ ) и ЯК ( $n = 35$ ) было 20/15 и 16/19 женщин и мужчин соответственно ( $p = 0,339$ ), медиана возраста пациентов составила соответственно 37,5 ( $Q_1 = 25$ ;  $Q_3 = 51$ ) и 40,0 ( $Q_1 = 25$ ;  $Q_3 = 55$ ) лет, что является статистически неразличимым ( $p = 0,457$ ).

Медианный возраст дебюта БК – 28 лет ( $Q_1 = 18,0$ ;  $Q_3 = 38,0$ ), при этом заболевание впервые проявилось в возрасте до 19 лет у 28,6 % пациентов ( $n = 10$ ), в 51,42 % случаев ( $n = 18$ ) в возрасте от 20 до 39 лет и в 20 % ( $n = 7$ ) – после 40 лет. В группе пациентов с ЯК медианный возраст дебюта составил 34 ( $Q_1 = 24$ ;  $Q_3 = 42,5$ ) года, при этом у 14,3 % ( $n = 5$ ) – заболевание было выявлено в возрасте до 19 лет, у 48,6 % ( $n = 17$ ) – от 20 до 39 лет и у 37,1 % ( $n = 13$ ) – после 40 лет. Согласно критерию Манна – Уитни статистически значимых межгрупповых различий относительно возраста первичных проявлений ВЗК не выявлено. У всех (100 %) пациентов с БК и ЯК установлено хроническое непрерывно рецидивирующее течение заболевания (отсутствие более чем 6-месячных периодов ремиссии на фоне проводимой терапии).

По данным историй болезни пациентов с БК в 20,0 % ( $n = 7$ ) случаев диагностирован терминальный илеит, в 42,9 % ( $n = 15$ ) – поражение толстого кишечника, в 37,14 % –

сочетание поражения тонкого и толстого кишечника. У пациентов с ЯК в 20,0 % ( $n = 7$ ) диагностирован проктит, в 37,1 % ( $n = 13$ ) – левостороннее поражение толстого кишечника (колит), в 42,9 % – тотальный колит ( $n = 15$ ). Для анализа выраженности функциональных и клинических симптомов и синдромов у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом проанализированы характер и частота основных кишечных и внекишечных проявлений (табл. 1).

Анализ кишечных проявлений в дебюте ВЗК указывал на достоверные различия в частоте и структуре основных кишечных симптомов у больных ЯК и БК. В структуре кишечных проявлений ВЗК у пациентов обеих групп доминировали симптомы «выделение слизи при дефекации» и «кишечное кровотечение», причем выделение слизи при дефекации достоверно чаще выявляли у больных ЯК, чем при БК ( $p = 0,005$ ). Практически в 2 раза чаще у больных ЯК отмечалась диарея с частотой 4–10 раз в сутки ( $p = 0,003$ ). У больных манифестация с БК болевого симптома происходила достоверно реже, чем при ЯК ( $p < 0,001$ ). Спектр кишечных проявлений БК включал такие, как наличие анальных трещин, запоры, не типичные для ЯК. Внекишечные проявления выявлены у 91,4 % пациентов с ЯК и у 100 % пациентов с БК ( $p = 0,077$ ) при абсолютном доминировании анемического синдрома (соответственно в 91,4 и 85,7 % случаев, что не является статистически различимым,  $p = 0,453$ ).

При оценке частоты и характера диспепсических расстройств у пациентов с ВЗК в период клинической ремиссии, подтвержденной результатами контрольной фиброколоноскопии, выявлено преобладание симптомов метеоризма в обеих группах (соответственно в 74,3 и 77,1 % случаев). Отмечена более высокая частота выявления различных диспепсических расстройств и их более широкий спектр у пациентов с БК,

причем значимые различия достигнуты лишь при  $p < 0,1$  отмечены лишь по симптому «боль в животе, уменьшающаяся после опорожнения кишечника».

Результаты оценки диспепсических расстройств в исследуемых группах согласно

опроснику «7×7» сведены в табл. 2. В группе больных БК средний балл составил  $7,3 \pm 3,1$  (медиана – 6,5,  $Q_1 = 1$ ;  $Q_3 = 11,5$ ), в группе с ЯК средний балл составил  $5,2 \pm 3,5$  (медиана – 4,5,  $Q_1 = 1$ ;  $Q_3 = 9$ ), что не является статистически различимым ( $p > 0,2$ ).

Таблица 1

**Кишечные и внекишечные проявления у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в дебюте заболевания по данным медицинской документации**

Симптом заболевания	Группа с БК, $n = 35$		Группа с ЯК, $n = 35$		$p$ -уровень
	абс.	%	абс.	%	
<i>Кишечные проявления</i>					
Кишечное кровотечение	22	62,9	28	80,0	$p = 0,113$
Выделение слизи при дефекации	22	62,9	32	91,4	$p = 0,005^{**}$
Диарея от 4 до 10 раз в сутки	16	45,7	28	80,0	$p = 0,003^{**}$
Диарея от 10 до 20 раз в сутки	0	0	1	2,9	$p = 1,0^{\#}$
Боль в животе	18	51,4	4	11,4	$p < 0,001^{***}$
Тенезмы	5	14,3	3	8,6	$p = 0,453$
Анальные трещины	2	5,7	0	0	$p = 0,474^{\#}$
Запоры	3	8,6	0	0	$p = 0,238^{\#}$
<i>Внекишечные проявления</i>					
Артралгия, артрит	4	11,4	3	8,6	$p = 0,691$
Псориаз	1	2,9	1	2,9	$p = 1,0$
Узловатая эритема	2	5,7	0	0	$p = 0,474^{\#}$
Анемия	32	91,4	30	85,7	$p = 0,453$

Примечание: \*\*, \*\*\* – статистически значимые различия при уровне  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$  соответственно; # – при проведении теста хи-квадрат на различия использовали поправку Йейтса.

Таблица 2

**Выраженность симптомов функциональной диспепсии у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом**

Степень выраженности симптомов диспепсии	Баллы по опроснику «7×7»	Группа с БК, $n = 35$		Группа с ЯК, $n = 35$		$p$ -уровень
		абс.	%	абс.	%	
Отсутствие симптомов диспепсии	0–1	9	25,7	12	34,3	$p = 0,434$
Пограничное состояние	2–6	8	22,9	11	31,4	$p = 0,421$
Симптомы легкой диспепсии	7–12	12	34,3	9	25,7	$p = 0,434$
Симптомы умеренно выраженной диспепсии	13–18	4	11,4	3	8,6	$p = 0,691$
Выраженная диспепсия	19–24	2	5,7	0	0	$p = 0,474^{\#}$
Тяжелая диспепсия	25 и более	0	0	0	0	$p = 1,0$

Примечание: # – при проведении теста хи-квадрат на различия использовали поправку Йейтса.

В результате проводимого комплексного клинического и стоматологического обследования оценена взаимосвязь функциональных и клинических симптомов у пациентов с БК и ЯК. При оценке жалоб, симптомов, синдромов и данных анамнеза установлены взаимосвязи симптомов при БК и ЯК с наиболее характерными особенностями клинического состояния красной каймы губ, собственно слизистой оболочки рта в виде отека, гиперемии,

пастозности. Результаты представлены в виде таблицы сопряженности признаков (табл. 3). Значимых различий в частоте основных проявлений диспепсических расстройств при БК и ЯК выявлено не было. На основе анализа сопряженности были рассчитаны коэффициенты Чупрова ( $K_{ch}$ ), оценивающие взаимосвязь между частотой выявленных диспепсических расстройств и ключевыми объективными симптомами поражения ЖКТ и СОР: для

Таблица 3

**Сопряженность частоты выявления симптомов поражения слизистой оболочки рта при различных клинических проявлениях функциональной диспепсии у пациентов с болезнью Крона / язвенным колитом**

Основные проявления диспепсических расстройств (БК / ЯК)	СОР бледно-розового цвета	Гиперемия СОР	Пастозность СОР	Отек СОР	Отек губ	Отек языка
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Боль в области эпигастрия ( $n = 22 / n = 17, p = 0,229$ )	0 / 5 (29,4) $p = 0,025^*, \#$	4 (18,2) / 2 (11,8) $p = 0,582$	3 (13,6) / 2 (11,8) $p = 0,863$	6 (27,3) / 3 (17,7) $p = 0,480$	4 (18,2) / 2 (11,8) $p = 0,582$	5 (22,7) / 3 (17,7) $p = 0,697$
Чувство жжения в области эпигастрия ( $n = 16 / n = 14, p = 0,630$ )	0 / 2 (14,3) $p = 0,406^\#$	1 (6,3) / 1 (7,1) $p = 0,923$	1 (6,3) / 1 (7,1) $p = 0,923$	6 (37,5) / 4 (28,6) $p = 0,605$	2 (12,5) / 2 (14,3) $p = 0,885$	6 (37,5) / 4 (28,6) $p = 0,605$
Распирающая боль в области верхней и средней части желудка после еды ( $n = 11 / n = 8, p = 0,421$ )	0 / 2 (25,0) $p = 0,320^\#$	3 (27,3) / 1 (12,5) $p = 0,436$	0 / 0 $p = 1,0$	2 (18,2) / 3 (37,5) $p = 0,346$	4 (36,4) / 1 (12,5) $p = 0,244$	2 (18,2) / 1 (12,5) $p = 0,738$
Раннее насыщение ( $n = 15 / n = 10, p = 0,213$ )	3 (20,0) / 2 (20,0) $p = 1,0$	1 (6,67) / 0 $p = 0,835^\#$	0 / 0 $p = 1,0$	4 (26,7) / 6 (60,0) $p = 0,096$	3 (20,0) / 0 $p = 0,380^\#$	4 (26,7) / 2 (20,0) $p = 0,723$
Давящая боль в животе, уменьшающаяся после опорожнения кишечника ( $n = 16 / n = 9, p = 0,081$ )	0 / 2 (22,2) $p = 0,231^\#$	0 / 0 $p = 1,0$	6 (37,5) / 2 (22,2) $p = 0,432$	4 (25,0) / 0 $p = 0,046^*, \#$	1 (6,3) / 2 (22,2) $p = 0,766^\#$	5 (31,3) / 3 (33,3) $p = 0,630$
Вздутие живота ( $n = 14 / n = 19, p = 0,232$ )	2 (14,3) / 2 (10,5) $p = 0,744$	9 (64,3) / 7 (36,8) $p = 0,119$	0 / 3 (15,8) $p = 0,344^\#$	3 (21,4) / 3 (15,8) $p = 0,674$	0 / 0 $p = 1,0$	0 / 4 (21,1) $p = 0,197^\#$
Нарушение консистенции и / или частоты стула (от 1 до 3 раз) ( $n = 11 / n = 8, p = 0,421$ )	2 (18,2) / 0 $p = 0,605^\#$	0 / 0 $p = 1,0$	0 / 1 (12,5) $p = 0,870^\#$	3 (27,3) / 2 (25,0) $p = 0,912$	0 / 1 (12,5) $p = 0,870^\#$	6 (54,5) / 4 (50,0) $p = 0,845$
Коэффициенты сопряженности Чупрова	При БК $K_{ch} = 0,36$ , доверительный интервал (95 %): 0,32–0,40, $p = 0,031$ , При ЯК $K_{ch} = 0,28$ , доверительный интервал (95 %): 0,24–0,32, $p = 0,046$					

Примечание: \* – статистически значимые различия при уровне  $p < 0,05$ ; # – при проведении теста хи-квадрат на различия использовали поправку Йейтса.

пациентов с БК  $K_{cb} = 0,36$  ( $DI_{95\%}: 0,32-0,40$ ;  $p = 0,031$ ), для пациентов с ЯК  $K_{cb} = 0,28$  ( $DI_{95\%}: 0,24-0,32$ ;  $p = 0,046$ ). Анализ сопряженности позволил выявить наличие значимой связи между частотой выявленных диспепсических расстройств и ключевыми объективными симптомами поражения красной каймы губ и слизистой оболочки рта, при этом при БК эта взаимосвязь более выраженная.

Внекишечные (стоматологические) симптомы у пациентов с обеими формами ВЗК (БК/ЯК) наиболее часто проявлялись в виде эксфолиативного хейлита (код по МКБ-10 K13.2) (при этом при БК встречался статистически чаще (68,6 %), чем при ЯК (54,3 %),  $p = 0,081$ ), различных форм глоссита (соответственно 42,9 и 31,4 %; что статистически неразлично,  $p = 0,323$ ), первично диагностированного рецидивирующего афтозного стоматита (код по МКБ-10 K12.0) (соответственно 48,6 и 31,4 %; статистически неразлично,  $p = 0,144$ ), хронической механической травмы слизистой оболочки рта (код по МКБ-10 K13.1), (соответственно 40,0 и 31,4 %; статистически неразлично,  $p = 0,455$ ), «фестончатого» языка (код по МКБ-10 K14.8) (соответственно 80,0 и 70,0 %; статистически различимо,  $p = 0,068$ ). При этом суммарно частота патологии красной каймы губ и слизистой оболочки рта значительно превалирует у пациентов с болезнью Крона ( $p < 0,05$ ).

Показатели пародонтального индекса  $PI$  (Рассел, 1956) объективизировали наличие воспалительных заболеваний пародонта в виде: хронического генерализованного гингивита (код по МКБ-10 K05.10), при этом значимо реже для пациентов с БК (31,4 %), чем для пациентов с ЯК (62,9 %),  $p = 0,002$ ; хронического генерализованного пародонтита (код по МКБ-10 K05.3), и, напротив, значимо чаще при БК (68,6 %), чем при ЯК (37,2 %),  $p = 0,032$ . Выраженность воспалительного процесса по индексу РМА для пациентов с БК соответствовала тяжелой сте-

пени тяжести ( $Me = 77$ ,  $IQR: 72-79$ ), для пациентов с ЯК – средней степени тяжести ( $Me = 52$ ,  $IQR: 48-55$ ), что значимо ниже,  $p < 0,001$ . Медианное значение индекса  $PI$  у пациентов с БК ( $Me = 4,5$ ,  $IQR: 3,5-5,0$  балла) значимо не отличалось от такового при ЯК ( $Me = 3,75$ ,  $IQR: 3,5-4,75$  балла),  $p = 0,241$ .

Пациенты с БК и ЯК предъявляли много жалоб со стороны полости рта: на чувство стянутости и шелушения, эстетические дефекты красной каймы губ, чувство саднения, болезненность слизистой оболочки рта (преимущественно в области щек) при разговоре и приеме раздражающей пищи, на необычный вид поверхности языка, на неприятный запах изо рта, чувство жжения при приеме раздражающей пищи (табл. 4).

При этом значимых различий в таких жалобах у больных с БК и с ЯК не выявлено, за исключением более высокой частоты жалоб на субъективные ощущения изменений со стороны красной каймы губ при БК. Пациенты с БК предъявляли чаще жалобы на чувство стянутости, сухости, шелушение красной каймы губы, эстетический недостаток ( $p < 0,1$ ).

Демографические данные отобранных нами больных для углубленного исследования клинично-функциональных характеристик при БК и ЯК соответствуют аналогичным результатам популяционных исследований. Медианный возраст дебюта БК составил 28 лет ( $IQR: 18-38$  лет), для ЯК – 34 года ( $IQR: 24-42,5$  года), что соответствует аналогичному популяционному исследованию, например, у В. Kochar (2018) медиана дебюта при БК 30 лет ( $IQR: 21-32$ ), при ЯК – 33 года ( $IQR: 28-38$ ). Также в нашем исследовании средний возраст пациентов в группах с БК и ЯК составил 37,5 ( $IQR: 25-51$ ) и 40,0 ( $IQR: 25-55$ ) лет, а в исследовании В. Kochar (2018), где изучали подобные показатели у 2378 больных БК и у 1455 больных с ЯК средний возраст для групп составил 41 год с  $IQR: 29-54$  года  $IQR: 31-53$  года соответственно [10].

Таблица 4

### Оценка взаимосвязи жалоб при внекишечных проявлениях на красной кайме губ и собственно слизистой оболочке рта при БК и ЯК

Жалобы	Группа с БК, <i>n</i> = 35		Группа с ЯК, <i>n</i> = 35		<i>p</i> -уровень
	абс.	%	абс.	%	
На чувство стянутости, сухости, шелушение красной каймы губы, эстетический недостаток	16	45,7	9	25,7	<i>p</i> = 0,081
На болезненность губ, затрудняющую разговор, прием пищи	6	17,1	4	11,4	<i>p</i> = 0,495
На саднение участка СОР	14	40,0	11	31,4	<i>p</i> = 0,455
На болезненность при приеме пищи	17	48,6	11	31,4	<i>p</i> = 0,144
На «трещины» языка, плохой запах, болезненность при приеме раздражающей пищи, сухость в полости рта	7	20,0	5	14,3	<i>p</i> = 0,526
На необычный вид языка, жжение и боль при приеме раздражающей пищи	15	42,9	11	31,4	<i>p</i> = 0,323

В группе пациентов с БК преобладали женщины (57 %), что также соответствует данным В. Kochar [10].

По результатам нашего исследования внекишечные стоматологические проявления чаще и в более широком спектре встречались у больных БК относительно соответствующих параметров при ЯК, что согласуется с результатами, полученными В. Kochar (2018) [10].

В исследовании Т. Sahin et al. (2017) показано, что у 45 % пациентов с БК наблюдаются внекишечные проявления в виде язвенных дефектов СОР [11], по данным других авторов, в активную фазу ЯК рецидивируют афтозные поражения [12; 13]. А. Goldinova et al. (2020) показали, что сенсорно-парестетические феномены со стороны СОР (синдром жжения, парестезии) у пациентов с БК и ЯК проявляются как в активной, так и неактивной фазе заболеваний – в 14,3 и 8,1 % случаев соответственно [8].

#### Выводы

Проведенное комплексное исследование показало, что у пациентов с БК и ЯК наблюдается взаимосвязь функциональ-

ных и клинических симптомов и синдромов при проявлениях патологии красной каймы губ и слизистой оболочки рта, причем при БК эта взаимосвязь выражена сильнее.

Проявления ЯК в полости рта могут быть самым интуитивным доказательством основного системного заболевания: поражения полости рта могут сопровождать или предшествовать диагностике ЯК.

Болевые синдромы чаще встречались при БК ( $p < 0,1$ ). Основными сенсорными характеристиками боли были распирание, стягивание, жжение, саднение и чувство давления.

При клиническом сопровождении внекишечных проявлений БК и ЯК болью в животе, диареей, ректальным кровотечением и другими кишечными симптомами, стоматологам следует сотрудничать с гастроэнтерологами, неврологами. Результаты проведенного исследования указывают на необходимость тесного взаимодействия гастроэнтерологов, неврологов и стоматологов в динамическом наблюдении пациентов с БК и ЯК, подчеркивают необходимость разработки и внедрения эффективных программ междисципли-

нарного сопровождения пациентов с хроническими ВЗК.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Torres J., Halfvarson J., Rodriguez-Lago I., Hedin C.R.H., Jess T., Dubinsky M., Croitoru K., Colombel J.-F. Results of the seventh scientific workshop of ECCO: Precision medicine in ibd-prediction and prevention of inflammatory bowel disease. *J. Crohn's Colitis*. 2021; 15: 1443–1454. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab048.

2. Jordi S.B.U., Lang B.M., Auschra B., von Känel R., Biedermann L., Greuter T., Schreiner P., Rogler G., Krupka N., Sulz M.C., Misselwitz B., Begré S., Swiss I.B.D. Cohort Study Group. Depressive Symptoms Predict Clinical Recurrence of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2022; 28 (4): 560–571. DOI: 10.1093/ibd/izab136.

3. Jairath V., Feagan B.G. Global burden of inflammatory bowel disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020; 5 (1): 2–3. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30358-9.

4. Maertens A., Persyn D., Van Moerkercke W. How dyspepsia led to the diagnosis of Morbus Crohn. *Acta Clin Belg*. 2020; 75 (4): 293–295. DOI: 10.1080/17843286.2019.1590497.

5. Sinopoulou V., Gordon M., Akobeng A.K., Gasparetto M., Sammaan M., Vasiliou J., Dovey T.M. Interventions for the management of abdominal pain in Crohn's disease and inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021; 11 (11): CD013531. DOI: 10.1002/14651858.CD013531.pub2.

6. Goldinova A., Tan C.X., Bouma G., Duijvestein M., Brand H.S., de Boer N.K. Oral health and salivary function in ulcerative colitis patients. *United European Gastroenterol J*. 2020; 8 (9): 1067–1075. DOI: 10.1177/2050640620957138.

7. Шелыгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Ачкасов С.И. и др. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (K50), взрослые. *Колопроктология* 2023; 22 (3): 10–49. DOI: 10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49 / Shelygin Yu.A., Ivashkin V.T., Achkasov S.I. i dr. Clinical guidelines. Crohn's disease (K50), adults. *Koloproktologia* 2023; 22 (3): 10–49. DOI: 10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49 (in Russian).

8. Шелыгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Белуsoва Е.А. и др. Язвенный колит (K51), взрослые. *Колопроктология* 2023; 22 (1): 10–44. DOI: 10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44 / Shelygin Yu.A., Ivashkin V.T., Belousova E.A. I dr. Ulcerative colitis (K51), adults. *Koloproktologia* 2023; 22 (1): 10–44. DOI: 10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44 (in Russian).

9. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Полуэктова Е.А., Рейхарт Д.В., Белостоцкий А.В., Дроздова А.А., Арнаутов В.С. Возможности применения Опросника «7×7» (7 симптомов за 7 дней) для оценки динамики симптомов функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016; 26: 3: 24–33 / Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Poluektova Ye.A., Reykhardt D.V., Belostotsky A.V., Drozdova A.A., Arnautov V.S. Potential of «7×7» (7 symptoms per 7 days) questionnaire in assessment of symptom dynamics of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, and coloproctology* 2016; 26: 3: 24–33 (in Russian).

10. Kochar B., Martin C.F., Kappelman M.D., Spiegel B.M., Chen W., Sandler R.S., Long M.D. Evaluation of Gastrointestinal Patient Reported Outcomes Measurement Information System (GI-PROMIS) Symptom Scales in Subjects With Inflammatory Bowel Diseases. *Am J Gastroenterol*. 2018; 113 (1): 72–79. DOI: 10.1038/ajg.2017.240

11. *Sabin T., Brygo A., Delaporte E., Ferri J.* The oral effects of Crohn's disease: Description of nine cases. *Swiss dental journal SSO – Science and Clinical Topics*. 2017; 127 (7/8): 649–653. DOI: 10.61872/sdj-2017-07-08-05

12. *Kumar K.M., Nachiammai N., Madhusankari G.S.* Association of oral manifestations in ulcerative colitis: A pilot study. *J. Oral Maxillofac Pathol.* 2018; 22 (2): 199–203. DOI: 10.4103/jomfp.JOMFP\_223\_16.

13. *Гаус О.В., Ахмедов В.А., Коршунов А.С.* Афтозный стоматит как дебют болезни Крона. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2019; (9): 97–100. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-169-9-97-100 / *Gaus O.V., Akhmedov V.A., Korsunov A.S.* Aphthous stomatitis as the debut of Crohn's disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology* 2019; (9): 97–100. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-169-9-97-100 (in Russian).

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов:**

Усманова И.Н., Лакман И.А. – концепция и дизайн исследования.

Юнусова Р.Д., Усманова И.Н., Ишмухаметова А.Н., Акопян А.П., Гайсина Э.А. – сбор и обработка материала.

Лакман И.А. – статистическая обработка.

Усманова И.Н., Юнусова Р.Д., Лакман И.А., Ишмухаметова А.Н., Акопян А.П. – написание текста.

Ишмухаметова А.Н., Акопян А.П. – редактирование.

Поступила: 16.04.2024

Одобрена: 13.05.2024

Принята к публикации: 21.05.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Взаимосвязь стоматологических симптомов с функциональными и клиническими проявлениями болезни Крона и язвенного колита / Р.Д. Юнусова, И.Н. Усманова, И.А. Лакман, А.Н. Ишмухаметова, А.П. Акопян, Э.А. Гайсина // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 4. – С. 5–15. DOI: 10.17816/pmj4145-15

Please cite this article in English as: Yunusova R.D., Usmanova I.N., Lakman I.A., Ishmukhametova A.N., Akopyan A.P., Gaisina E.A. Correlation between dental symptoms and functional and clinical manifestations of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 4, pp. 5-15. DOI: 10.17816/pmj4145-15

Научная статья

УДК 618.173: 618.11 - 006.03 - 036.1 - 07

DOI: 10.17816/pmj41416-22

## КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЯИЧНИКОВ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Ю.А. Шашурина<sup>1\*</sup>, Е.Г. Кобаидзе<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Пермская краевая клиническая больница,

<sup>2</sup>Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Российская Федерация

## CLINICAL AND LABORATORY PECULIARITIES IN POSTMENOPAUSAL PATIENTS WITH BENIGN OVARIAN TUMORS

Yu.A. Shashurina<sup>1\*</sup>, E.G. Kobaidze<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Perm Regional Clinical Hospital,

<sup>2</sup>E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

---

**Цель.** Оценить клинико-лабораторные особенности пациентов с доброкачественными опухолями яичников в постменопаузе.

**Материалы и методы.** Приводятся данные проспективного исследования сопутствующей соматической и гинекологической патологии у пациенток постменопаузального возраста с доброкачественными опухолями яичников (основная группа,  $n = 40$ ) и без таковых (группа сравнения,  $n = 15$ ), а также данные клинико-лабораторных исследований в обеих группах больных.

**Результаты.** В ходе исследования выявлено, что у пациенток с доброкачественными опухолями яичников в постменопаузе часто встречались следующие гинекологические заболевания: лейомиома матки, хронический сальпингит и хронический цервицит, тогда как в группе сравнения данные гинекологические заболевания выявлены не были. Для больных с доброкачественными опухолями яичников характерны более высокие средние значения ФСГ, лептина и ГСПГ, а также более низкие значения витамина D, чем у женщин постменопаузального возраста без заболевания яичников.

---

© Шашурина Ю.А., Кобаидзе Е.Г., 2024

тел. +7 (342) 393134

e-mail: jusya15@yandex.ru

[Шашурина Ю.А. (\*контактное лицо) – соискатель кафедры акушерства и гинекологии № 1, акушер-гинеколог отделения гинекологии; Кобаидзе Е.Г. – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1, ORCID: 0000-0001-5042-1549, SPIN-код: 1585-3296; Author ID: 344752].

© Shashurina Yu.A., Kobaidze E.G., 2024

tel. +7 (342) 393134

e-mail: jusya15@yandex.ru

[Shashurina Yu.A. (\*contact person) – Degree Candidate of the Department of Obstetrics and Gynecology №1, Obstetrician-gynecologist; Kobaidze E.G. – DSc (Medicine), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology №1, ORCID: 0000-0001-5042-1549, SPIN-code: 1585-3296, Author ID: 344752].

**Выводы.** Для пациенток постменопаузального возраста с доброкачественными опухолями яичников характерно наличие отягощенного гинекологического анамнеза, выраженный дефицит витамина D и более высокие референсные значения уровня ФСГ, ГСПГ и лептина.

**Ключевые слова.** Постменопауза, доброкачественные опухоли яичников, лептин, ФСГ, витамин D, лейомиома, хронический цервицит, хронический сальпингит.

**Objective.** To assess clinical and laboratory peculiarities of postmenopausal patients with benign ovarian tumors.

**Materials and methods.** The data of a prospective study of concomitant somatic and gynecological pathology in postmenopausal patients with benign ovarian tumors (basic group,  $n = 40$ ) and patients without pathologies (comparison group,  $n = 15$ ) are presented. Clinical and laboratory data were evaluated in both groups as well.

**Results.** Postmenopausal patients with benign ovarian tumors were frequently exposed to myomas, chronic salpingitis and chronic cervicitis, when women with no ovarian neoplasms did not have these pathologies. Patients of the main group had higher levels of FSG, leptin, GBP and lower levels of vitamin D, than patients of the comparison group.

**Conclusions.** Postmenopausal patients with benign ovarian tumors frequently have concomitant gynecological pathology, pronounced vitamin D insufficiency and high levels of FSG, leptin and GBP in serum samples.

**Keywords.** Postmenopause, benign ovarian tumors, leptin, FSG, vitamin D, GBP, myoma, chronic salpingitis, chronic cervicitis.

## ВВЕДЕНИЕ

В Российской Федерации, как и во всем мире, на протяжении последних лет регистрируется тенденция к увеличению в структуре населения лиц старшего репродуктивного и пожилого возраста. По данным Росстата за 2021 г., численность граждан в возрасте «65+» составила 22 млн человек (15 % населения страны). Численность более широкой группы населения – старшего трудоспособного возраста – 37,99 млн человек (25,9 % населения) [1]. Пропорционально увеличивается и количество женщин постменопаузального возраста. Учитывая высокую социальную активность этих женщин, крайне важным аспектом современного здравоохранения является поддержание высокого качества их жизни.

Одно из часто встречающихся заболеваний в гинекологии – опухоли яичников: частота встречаемости данной нозологии достигает 25 % среди всех новообразований женской репродуктивной системы [2]. В 75–80 % случаев новообразования носят доброкачественный характер. Отсутствие

характерных клинических симптомов заболевания, зачастую длительное бессимптомное течение с поздней манифестацией, а также отсутствие единого диагностического алгоритма крайне усложняет работу клиницистов сегодня.

Таким образом, вопросы ранней диагностики новообразований яичников, а также разработка методов профилактики заболевания являются приоритетными в современной медицинской науке.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе отделения гинекологии Пермской краевой клинической больницы в 2022 г. было проведено проспективное исследование с применением специально разработанных карт; отобраны 40 пациенток постменопаузального возраста, поступившие в гинекологическое отделение для проведения оперативного лечения доброкачественных новообразований яичников, – основная группа; и выделена группа сравнения: 15 пациенток, поступающих на лечение других

гинекологических патологий и без опухолей яичников. Все пациентки были отнесены к определенной возрастной группе, согласно шкале STRAW +10, был собран акушерско-гинекологический анамнез, выявлена сопутствующая соматическая патология, получены данные клинико-лабораторных исследований – УЗИ органов малого таза, клинический и биохимический анализ крови, СА-125, выполнено исследование уровня ФСГ (фолликулостимулирующий гормон), лептина, ГСПГ (глобулин, связывающий половые гормоны), витамина D, проведен анализ данных гистологического исследования.

Количественные признаки представлены в виде доверительного (95 %) интервала  $Me (Q_1 - Q_3)$ , качественные признаки представлены в виде доверительного (95 %) интервала  $(n) \% \pm 2m$ . Оценка достоверности различий по группам проводилась с помощью критерия

хи-квадрат Пирсона, достоверными считались различия при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентки основной группы и группы сравнения были представлены следующими возрастными категориями: STRAW+2, STRAW +1c, STRAW +1b (табл. 1).

При сравнении изучаемых признаков в обеих группах был обнаружен ряд различий. У пациенток основной группы преобладали следующие соматические заболевания: артериальная гипертензия, хронический гастрит, болезни желчевыводящих путей. У пациенток группы сравнения были следующие сопутствующие соматические заболевания: артериальная гипертензия, патология щитовидной железы, ишемическая болезнь сердца (табл. 2).

Таблица 1

#### Пациенток по возрастным категориям в основной группе и группе сравнения, %

Показатель	Основная группа, $n = 40$	Группа сравнения, $n = 15$	$p$
STRAW+2	(31) 77,5 ± 13,2	(8) 53,3 ± 25,8	0,079
STRAW +1c	(8) 20,0 ± 12,6	(5) 33,3 ± 24,3	0,300
STRAW +1b	(1) 2,5 ± 4,9	(2) 13,3 ± 18,8	0,037

Таблица 2

#### Соматическая патология у пациенток основной группы и группы сравнения

Признак	Основная группа, $n = 40$	Группа сравнения, $n = 15$	$p$
Артериальная гипертензия	(22) 55,0 ± 15,7	(8) 53,3 ± 27,6	0,122
Хронический гастрит	(17) 42,5 ± 15,6	0	0,002
Болезни желчевыводящих путей	(10) 25,0 ± 13,7	0	0,032
Хронический пиелонефрит	(5) 12,5 ± 10,5	0	0,151
Патология щитовидной железы	(5) 12,5 ± 10,5	(3) 20,0 ± 20,0	0,482
Сахарный диабет 2-го типа	(5) 12,5 ± 10,5	0	0,151
Ишемическая болезнь сердца	(1) 2,5 ± 2,5	(2) 13,3 ± 13,3	0,115

Помимо доброкачественных опухолей яичников, пациентки основной группы имели гинекологические заболевания: хронический сальпингит (( $n = 18$ )  $45,0 \pm 15,7$  %), лейомиома матки (( $n = 8$ )  $20,0 \pm 12,6$  %), хронический цервицит (( $n = 6$ )  $15,0 \pm 11,3$  %), аденомиоз (( $n = 3$ )  $7,5 \pm 7,5$  %).

У больных основной группы гистологически были верифицированы следующие виды опухолей яичников: серозная цистаденома (( $n = 30$ )  $75,0 \pm 13,7$  %), серозная грубососочковая цистаденома (( $n = 3$ )  $7,5 \pm 7,5$  %), эндометриома (( $n = 3$ )  $7,5 \pm 7,5$  %), зрелая тератома (( $n = 3$ )  $7,5 \pm 7,5$  %), муцинозная цистаденома (( $n = 2$ )  $5,0 \pm 5,0$  %), цистаденофиброма (( $n = 2$ )  $5,0 \pm 5,0$  %), опухоль Бреннера (( $n = 2$ )  $5,0 \pm 5,0$  %) (рисунок).

В лабораторных показателях пациенток основной группы обращало на себя внимание снижение уровня витамина D (среднее значение  $22,1$  ( $16,9$ – $28,4$ ) нг/мл). Было выявлено повышенное значение лептина (среднее значение  $16,3$  ( $11,4$ – $39,5$ ) нг/мл). Также

обнаружено увеличение СОЭ (выше  $20$  мм/ч), повышение холестерина у (( $n = 22$ )  $55,0 \pm 15,7$  %), эритроцитоз выявлен у 17 женщин –  $42,5 \pm 15,6$  %, увеличение СОЭ у 12 –  $30,0 \pm 14,5$  %, СА-125 превышал референсные значения лишь у одной пациентки ( $2,5 \pm 2,5$  %). Выявлено увеличение ФСГ выше референсных значений возрастной нормы ( $26,7$ – $133,4$  мМЕ/мл), при этом среднее значение составило  $57,5$  ( $47,09$ – $78,53$ ) мМЕ/мл, повышение ГСПГ – среднее значение  $61,1$  ( $53,8$ – $91,2$ ) нмоль/л (табл. 3).

В лабораторных тестах пациенток группы сравнения обращали на себя внимание следующие показатели: повышение СОЭ (выше  $20$  мм/ч), снижение витамина D<sub>3</sub> (средний уровень  $36,4$  ( $23,8$ – $48,9$ ) нг/мл), ФСГ выше возрастного референса (среднее значение  $45,4$  ( $40$ – $66,5$ ) мМЕ/мл). Отмечено повышение лептина (средний показатель  $9,0$  ( $5,0$ – $18,2$ ) нг/мл), а также ГСПГ (среднее значение  $96,0$  ( $78,3$ – $117$ ) нмоль/л) (см. табл. 3).

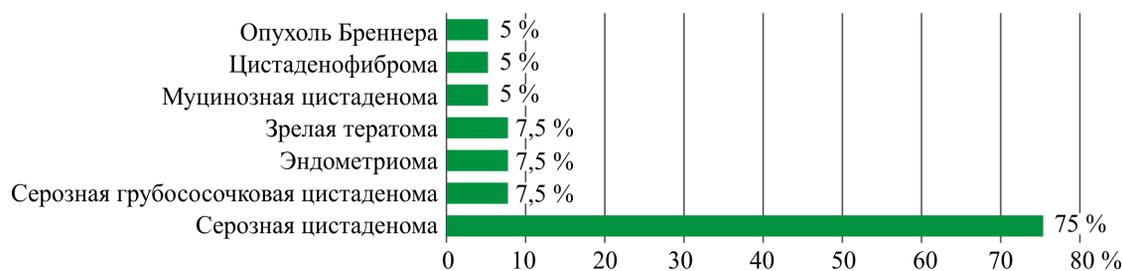


Рис. Гистологические типы опухолей у пациенток основной группы

Таблица 3

### Лабораторные показатели основной группы и группы сравнения

Признак	Основная группа, $n = 40$	Группа сравнения, $n = 15$	$p$
Повышение СОЭ	(12) $30,0 \pm 14,5$	(6) $40,0 \pm 25,3$	0,481
Снижение витамина D	(31) $77,5 \pm 13,2$	(10) $66,7 \pm 24,3$	0,411
Повышение ФСГ	(7) $17,5 \pm 12,0$	(9) $60,0 \pm 25,3$	0,002
Повышение лептина	(30) $75,0 \pm 13,7$	(8) $53,3 \pm 25,8$	0,121
Повышение ГСПГ	(2) $5,0 \pm 5,0$	(3) $20,0 \pm 20,0$	0,085

Больные группы сравнения проходили лечение в гинекологическом отделении ПККБ по поводу стрессового недержания мочи или нарушения положения тазовых органов (опущение стенок влагалища, неполное и полное выпадение матки); в данной группе случаев хронического сальпингита, патологии эндометрия, лейомиомы матки, эндометриоза и хронического цервицита выявлено не было.

Примечательно, что женщины постменопаузального возраста, не страдавшие опухолями яичников (группа сравнения), не имели в анамнезе хронического сальпингита, цервицита, аденомиоза и лейомиомы – данные гинекологические заболевания были выявлены только у пациенток с опухолями яичников (основная группа).

По лабораторным показателям в группах основной и сравнения зафиксированы следующие различия: в основной группе более высокие средние значения ФСГ, лептина и ГСПГ, чем в группе сравнения. Средние показатели витамина D были ниже в основной группе.

### Выводы

У пациенток с доброкачественными опухолями яичников в постменопаузе имеется отягощенный гинекологический анамнез по воспалительной патологии маточных труб и шейки матки, пролиферативной патологии матки; у них регистрируются более высокие показатели ФСГ, ГСПГ и лептина, а также более низкие показатели уровня витамина D, чем у женщин, находящихся в постменопаузе, без новообразований яичников.

### Библиографический список / REFERENCES

1. Федеральная служба государственной статистики (Росстат), Численность на-

селения по полу и возрасту на 1 января 2021 года: статистический бюллетень. 2021; 3–5 / Federal'naya sluzhba gosudar-stvennoj statistiki (Rosstat), Численность населения по полу и возрасту на 1 января 2021 года: статистический бюллетень. 2021; 3–5.

2. Подзолкова Н.М., Кузнецов Р.Э. Состояние проблемы ранней диагностики и лечения доброкачественных опухолей яичников у пациенток в постменопаузе (обзор литературы). Гинекология 2021; 23 (4): 294–299 / Podzolkova N.M., Kuznetsov R.E. Early diagnosis and treatment of benign ovarian tumors in postmenopause, the state of the problem (literature review). Gynecology 2021; 23 (4): 294–299 (in Russian).

3. Brun J.-L., Fritel X., Aubard Y., Borghese B. Management of presumed benign ovarian tumors: updated French guidelines European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology 2014; 183: 52–8.

4. Erdogan Nobuz, Luisa De Simone, Gauthier Chêne. Reliability of IOTA score and ADNEX model in the screening of ovarian malignancy in postmenopausal women. Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction 2019; 48 (2): 103–107.

5. Озерская И.А. Стандартизация ультразвукового исследования патологии придатков матки по IOTA и O-RADS: методические рекомендации. 2022 / Ozerskaya I.A. Standardization of ultrasound investigation of uterine appendages' pathology by IOTA и O-RADS: guidelines. 2022 (in Russian).

6. Подзолкова Н.М., Осадчев В.Б., Бабков К.В., Сафонова Н.Е. Алгоритм дифференциальной диагностики новообразований яичников у пациенток репродуктивного периода: проспективное исследование. Гинекология 2022; 24 (2): 80–87 / Podzolkova N.M., Osadchev V.B., Babkov K.V., Safonova N.E. Algorithm differential'noj diagnostiki novo-obrazovaniy yaichnikov u pacientok re-produktivnogo perioda: prospektivnoe issledovanie. Ginekologiya 2022; 24 (2): 80–87 (in Russian).

7. Чибисова Г.М., Хабаров С.В. Комплексное определение онкомаркеров СА125, HE4 и индекса ROMA как фактор прогноза развития рака. Вестник новых медицинских технологий 2018; 25 (3): 15–20 / *Chibisova G.M., Chabarov S.V.* Complex determination of tumor markers CA125, HE4 and ROMA index as a prognostic factor for ovarian cancer development. *Journal of new medical technologies* 2018; 25 (3): 15–20 (in Russian).
8. Алентов И.И., Новикова Е.Г., Сергеева Н.С. Опухоль-ассоциированные маркеры СА125 и HE4: эффективность и ограничения при диагностике злокачественных опухолей яичников. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение 2017; 1 / *Alentov I.I., Novikova E.G., Sergeeva N.S.* Tumor associated-markers CA125 и HE4: effectiveness and restrictions in diagnosis of malignant ovarian tumors. *Obstetrics and Gynecology: News, Options, Training*, 2017; 1 (in Russian).
9. *Boyeon Kim.* Diagnostic performance of CA 125, HE4, and risk of Ovarian Malignancy Algorithm for ovarian cancer. *Clinical and Laboratory Analysis* 2019; 33 (1).
10. *Irvin S.R., Weiderpass E., Stanczyk F.Z.* Association of Anti-Mullerian Hormone, Follicle-Stimulating Hormone, and Inhibin B with Risk of Ovarian Cancer in the Janus Serum Bank. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention*. 2020; 13.
11. *Bingcheng Guo, Wei Lian.* Comparison of diagnostic values between CA125 combined with CA199 and ultrasound combined with CT in ovarian cancer *Oncology Letters*. 2019; 17 (6): 5523–5528.
12. *Denise R. Nebgen, Zhen Lu., Chae Young Han.* Biomarkers and Strategies for Early Detection of Ovarian Cancer. *Current Oncology and Reproduction* 2019; 21 (8): 75.
13. *Robert C. Bast Jr.* Cancer Epidemiol Biomarkers. *Prev.* 2020; 29 (12): 2504–2512.
14. *Chanbee Han, StefaniaBellone, Eric R Siegel, Gary Altwerger.* A novel multiple biomarker panel for the early detection of high-grade serous ovarian carcinoma. *Gynecological Oncology* 2018; 149 (3): 585–591.
15. *Zhibeng Wang, Xiang Tao, Chunmei Ying.* CPH-I and HE4 Are More Favorable Than CA125 in Differentiating Borderline Ovarian Tumors from Epithelial Ovarian Cancer at Early Stages. *Disease Markers*. 2019; 2019: 6241743.
16. *Mourad Assidi, Fatimah M. Yabya.* Leptin Protein Expression and Promoter Methylation in Ovarian Cancer: A Strong Prognostic Value with Theranostic Promises *Int J MolSci*. 2021; 22 (23): 12872.
17. *Marta Hoffmann, Justyna Gogola Anna Ptak.* Adiponectin Reverses the Proliferative Effects of Estradiol and IGF-1 in Human Epithelial Ovarian Cancer Cells by Downregulating the Expression of Their Receptors. *Hormonal Cancer*. 2018; 9 (3): 166–174.
18. *Холова С.Х., Ниязова С.Д., Хушвахтова Э.Х., Болиева Г.У.* Состояние молочных желез у женщин с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников. Вестник Смоленской государственной медицинской академии 2019; 18 (1) / *Chochlova S.C., Niyazova S.D., Chushvachtova E.C., Bolivia G.U.* The statement of mammary glands in Women with benign ovarian tumors and tumor-like ovarian formations. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy* 2019; 18 (1) (in Russian).
19. *Смирнова А.В., Мальшккина А.И., Хрушкова Е.П.* Особенности ранней диагностики новообразований яичников. РМЖ. Мать и дитя. 2023; 6 (2): 105–111 / *Smirnova A.V., Malysbkina A.I., Chrusbkova E.P.* Peculiarities of early diagnosis of ovarian neoplasms. *Russian Journal of Woman and Child Health* 2023; 6 (2): 105–111 (in Russian).
20. *Li F., Tie R., Chang K.* Meta-analysis Does risk for ovarian malignancy algorithm ex-

cel human epididymis protein 4 and CA125 in predicting epithelial ovarian cancer: A meta-analysis. *BMC Cancer*. 2012; 12: 258.

**Финансирование.** Проведение работы и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов** равноценен.

Поступила: 19.03.2024

Одобрена: 10.06.2024

Принята к публикации: 21.06.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом Шашурина, Ю.А. Клинико-лабораторные особенности пациентов с доброкачественными опухолями яичников в постменопаузе / Ю.А. Шашурина, Е.Г. Кобаидзе // *Пермский медицинский журнал*. – 2024. – Т. 41, № 4. – С. 16–22. DOI: 10.17816/pmj41416-22

Please cite this article in English as: Shashurina Yu.A., Kobaidze E.G. Clinical and laboratory peculiarities in postmenopausal patients with benign ovarian tumors. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 4, pp. 16-22. DOI: 10.17816/pmj41416-22

Научная статья

УДК 616.329-002-092-053.2

DOI: 10.17816/pmj41423-29

## НЕКОТОРЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ПРИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ

*Н.В. Буторина<sup>1\*</sup>, М.Н. Репецкая<sup>2</sup>, Я.М. Вахрушев<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Ижевская государственная медицинская академия,*

<sup>2</sup>*Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,  
Российская Федерация*

## SOME PATHOGENETIC RELATIONSHIPS IN GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN CHILDREN

*N.V. Butorina<sup>1\*</sup>, M.N. Repetskaya<sup>2</sup>, Ya.M. Vakhrushev<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Izhevsk State Medical Academy*

<sup>2</sup>*E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation*

**Цель.** Изучение сопряженности показателей кислотности среды верхнего отдела желудочно-кишечного тракта и метаболитов коллагена и протеогликанов при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у детей.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 62 ребенка с ГЭРБ. В контрольную группу были включены 32 ребенка. Всем детям проводилась эзофагогастродуоденоскопия с пристеночной эндоскопической pH-метрией. Исследовали содержание свободного гидроксипролина (СГОП), пептидосвязанного гидроксипролина (ПСГОП), гликозаминогликанов (ГАГ), а также активность  $\alpha$ -маннозидазы в желудочном соке.

**Результаты.** Выявлена гиперацидность pH-среды в пищеводе, «озерце» желудка и теле желудка у детей с ГЭРБ. Показана взаимосвязь между гиперацидностью и распадом коллагена слизистой гастроэзофагеальной зоны, о чем свидетельствуют высокие уровни ГАГ, СГОП, ПСГОП,  $\alpha$ -маннозидазы в желудочном соке.

**Выводы.** У детей с ГЭРБ нарушено динамическое равновесие агрессивно-протективных факторов гастродуоденальной области, вследствие чего наблюдается деградация коллагена слизистой и подслизистой основы пищевода и желудка.

**Ключевые слова.** ГЭРБ, дети, кислотность, коллаген.

© Буторина Н.В., Репецкая М.Н., Вахрушев Я.М., 2024

тел. +7 919 908 54 88

e-mail: naili5@yahoo.com

[Буторина Н.В. (\*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии педиатрического факультета; Репецкая М.Н. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета; Вахрушев Я.М. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела лечебного факультета].

© Butorina N.V., Repetskaya M.N., Vakhrushev Ja.M., 2024

tel. +7 919 908 54 88

e-mail: naili5@yahoo.com

[Butorina N.V. (\*contact person) – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Childhood Diseases and Neonatology of the Pediatric Faculty; Repetskaya M.N. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Childhood Diseases of the Medical Faculty; Vakhrushev Ya.M. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of the Medical Faculty].

**Objective.** To study the relationship of the upper gastrointestinal tract acidity index and collagen metabolites and proteoglycans in children with GERD.

**Materials and methods.** 62 children with GERD were observed. The control group included 32 children. All children underwent esophagogastroduodenoscopy with parietal endoscopic pH-metry. The content of free hydroxyproline (FHOP), peptide-bonded hydroxyproline (PSHOP), glycosaminoglycans (GAG), as well as  $\alpha$ -mannosidase activity in gastric juice were studied.

**Results.** The hyperacidity of the pH in the esophagus, the gastric "lake" and the body of the stomach in children with GERD was revealed. A relationship between hyperacidity and the breakdown of collagen in the mucous membrane of the gastroesophageal area demonstrated by high levels of GAG, FHOP, and PSHOP  $\alpha$ -mannosidase in the gastric juice has been shown.

**Conclusions.** In children with GERD, the dynamic balance of aggressive-protective factors in the gastroduodenal area is disturbed. As a result of it, degradation of collagen in the mucous and submucous layer of the esophagus and stomach is observed.

**Keywords.** GERD, children, acidity, collagen.

## ВВЕДЕНИЕ

Заброс желудочного содержимого в пищевод является основным патогенетическим звеном развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), приводящий к формированию хронического воспаления, что является ключевым фактором в прогрессировании заболевания [1; 2]. Слизистый и подслизистый слои, которые обогащены соединительной тканью, одним из главных компонентов которой является коллаген, подвергаются хроническому воспалительному процессу [3–6]. Но метаболизм коллагена и механизмы его повреждения при ГЭРБ остаются неизученными [7–10].

*Цель исследования* – оценка при ГЭРБ у детей сопряженности показателей кислотности среды верхнего отдела желудочно-кишечного тракта и метаболитов коллагена, а также протеогликанов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дети с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, которые были включены в исследование, находились на лечении в детском гастроэнтерологическом отделении БУЗ МЗ УР «Республиканская детская

клиническая больница» г. Ижевска Министерства здравоохранения Удмуртской Республики.

Использовался стратифицированный метод рандомизации. Пациентов разделили на две группы. В основную группу вошли 62 ребенка с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в возрасте от 9 до 17 лет, из них 27 (44 %) мальчиков и 35 (56 %) девочек; 24 (39 %) ребенка были в возрасте 9–12 лет, в возрасте 13–17 лет – 38 (61 %) детей.

В контрольную группу были включены 32 человека – 11 (34 %) мальчиков и 21 (66 %) девочка ( $p = 0,390$ ). В возрастных группах 9–12 и 13–17 лет было 13 (41 %) и 19 (59 %) детей ( $p = 0,862$ ) соответственно. Диагноз ГЭРБ в контрольной группе был исключен по клиническим и эндоскопическим признакам, основными диагнозами были хронический гастрит или хронический гастродуоденит (в периоде неполной клинической ремиссии заболевания).

Для верификации диагноза использовались клинические данные, результаты эзофагогастродуоденоскопии (с одновременным определением кислотности среды в пищеводе и желудке). Применялась эндоскопическая классификация гастроэзофагеальной рефлюксной болезни G. Tutgat (1996) в модификации В.Ф. Приворотского и соавт. (2007).

Критерии включения в исследование: возраст пациентов с 9 до 17 лет, клинические признаки ГЭРБ, наличие эзофагита. Критерии невключения: возраст до 9 лет, отсутствие эзофагита, пациенты, страдающие пищевой аллергией и атопическим дерматитом. Критерии исключения: подозрение на острую хирургическую патологию, подозрение на острую кишечную инфекцию.

Проводилась пристеночная эндоскопическая рН-метрия на аппарате АГМ-03 (ЗАО «Научно-производственное предприятие «Исток-Система», г. Фрязино, РФ) для исследования кислотности среды пищевода и желудка (в первые 2 дня с момента поступления ребенка на обследование). Методика основана на определении рН внутренней среды с помощью рН-зонда, который проведен в желудочно-кишечный тракт через биопсийный канал эндоскопа. Использовались данные рН в следующих точках – в пищеводе, «озерце» желудка, своде желудка, теле желудка, антральном отделе желудка, в луковице двенадцатиперстной кишки.

Активность кислотообразования оценивали в желудке по данным рН: рН > 5,0 расценивали как анацидное состояние; рН 5,0–2,1 – гипоацидное состояние; рН 1,2–2,0 – нормацидное состояние; рН < 1,2 – гиперацидное состояние. Уровень кислотности среды в пищеводе принимали за норму при показателе рН > 4.

Состояние коллагена и протеогликанов слизистой оболочки и подслизистой основы исследовали с помощью определения концентрации гликозаминогликанов (ГАГ), пептидосвязанного гидроксипролина (ПСГОП), свободного гидроксипролина (СГОП), активности  $\alpha$ -маннозидазы в желудочном соке. Исследование проводилось на кафедре биохимии и лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «ИГМА». Производили забор желудочного сока («тощачковая» порция забиралась одноразовым зондом фирмы Arxmed

объемом 10 мл в пробирки) в первые три дня с момента поступления детей в гастроэнтерологическое отделение.

Фракции гидроксипролина исследовались по методике П.Н. Шараева (1981, 2009). В работе использовались биохимические анализаторы: FP-901 Labsystems и humalyser 2000 Huma. Активность  $\alpha$ -маннозидазы (КФ 3.2.1.24) определялись по количеству свободного 4-нитрофенола, освобождающегося при ферментативном расщиплении субстрата р-нитрофенил- $\alpha$ -D-маннозы. Использовалась методика Anson в модификации Н.А. Юсиповой, П.Н. Шараева (2009).

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием пакета программ Statistica 7.0 (StatSoftInc, США). При анализе применялись непараметрические методы. Частота качественных признаков в группах сравнивалась с использованием критерия  $\chi^2$ . Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Корреляционный анализ Спирмена применялся для определения наличия связи между признаками. Использовалась бинарная логистическая регрессия. Для оценки качества модели логистической регрессии применялся ROC-анализ путем построения ROC-кривых (Receiver Operator Characteristic). На осях откладывалась чувствительность (Sensitivity) и специфичность (Specificity). Для интерпретации использовался показатель AUC (Area Under Curve) – площадь под кривой. По показателю AUC определялось качество модели: 0,9–1,0 – отличное; 0,8–0,9 – очень хорошее; 0,7–0,8 – хорошее; 0,6–0,7 – среднее; 0,5–0,6 – неудовлетворительное.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Типичные жалобы на изжогу предъявляли 27 (71 %) детей в возрасте 13–17 лет, которая большинство (20 детей) беспокоила 2–3 раза в неделю, отмечали изжогу еже-

дневно 7 пациентов. 15 (63 %) детей в возрасте 9–12 лет отмечали неприятные ощущения в глотке или за грудиной, периодически предъявляли жалобы на отрыжку, тошноту, усиливающуюся после приема пищи. Многие пациенты 9–12 лет не понимали термин «изжога», вследствие этого не могли описать свои жалобы.

Различная степень поражения слизистой оболочки пищевода диагностирована у всех детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. В возрасте 9–12 лет I степень эзофагита выявлена у 20 детей (32 %), II степень – у 4 (6,5 %). У пациентов 13–17 лет I степень эзофагита обнаружена у 16 детей (26 %), II – у 20 (32 %), III – у 2 (3,2 %).

Всем была проведена эзофагогастро-дуоденоскопия с пристеночной эндоскопической рН-метрией.

Показатели различных отделов верхнего отдела пищеварительного тракта пациентов представлены табл. 1.

Результаты исследования выявили наличие гиперацидного состояния в пищеводе, теле желудка, «озерце» желудка. У 33 (39,8 %) человек определялся высококислый уровень рН в пищеводе ( $pH < 2$ ); у 40 (48,2 %) уро-

вень рН соответствовал кислому значению – от 2,1 до 2,9; у 10 (12 %) кислотность в пищеводе имела слабокислые значения – от 3,0 до 6,0. Установлено, что в группе контроля значительно чаще выявлялась слабокислая среда – у 42 (54,5 %) человек ( $\chi^2 = 10,3$ ;  $p = 0,001$ ), у 22 (28,6 %) ( $\chi^2 = 10,3$ ;  $p = 0,001$ ) – кислая, у 13 (16,8 %) ( $\chi^2 = 12,3$ ;  $p = 0,0003$ ) детей – высококислая среда.

Результаты корреляционного анализа показателей кислотности верхних отделов пищеварительного тракта представлены в табл. 2. Анализ полученных данных показал: определяется прямая положительная зависимость показателей кислотности всех исследуемых отделов желудка, также имеется корреляция между показателями кислотности в различных отделах самого желудка («озерце», своде, задней стенка тела желудка).

На основании полученных данных можно сделать вывод, что при ГЭРБ в детском возрасте активизируется распад коллагена слизистой оболочки гастроэзофагеальной зоны, в связи с этим выявляются высокие показатели уровня ГАГ, СГОП, ПСГОП  $\alpha$ -маннозидазы в желудочном соке (табл. 3).

Таблица 1

### Показатели рН в различных отделах верхнего отдела пищеварительного тракта

Отдел	Группа		<i>p</i>
	основная, <i>n</i> = 83	контрольная, <i>n</i> = 77	
Дистальный отдел пищевода	2,04 ± 0,1	3,015 ± 0,15	0,0022
«Озерце» желудка	1,48 ± 0,056	1,82 ± 0,12	0,0052
Свод желудка	1,41 ± 0,062	1,72 ± 0,12	0,032
Тело желудка задняя стенка	1,23 ± 0,05	1,56 ± 0,12	0,038
Тело желудка передняя стенка	1,12 ± 0,062	1,42 ± 0,11	0,038
Антральный отдел желудка	2,8 ± 0,094	3,07 ± 0,12	0,062
Луковица двенадцатиперстной кишки, передняя стенка	5,75 ± 0,077	5,85 ± 0,085	0,067

Примечание: *n* – количество детей, *p* – достоверность различий по отношению к показателям пациентов контрольной группы.

Таблица 2

**Корреляционный анализ Спирмена показателей кислотности верхнего отдела  
пищеварительного тракта детей основной группы**

Отдел	Пищевод	«Озерцо» желудка	Свод желудка	Тело желудка задняя стенка	Тело желудка передняя стенка	Антральный отдел	Луковица ДПК
Пищевод	1,0000	0,554324	0,363590	0,478665	0,394826	0,248037	0,399207
«Озерцо» желудка	0,554324	1,0000	0,608983	0,748905	0,652745	0,381603	0,16858
Свод желудка	0,363590	0,608983	1,0000	0,624118	0,526753	0,288324	0,234391
Тело желудка задняя стенка	0,478665	0,748905	0,624118	1,0000	0,815286	0,360185	0,183940
Тело желудка передняя стенка	0,394826	0,652745	0,526753	0,815286	1,0000	0,192250	0,093868
Антральный отдел	0,248037	0,381603	0,288324	0,360185	0,192250	1,0000	0,425542
Луковица	0,399207	0,16858	0,234391	0,183940	0,093868	0,425542	1,0000

Примечание: отмечены красным цветом корреляции, значимые при  $p < 0,05000$ .

Таблица 3

**Показатели метаболитов коллагена и протеогликанов у детей с  
гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в желудочном соке**

Показатель	Основная группа, $n = 62$	Контрольная группа, $n = 32$	$p$
СГОП, мкм / л	$29,6 \pm 3,2$	$20,2 \pm 2,4$	0,032
ПСГОП, мкм / л	$25,5 \pm 2,1$	$16,3 \pm 1,8$	0,0042
ГАГ, мкмоль/л	$73,8 \pm 4,5$	$31,9 \pm 2,8$	0,0016
$\alpha$ -маннозидаза, мкмоль/л/ч	$82,6 \pm 5,2$	$38,1 \pm 3,4$	0,0014

Примечание:  $n$  – количество детей,  $p$  – достоверность изменений по отношению к контрольной группе.

Таким образом, у детей с ГЭРБ нарушена структурная целостность соединительной ткани пищевода желудка. Высокие концентрации фермента  $\alpha$ -маннозидазы в желудочном соке, способствующих распаду ГАГ, свидетельствуют о наличии выраженной деструктуризации соединительной ткани (индекс корреляции Спирмена 0,82 при  $p < 0,05$ ).

На структуру слизистой оболочки подслизистой основы пищевода желудка влияет кислотность среды. Методом ROC-анализа показана зависимость между уровнем кис-

лотности пищевода и уровнем ГАГ, СГОП в желудочном соке (рис. 1).

Площадь под ROC-кривой составила 0,86, что определяет качество модели как очень хорошее.

Также ROC-анализ показал достаточную зависимость между уровнем кислотности пищевода и уровнем СГОП в желудочном соке у детей с ГЭРБ (рис. 2).

Площадь под ROC-кривой составила 0,72, что определяет качество модели как хорошее.

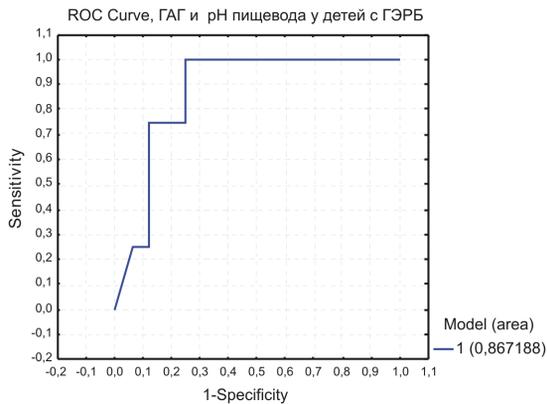


Рис. 1. ROC-кривая взаимосвязи концентрации ПАГ в желудочном соке и pH пищевода у детей с ГЭРБ

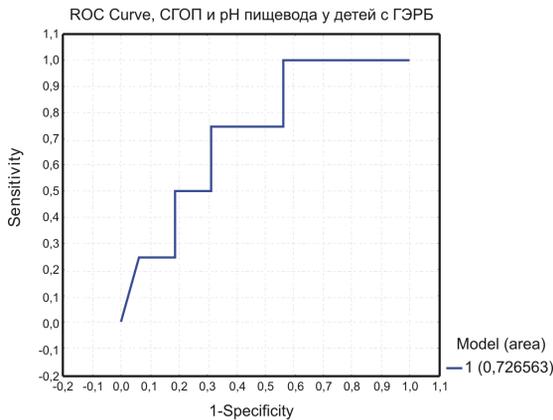


Рис. 2. ROC-кривая взаимосвязи концентрации СГОП в желудочном соке и pH пищевода у детей с ГЭРБ

ROC-кривая взаимосвязи показателей уровня ПСГОП,  $\alpha$ -маннозидазы в желудочном соке и pH пищевода определили качество модели как среднее.

### Выводы

Деградация коллагена слизистой оболочки подслизистой основы пищевода желудка происходит вследствие нарушения динамического равновесия агрессивно-протективных факторов. Показано, что при

ГЭРБ у детей гликозаминогликаны, пептидо-связанный гидроксипролин, свободный гидроксипролин, составляющие компоненты соединительной ткани, накапливаются в желудочном соке. Повреждающее действие, способствующее распаду соединительной ткани, оказывает высокий уровень кислотности среды желудка и пищевода. Повышенную концентрацию фермента  $\alpha$ -маннозидазы в желудочном соке можно рассматривать как патогенетическое звено развития ГЭРБ, которое указывает на глубину повреждения слизистой оболочки и подслизистой основы.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Видершайн Г.Я. Биохимические основы гликозидов. М: Медицина 1980 / *Wider-shain G.Ya.* Biochemical basis of glycosides. Moscow: Medicine 1980 (in Russian).
2. Василенко В.Х. Язвенная болезнь. М.: Медицина 1987 / *Vasilenko V.Kh.* Peptic ulcer disease. Moscow: Medicine 1987 (in Russian).
3. *Wadstorm T.* Biochemical aspects of *Helicobacter pylori* colonization the human gastric mucosa. *Alimentari Pharmacology Therapy* 1996; 10 (1): 17–27.
4. *Stolte M.* Chronic erosions of the antral mucosa: a sequela of *Helicobacter pylori* – induced gastritis. *Gastroenterology* 1992; 30: 846–850.
5. Вахрушев Я.М., Трусов В.В., Уголев А.М. Специфическое динамическое действие пищи и гормональные сдвиги у человека. *Физиология человека* 1984; 10 (3): 445–448 / *Vakhrushev Ya.M., Trusov V.V., Ugolev A.M.* Specific dynamic effects of food and hormonal changes in humans. *Human Physiology* 1984; 10 (3): 445–448 (in Russian).
6. Вольхина И.В., Шараев П.Н. Обмен сиалосодержащих соединений в слизистой оболочке желудка и тонкой кишки при

иммобилизационном стрессе. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. М. 1994; 9: 268–269 / *Volkhina I.V., Sharaev P.N.* Metabolism of sialocontaining compounds in the mucous membrane of the stomach and small intestine under immobilization stress. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. Moscow 1994; 9: 268–269 (in Russian).

7. *Ristic N., Teravcevic D.T.* Milovanovic The significance of different methods for detection of gastroesophageal reflux in children. *MedPodml* 2018; 69 (1): 1–8. DOI: 10.5937/mp69-1622

8. *Yucel O.* Interactions between Helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease *Esophagus* 2019; 16: 52–62. DOI: 10.1007/s10388-018-0637-5

9. *Richter J.E., Rubenstei J.H.* Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology* 2018; 154 (2): 267–276. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.07.045.

10. *Rybak A., Pesce M., Thapar N., Borrelli O.* Gastro-Esophageal Reflux in Children. *International Journal of Molecular Sciences* 2017; 18, 1671. DOI: 10.3390/ijms18081671

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов** равноценен.

Поступила: 13.03.2024

Одобрена: 19.06.2024

Принята к публикации: 21.06.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Буторина, Н.В. Некоторые патогенетические взаимосвязи при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей / Н.В. Буторина, М.Н. Репецкая, Я.М. Вахрушев // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 4. – С. 23–29. DOI: 10.17816/pmj41423-29

Please cite this article in English as: Butorina N.V., Repetskaya M.N., Vakhrushev Ya.M. Some pathogenetic relationships in gastroesophageal reflux disease in children. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 4, pp. 23–29. DOI: 10.17816/pmj41423-29

Научная статья

УДК 617.52-007.246-02: 616.724-008.1

DOI: 10.17816/pmj41430-41

## МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АСИММЕТРИИ ЛИЦА У ПАЦИЕНТОВ С ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫМ СОСТОЯНИЕМ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА

*Н.Б. Асташина, М.В. Мартюшева\*, Н.Б. Щеколова, Е.В. Кадырова*

*Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Российская Федерация*

## MECHANISMS OF FUNCTIONAL ASYMMETRY OF THE FACE FORMATION IN PATIENTS WITH DYSFUNCTIONAL CONDITION OF TEMPOROMANDIBULAR JOINT

*N.B. Astashina, M.V. Martyusheva\*, N.B. Shchekolova, E.V. Kadyrova*

*E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation*

---

**Цель.** Детализация клинических проявлений, диагностики и лечения функциональной асимметрии лица у пациентов с дисфункциональным состоянием височно-нижнечелюстного сустава. Асимметрия лица может возникать в результате аномалий развития, наследственных факторов, травматических деформаций, опухолевых процессов, дисбаланса жевательной мускулатуры, смещения суставного диска, диспропорциональности между правой и левой сторонами. Также данное состояние может быть вызвано нестоматологическими причинами.

**Материалы и методы.** Проведено детальное обследование 34 (25 %) пациентов с симптоматической асимметрией лица, относящейся к 3-му типу согласно классификации H.S. Hwang: из них 5 мужчин, что составило 14,71 %, и 29 женщин, то есть 85,29 %. Протокол обследования включал стандартное сто-

---

© Асташина Н.Б., Мартюшева М.В., Щеколова Н.Б., Кадырова Е.В., 2024

тел. +7 (912) 882 99 91

e-mail: martyushevamari@mail.ru

[Асташина Н.Б. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой ортопедической стоматологии, ORCID: 0000-0003-1135-7833; Мартюшева М.В. (\*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры ортопедической стоматологии, ORCID: 0000-0003-3689-6358; Щеколова Н.Б. – доктор медицинских наук, профессор кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии, ORCID: 0000-0002-3911-4545; Кадырова Е.В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии].

© Astashina N.B., Martyusheva M.V., Shchekolova N.B., Kadyrova E.V., 2024

tel. +7 (912) 882 99 91

e-mail: martyushevamari@mail.ru

[Astashina N.B. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Orthopedic Dentistry, ORCID: 0000-0003-1135-7833; Martyusheva M.V. (\*contact person) – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Orthopedic Dentistry, ORCID: 0000-0003-3689-6358; Shchekolova N.B. – DSc (Medicine), Professor of the Department of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, ORCID: 0000-0002-3911-4545; Kadyrova E.V. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Normal Physiology].

матологическое лечение, конусно-лучевую компьютерную томографию обеих челюстей и височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС), МРТ ВНЧС с функциональной нагрузкой.

**Результаты.** Завершили комплексное стоматологическое лечение 24 пациента (70,59 %), 10 (29,41 %) человек по разным причинам прекратили лечение и были исключены из дальнейшего исследования. Полное восстановление симметрии лица было достигнуто у 21 человека (87,5 %), частичное – у 3 (12,5 %). Высота нижнего отдела лица, синхронность окклюзионных контактов восстановлена у всех пациентов. Шумовые явления в области сустава сохранились в 3 (8,8 %) случаях, что связано с наличием артроза в суставных головках. У пациентов с невправляемыми вывихами интенсивность щелчков снизилась, боль на момент завершения лечения отсутствует. Следует отметить, что все пациенты этой группы отказались от последующего хирургического лечения.

**Выводы.** Функциональная асимметрия лица формируется в результате мультифакторного воздействия на организм человека, носит полиморбидный характер. Данное состояние сопровождается наличием осложненной стоматологической патологии: повышенной стираемостью твердых тканей зубов, функциональной перегрузкой с формированием травматических узлов, нарушением функции мышц и ВНЧС и требует соблюдения строгого диагностического и лечебного алгоритма с привлечением врачей-интернистов для коррекции сна, постуральной устойчивости, нарушенного психоневрологического статуса.

**Ключевые слова.** ВНЧС, асимметрия лица, дисфункциональное состояние ВНЧС.

**Objective.** To give a detailed description of clinical manifestations, diagnosis and treatment of functional asymmetry of the face in patients with dysfunctional condition of temporomandibular joint (TMJ).

**Materials and methods.** A complete examination of 34 (25 %) patients with symptomatic facial asymmetry of the 3<sup>rd</sup> type according to H.S. Hwang classification was carried out. The group consisted of 5 males (14,71 %) and 29 females (85,29 %). Screening protocol included standard dental care, cone beam computer tomography of both jaws and TMJ, MRI of TMJ with functional load.

**Results.** 24 patients (70.59 %) completed complex dental treatment; 10 (29.41 %) people stopped treatment for various reasons and were excluded from further study. Complete restoration of facial symmetry was achieved in 21 people (87.5 %), partial restoration in 3 (12.5 %) patients. The height of the lower facial part and the synchrony of occlusal contacts were restored in all patients. Noise in the joint area persisted in 3 (8.8 %) cases, which is associated with arthrosis in the articular heads. In patients with unreducible dislocations, the intensity of the clicks decreased, and there was no pain at the end of treatment. It should be noted that all patients of this group refused subsequent surgical treatment.

**Conclusion.** Functional asymmetry of the face results from multifactorial impact on the human organism and is multimorbid by nature. This condition is accompanied by complicated dental pathology, such as increased hard tooth tissues attrition, functional overload with traumatic nodes formation, disturbance of muscles and TMJ functions. It requires following diagnostic and treatment algorithm under the supervision of internal medicine specialists to correct sleep, postural stability, impaired psychoneurological status.

**Keywords.** Temporomandibular joint (TMJ), facial asymmetry, dysfunctional condition of TMJ.

## ВВЕДЕНИЕ

Основными задачами современной ортопедической стоматологии является замещение дефектов зубов и зубных рядов, достижение индивидуального эстетического и функционального оптимума. Одним из наиболее значимых для пациента эстетических параметров лица является симметрия. Идеальная симметрия лица в природе встреча-

ется крайне редко, поэтому все каноны красоты учитывают динамическую симметричность с легким отклонением от идеальной и сохранением функции зубочелюстного аппарата [1–5]. По данным одних авторов, асимметрия лица может возникать в результате аномалий развития, наследственных факторов, травматических деформаций, опухолевых процессов, дисбаланса жевательной мускулатуры, смещения суставного

диска, диспропорциональности между правой и левой сторонами [3; 6–12]. По данным других исследователей, несоответствие правой и левой сторон лица может быть не связано со стоматологическими причинами [13; 14]. Согласно данным литературы, выделяют моторную и сенсорную функциональную асимметрию тела человека, включающую нарушение пропорций челюстно-лицевого аппарата. Изучены и описаны вкусовая, тактильная, зрительная асимметрии, выявлено соответствие между ними<sup>1</sup> [15]. Однако эти виды асимметрии не имеют большой значимости в ортопедической стоматологии, так как находятся в физиологических пределах. Установлено, что асимметрия лица увеличивается с возрастом, что связано с ремоделированием костной ткани и возрастными изменениями мягких тканей (снижение тургора, эластичности и т.д.) [16; 17].

Традиционно основами диагностического процесса являются сбор субъективных данных, физикальное обследование, фотометрия, конусно-лучевая томография, цефалометрический анализ, МРТ. Врачом оцениваются скелетные, мягкотканые диспропорции, состояние и пространственное расположение зубных рядов и отдельных зубов, функциональные изменения (одностороннее жевание, мышечно-тонический синдром и т.д.), анализ компенсации [8; 17–20]. Наиболее часто исследователи выделяют две основных причины асимметрии лица: разная длина ветви нижней челюсти справа и слева, функциональная асимметрия, возникающая в результате частичного отсутствия зубов, аномалий и деформаций зубных рядов и отдельных зубов, окклюзионных интерференций, локального гипертонуса отдельных жевательных мышц [6; 21; 22].

<sup>1</sup> Кадырова Е.В. Исследование вкусовой асимметрии к веществам пороговых концентраций у молодых людей. Научная сессия ПГМА имени академика Е.А. Вагнера. Пермь 2014; 52–54

Дисфункциональное состояние височно-нижнечелюстного сустава может приводить к развитию компенсаторных перестроек в зубочелюстном аппарате, в результате чего происходит адаптивная аномалия развития и (или) деформация зубных рядов в трех взаимно перпендикулярных направлениях: сагиттальном, трансверзальном, вертикальном [23; 24]. Первоначально при компенсаторных процессах зубы смещаются в мезиодистальном, вестибулооральном направлениях, поворачиваются вокруг своей оси или смещаются комбинированно [7; 25–27]. Меняется наклон окклюзионной плоскости, возникает компрессия и дилатация внутрисуставных структур, изменяется положение нижней челюсти, это в конечном счете приводит к ремоделированию мышечков и впоследствии к остеоартрозу [6; 7; 27–29].

Тактика устранения асимметрии лица и сниженной высоты прикуса зависит от возраста пациента, этиологии, степени дисгармонии. Чаще всего используются ортопедические, ортодонтические, хирургические и сочетанные методы коррекции патологии [1–3; 8; 19].

*Цель исследования* – детализация клинических проявлений, диагностики и лечения функциональной асимметрии лица у пациентов с дисфункциональным состоянием височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено обследование 136 пациентов в возрасте от 18 до 81 года (средний возраст – 43,17 года) с дисфункциональным состоянием ВНЧС, из них мужчин 25 (18,38%), женщин 111 (81,62%). Выделены 34 (25%) пациента с симптоматической асимметрией лица, относящейся к 3-му типу согласно классификации H.S. Hwang [6]: из них – 5 мужчин, что составило 14,71%, и 29 жен-

щин, или 85,29 %. Данный тип характеризуется одинаковой длиной ветвей нижней челюсти, отклонением подбородка, но подбородок и нижняя челюсть смещаются от центра лица в какую-либо сторону в результате функционального сдвига, возникающего из-за различных типов окклюзионных интерференций (например, аномалия положения зубов, перекрестный прикус или сужение верхнечелюстного ряда). Критериями невключения в исследование были пациенты с динамической симметрией лица, асимметрией лица в результате нарушения развития лицевого скелета, наследственной патологии, а также пациенты с разной длиной правой и левой ветвей нижней челюсти. Критерием исключения был отказ от лечения на любом этапе. Протокол обследования включал стандартное стоматологическое лечение, конусно-лучевую компьютерную томографию обеих челюстей и ВНЧС, МРТ ВНЧС с функциональной нагрузкой.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Подавляющее количество обследованных – 31 (91 %) – с асимметрией лица предъявляли жалобы, связанные с дисфункцией ВНЧС. Пациенты заполняли анкету

здоровья, на базе которой затем уточнялись данные анамнеза жизни и заболевания (рис. 1). В анамнезе наиболее значимыми общими признаками дисфункционального состояния были: нарушение осанки (82,4 %), спазмы в области головы и шеи (67,65 %), головные боли (44,12 %), нарушение длительности и качества сна (55,88 %), чувство разбитости после сна (44,12 %), психоневрологические нарушения (41,18 %). Пациенты придавали большое значение изменению в зубах за последние 5 лет (укорочение зубов, изменение положения, появление щелей и т.д.) (55,88 %), нарушению жевания (одностороннее жевание, боль, дискомфорт при жевании) (50 %), поиску удобного положения нижней челюсти (47,06 %). Кратность посещения стоматолога в среднем составляла 3,3 года. Неблагоприятный опыт предыдущего стоматологического лечения отмечали 7 (20,59 %) обратившихся за помощью.

При внешнем осмотре диагностировалось несоответствие высоты правой и левой половин лица, смещение подбородка в правую сторону – у 29 (85,3 %) и в левую сторону – у 5 (14,7 %), т.е. преимущественно диагностировалась асимметрия лица со смещением нижней челюсти вправо. Отсутствие изменения высоты нижнего отдела



Рис. 1. Результаты анкетирования пациентов, %

лица выявлялось у 22 (65 %) пациентов, снижение – у 11 (32 %), завышение – у одного (2,9 %). Объем открывания рта был нарушен у 21 (61,76 %): ограничен – у 20 (58,82 %), увеличен – у одного (2,94 %); оставался в пределах нормы – у 13 (38,24 %). Траектория смещения нижней челюсти относительно средней линии лица была симметричной у 16 (47,06 %) пациентов, асимметричной – у 18 (52,94 %). У 7 (20,59 %) обследованных не совпадали траектории открывания и закрывания полости рта. При этом нижняя челюсть отклонялась как в правую (10 (29,41 %)), так и в левую стороны (10 (29,41 %)) от центральной линии в равной степени при полном открытии рта. Акустические явления в виде щелчков, крепитации, шелеста и других посторонних звуков в суставе свидетельствовали о наличии внутрисуставной патологии и выявлялись у 24 (70,59 %) человек. Асинхронный

окклюзионный стук диагностировался у 29 (85,29 %) пациентов, что свидетельствовало о наличии преждевременных контактов.

Болезненность при пальпации мышц в сравнительном аспекте с правой и левой стороны показала интересные, на наш взгляд, результаты (рис. 2). Боль в медиальной крыловидной мышце (61,76 %), поверхностной жевательной мышце (50 %) выявляется чаще справа. Напротив, интенсивность болевой реакции при исследовании латеральной крыловидной (64,71 %) мышцы и основания сухожилия височной мышцы (52,94 %) выше слева. При обследовании задних полюсов головок сустава при ротации боль диагностирована справа у 6 (17,65 %) пациентов, слева – у 4 (11,76 %), заднего суставного пространства справа – у 10 (29,41 %) и слева – у 10 (29,41 %), что свидетельствует о заинтересованности биламинарной зоны, смещении челюстных головок в данную зону. Обследова-

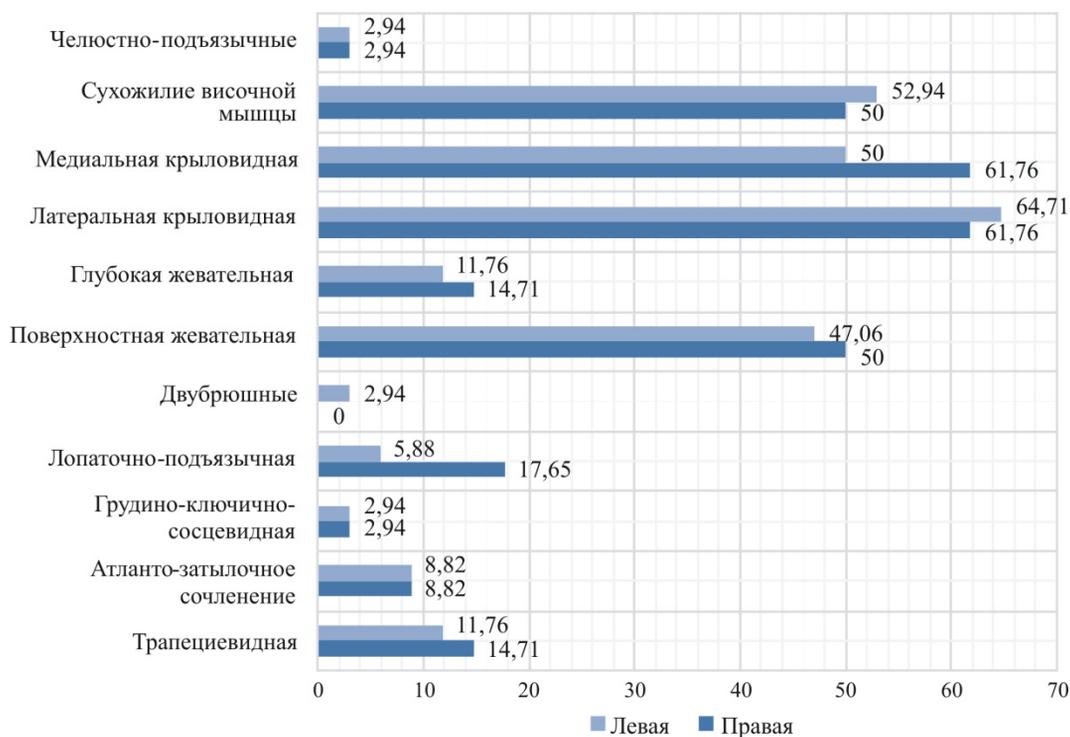


Рис. 2. Болезненность при пальпации мышц, %

ние мышц шеи и плечевого пояса выявило преобладание болевой реакции при пальпации лопаточно-подъязычной, трапециевидной мышц также справа. Боль при пальпации ВНЧС определена у 6 (17,65 %) пациентов.

При оценке стоматологического статуса зафиксирована высокая нуждаемость в санации полости рта. В среднем индекс КПУ достигал значения  $15,03 \pm 8,18$ , где интенсивность кариозного процесса составила  $4,21 \pm 3,82$ , количество пломб –  $7,47 \pm 5,72$ , удаленных зубов –  $3,26 \pm 3,73$ . Повышенное стирание твердых тканей зубов выявлялось у 31 (91,18 %) пациента, трещины эмали – у 15 (44,12 %), абфракционные дефекты – у 16 (47,06 %), вторичные деформации зубных рядов – у 17 (50 %). Ткани краевого пародонта физиологической окраски наблюдались у 28 (82,35 %) обследованных, без изменения контура и объема десны – у 21 (61,76 %). Подвижность зубов диагностирована у 3 (8,82 %) пациентов, гиперемия – у 5 (14,71 %), отёк – у 2 (5,88 %), пародонтальные карманы – у 6 (17,65 %), кровоточивость десен разной степени – у 4 (11,76 %), атрофия десны и рецессии – у 13 (38,23 %).

Выявлено, что 19 (55,88 %) пациентов никогда ранее не протезировались, а 15 (44,12 %) человек пользовались съёмными (8,82 %) и несъёмными (38,24 %) конструкциями протезов, которые в том числе требовали замены у 23,53 %.

При изучении ширины суставной щели по конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ) ВНЧС нами была проведена сравнительная оценка с данными литературы (таблица), определяющими нормы и патологические изменения суставной щели. Наиболее часто патологические изменения артикулирующих поверхностей диагностированы справа у 13 (38,24 %) пациентов, реже слева – у 5 (14,71 %). Заинтересованность обеих суставных головок отмечалась в 13 (38,24 %) случаях. При детальном изучении определили разный уровень расположения правой и левой суставных головок в суставной щели в переднем, среднем и заднем направлениях, перемещение обеих головок, полученные результаты отображены на рис. 3. Эрозии суставных головок выявлены в 13 (38,24 %) клинических ситуациях, подвывих одной из суставных головок – в 15 (44,12 %), остеофит, в результате которого ограничивалась подвижность суставной головки – в 6 (17,65 %).

Данные компьютерной томографии свидетельствуют о преимущественном симметричном смещении нижней челюсти в горизонтальном направлении дистально в 76 % случаев. Однако отмечается довольно высоким процент распространённости ротации нижней челюсти с преимущественным направлением кзади и вправо, о чем свидетельствует увеличение суставной щели справа в центральной части суставной

### Сравнительный анализ размеров суставной щели в норме и при дисфункции с полученными данными

Данные размеров суставной щели	Передний отдел		Средний отдел		Задний отдел	
Норма, согласно данным литературы	$3,6 \pm 0,32$		$3,1 \pm 0,18$		$3,0 \pm 0,18$	
Дисфункция, согласно данным литературы	$3,2 \pm 0,21$		$2,5 \pm 0,14$		$2,4 \pm 0,10$	
Сторона	Справа	Слева	Справа	Слева	Справа	Слева
Дисфункция, согласно данным литературы	$3,3 \pm 0,23$	$3,5 \pm 0,37$	$2,4 \pm 0,33$	$2,6 \pm 0,21$	$1,8 \pm 0,19$	$1,7 \pm 0,16$
Дисфункция, полученные данные	$2,69 \pm 0,84$	$2,76 \pm 1,01$	$2,79 \pm 0,94$	$2,8 \pm 1,06$	$2,0 \pm 0,7$	$2,05 \pm 0,56$



Рис. 3. Изменение размеров суставной щели в трех взаимно перпендикулярных направлениях

впадины и уменьшение суставной щели слева в передней и средней её частях. Ротационные изменения положения челюсти под действием силы мышц также обеспечивают визуальный эффект асимметрии лица.

При анализе МРТ обоих ВНЧС с функциональной нагрузкой выявлено, что кортикальная пластинка была нарушена у 18 (52,94 %) обследованных, изменение структуры костной ткани – у 19 (55,88 %), изменение положения головок обоих ВНЧС были аналогичными результатам КЛКТ. Магнитно-резонансная томография позволила визуализировать дегенеративные изменения обоих суставных дисков в 38,24 % случаев, одностороннее повреждение диска встречалось преимущественно слева (17,65 %). Наиболее часто из всех вывихов встречалось вентральное двустороннее смещение обоих суставных дисков (26,47 %), с преимущественным односторонним смещением слева (23,53 %). Боковые смещения обоих дисков встречались в 20,59 % случаев, при этом одностороннее смещение было выявлено только слева (11,76 %) (рис. 4).

На основании полученных данных для каждого пациента разрабатывался комплекс терапевтических мероприятий. Коррекция психоневрологического статуса проводилась неврологом и психотерапевтом по показаниям с назначением медикаментозных (миорелаксанты, антидепрессанты, антикон-

вульсанты) и немедикаментозных средств (физиотерапия, психотренинг, медитационные практики и т. п.). Нарушенный постральный статус корректировался врачами-ортопедами путем подбора ортопедических пособий (стелек, воротников, корсетов), врачами ЛФК и кинезиотерапевтами с подбором индивидуальных комплексов упражнений, остеопатами и массажистами. Пациентам рекомендовали пожизненную поддерживающую терапию с кратностью не менее 2 раз в месяц, коррекцию пособий ежегодно после их изготовления.

Стоматологическое лечение заключалось в изготовлении миорелаксационных капп на нижнюю челюсть в течение 1–3 месяцев, стабилизирующих капп в течение последующих 1–3 месяцев. Все каппы изготавливались в артикуляторе методом горячей полимеризации с настройкой индивидуальных углов. Коррекция капп осуществлялась по схеме: 1-я коррекция на следующий день после наложения каппы, последующие коррекции проводились раз в 2–4 недели в зависимости от жалоб пациента. Контроль лечения проводился с помощью визуальных, объективных методов исследования, конусно-лучевой томографии и магнитно-резонансной томографии по показаниям. Далее следовала коррекция окклюзионно-артикуляционных взаимоотношений с использованием избирательного шлифования,



Рис. 4. Результаты анализа изменений дисков, темпоральных связок ВНЧС и латеральных крыловидных мышц

композитного протокола, не прямых реставраций, дефекты зубных рядов были замещены съемными конструкциями или протезами с опорой на имплантаты в соответствии с клинической картиной.

Завершили комплексное стоматологическое лечение 24 пациента (70,59%), 10 (29,41%) человек по разным причинам прекратили лечение и были исключены из дальнейшего исследования. Полное восстановление симметрии лица было достигнуто у 21 человека (87,5%), частичное – у 3 (12,5%). Высота нижнего отдела лица, синхронность окклюзионных контактов восстановлена у всех пациентов. Шумовые явления в области сустава сохранились в 3 (8,8%) случаях, что связано с наличием артроза в суставных головках. У пациентов с невыправляемыми вывихами интенсивность щелчков снизилась, боль на момент завершения лечения отсутствует. Следует отметить, что все пациенты этой группы отказались от после-

дующего хирургического лечения. Объем открывания рта в результате терапии достигал нормы у 20 (83,33%) обследуемых, увеличился, но в соответствии с нормой остался ограниченным у 4 (16,67%). Пальпация мышц ЧЛЮ и плечевого пояса была преимущественно безболезненной. Согласно рентгенологическому контролю, практически у всех пациентов получилось достичь коррекции положения суставных головок в суставной впадине и приблизить их к нормальному расположению.

Данные визуального обследования, пальпации мышц, результатов рентгенологических методов исследования в совокупности с учетом биомеханики зубочелюстного аппарата свидетельствуют о смещении нижней челюсти преимущественно вправо с формированием функциональной асимметрии. Согласно анкетным данным, предикторами дисфункционального состояния, наряду со стоматологическими проблемами, были на-

рушенные психоневрологический, постуральный статус, изменение продолжительности и качества сна, которые также требуют коррекции.

Больше половины пациентов в анамнезе заболевания указывали на изменение состояния твердых тканей зубов и их положения, нарушение жевания, поиск удобного положения нижней челюсти. При этом реальные изменения в зубочелюстном аппарате (трещины, абфракционные дефекты, вторичные деформации, рецессии и убыль уровня десны), связанные с функциональной перегрузкой, были диагностированы в соответствии с жалобами. Интересно отметить, что наличие фасеток стираемости твердых тканей зубов, преждевременные контакты выявлены в 91,18 и 85 % соответственно, что свидетельствует о частично латентном течении патологического процесса.

Пальпация латеральной крыловидной мышцы и основания прикрепления сухожилия височной мышцы были болезненны преимущественно слева, данные МРТ свидетельствовали о преимущественной дислокации левого суставного диска, также зафиксирован высокий процент распространенности преждевременных контактов, которые препятствуют правильному смыканию челюсти, отвечают за ротацию нижней челюсти, больше слева, в попытке организма достигнуть адаптационного функционального оптимума. Увеличение сократительной способности правой жевательной мышцы и правой медиальной крыловидной мышцы, проявляющееся болевой реакцией и локальным гипертонусом, свидетельствует о компенсаторных реакциях, направленных на достижение равномерных окклюзионных контактов в привычной окклюзии справа.

Скелетная мускулатура также вовлекается в этот процесс в попытке сохранить постуральную устойчивость, о чем свидетельствует нарушение осанки у 82,4 % обследо-

ванных. Лопаточно-подъязычная мышца отвечает за поддержание вертикального положения головы, участвует в механизмах формирования мигренеподобных головных болей, усиление её тонуса и болезненность определяется также справа. Трапециевидная мышца отвечает за повороты и разгибание шеи, обеспечивает антигравитационный эффект, напрямую связана с эмоциональным дисбалансом. Преимущественная болезненность при пальпации справа также свидетельствует о вовлечении правой половины плечевого пояса в поддержании положения нижней челюсти и адаптационной постуральной коррекции.

## Выводы

Функциональная асимметрия лица формируется в результате мультифакторного воздействия на организм человека, носит полиморбидный характер, имеет четкие биомеханические характеристики и законы формирования. Асимметрия лица является не только эстетической проблемой, требующей внешней коррекции, но и функциональным нарушением, тяжесть которого определяется несколькими этиопатогенетическими механизмами. Данное состояние сопровождается наличием осложненной стоматологической патологии: повышенной стираемостью твердых тканей зубов, функциональной перегрузкой с формированием травматических узлов, нарушением функции мышц и ВНЧС.

В связи с вышеперечисленным данное патологическое состояние требует соблюдения четкого диагностического алгоритма: стоматологическое обследование, выявление факторов риска с определением психоневрологического и постуральных статусов, КЛКТ и МРТ височно-нижнечелюстных суставов. Для данной группы пациентов важно выполнение именно КЛКТ и МРТ ВНЧС в

одном протоколе, поскольку эти исследования дополняют и детализируют клиническую картину.

Стоматологическое лечение без учета общесоматического статуса, состояния мягкотканых структур сустава может способствовать резким срывам адаптационных процессов, что приводит к снижению или невозможности формирования новых компенсаторных механизмов. Комплексное лечение пациентов с асимметрией лица и дисфункциональным состоянием ВНЧС с привлечением интернистов для коррекции сна, поструральной устойчивости, нарушенного психоневрологического статуса повышают эффективность терапии и дают более долговременный эффект при постепенном формировании новых адаптационных паттернов.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. *Takano-Yamamoto T., Kuroda S., Rocca M.* Diagnostic et traitement de patients adultes présentant une asymétrie faciale [Diagnosis and therapy of adult patients with facial asymmetry]. *L'Orthodontie française* 2009; 80 (3): 313–329. DOI: 10.1051/orthodfr/2009022
2. *Thiesen G., Gribel B.F., Freitas M.P.* Facial asymmetry: a current review. *Dental press journal of orthodontics* 2015; 20 (6): 110–125. DOI: 10.1590/2177-6709.20.6.110-125.sar
3. *Bishara S.E., Burkey P.S., Kharouf J.G.* Dental and facial asymmetries: a review. *The Angle orthodontist* 1994; 64 (2): 89–98. DOI: 10.1043/0003-3219(1994)064<0089: DAFAAR>2.0.CO;2
4. *Потрясова А.М., Кабиева Х.А.* Диагностика функционального характера асимметричного положения нижней челюсти. *Иновационные подходы в современной науке: сб. ст. по материалам XIII Международной научно-практической конференции* 2021: 9 (93). DOI: 10.32743/25878603.2021.9.93.269779 / *Potryasova A.M., Kabieva H.A.* Diagnostika funkcional'nogo haraktera asimmetrichnogo polozheniya nizhnej chelyusti. *Innovacionnye podhody v sovremennoj nauke: sb. st. po materialam XIII Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii* 2021: 9 (93). DOI: 10.32743/25878603.2021.9.93.269779 (in Russian).
5. *Потрясова А.М., Еловская А.А., Кабиева Х.А., Быковская Т.В., Морозова Н.С.* Анализ распространенности скелетного компонента асимметрии нижней челюсти. *Институт стоматологии* 2021; 1 (90): 44–45 / *Potryasova A.M., Elovskaya A.A., Kabieva H.A., Bykovskaya T.V., Morozova N.S.* Analiz rasprostranennosti skeletnogo komponenta asimmetrii nizhnej chelyusti. *Institut stomatologii* 2021; 1 (90): 44–45 (in Russian).
6. *Hwang, Hyeon-Shik et al.* Classification of facial asymmetry by cluster analysis. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics: official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics* 2007; 132 (3): 279.e1–6. PMID: 17826592 DOI: 10.1016/j.ajodo.2007.01.017
7. *Cheong Y.W., Lo L.J.* Facial asymmetry: etiology, evaluation, and management. *Chang Gung medical journal* 2011; 34 (4): 341–351. PMID: 21880188
8. *Ko E.W., Huang C.S., Chen Y.R.* Characteristics and corrective outcome of face asymmetry by orthognathic surgery. *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 2009; 67 (10): 2201–2209. DOI: 10.1016/j.joms.2009.04.039
9. *Kai R., Umeki D., Sekiya T., Nakamura Y.* Defining the location of the dental midline is critical for oral esthetics in camouflage orthodontic treatment of facial asymmetry. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics: official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the*

American Board of Orthodontics 2016; 150 (6): 1028–1038. DOI: 10.1016/j.ajodo.2015.10.035

10. *Linden O.E., He J.K., Morrison C.S., Sullivan S.R., Taylor H.O.B.* The Relationship between Age and Facial Asymmetry. *Plastic and reconstructive surgery* 2018; 142 (5): 1145–1152. DOI: 10.1097/PRS.0000000000004831

11. *Azevedo A.R., Janson G., Henriques J.F., Freitas M.R.* Evaluation of asymmetries between subjects with Class II subdivision and apparent facial asymmetry and those with normal occlusion. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics: official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics* 2006; 129 (3): 376–383. DOI: 10.1016/j.ajodo.2005.12.002

12. *Bernini J.M., Kellenberger C.J., Eichenberger M., Eliades T., Papageorgiou S.N., Patcas R.* Quantitative analysis of facial asymmetry based on three-dimensional photography: a valuable indicator for asymmetrical temporomandibular joint affection in juvenile idiopathic arthritis patients? *Pediatric rheumatology online journal* 2020; 18 (1): 10. DOI: 10.1186/s12969-020-0401-y

13. *Dinsdale A., Liang Z., Thomas L., Treleaven J.* Is jaw muscle activity impaired in adults with persistent temporomandibular disorders? A systematic review and meta-analysis. *Journal of oral rehabilitation* 2021; 48 (4): 487–516. DOI: 10.1111/joor.13139

14. *Lächler S., Hirthammer B.J., Rösing F.W.* Quantifying the asymmetries of the human face. *Homo: internationale Zeitschrift für die vergleichende Forschung am Menschen* 2020; 71 (2): 91–99. DOI: 10.1127/homo/2020/1022

15. *Кадырова Е.В.* Исследование сенсорной асимметрии челюстно-лицевой области у молодых людей. *Фундаментальные и прикладные научные исследования: материалы международной научно-практической конференции.* Самара 2016; 286–287 / *Кадырова Е.В.* Issledovanie sensornoj asim-

metrii chelyustno-licevoj oblasti u molodyh lyudej. *Fundamental'nye i prikladnye nauchnye issledovaniya: materialy mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii.* Samara 2016; 286–287 (in Russian).

16. *Inui M., Fushima K., Sato S.* Facial asymmetry in temporomandibular joint disorders. *Journal of oral rehabilitation* 1999; 26 (5): 402–406. DOI: 10.1046/j.1365-2842.1999.00387.x

17. *Buranastidporn B., Hisano M., Soma K.* Temporomandibular joint internal derangement in mandibular asymmetry. What is the relationship? *European journal of orthodontics* 2006; 28 (1): 83–88. DOI: 10.1093/ejo/cji073

18. *Buranastidporn B., Hisano M., Soma K.* Articular disc displacement in mandibular asymmetry patients. *Journal of medical and dental sciences* 2004; 51 (1): 75–81. PMID: 15137468

19. *Buranastidporn B., Hisano M., Soma K.* Effect of biomechanical disturbance of the temporomandibular joint on the prevalence of internal derangement in mandibular asymmetry. *European journal of orthodontics* 2006; 28 (3): 199–205. DOI: 10.1093/ejo/cji082

20. *Trpkova B., Major P., Nebbe B., Prasad N.* Craniofacial asymmetry and temporomandibular joint internal derangement in female adolescents: a posteroanterior cephalometric study. *The Angle orthodontist* 2020; 70 (1): 81–88. DOI: 10.1043/0003-3219(2000)070<0081: CAATJI>2.0.CO; 2

21. *Abn S.J., Lee S.P., Nahm D.S.* Relationship between temporomandibular joint internal derangement and facial asymmetry in women. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics: official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics* 2005; 128 (5): 583–591. DOI: 10.1016/j.ajodo.2004.06.038

22. *Jeon D.M., Jung W.S., Mab S.J., Kim T.W., Abn S.J.* The effects of TMJ symptoms on skeletal morphology in orthodontic patients with TMJ

disc displacement. *Acta odontologica Scandinavica* 2014; 72 (8): 776–782. DOI: 10.3109/00016357.2014.906650

23. *Manfredini D., Segù, M., Arveda N., Lombardo L., Siciliani G., Alessandro Rossi, Guarda-Nardini L.* Temporomandibular Joint Disorders in Patients With Different Facial Morphology. A Systematic Review of the Literature. *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 2016; 74 (1): 29–46. DOI: 10.1016/j.joms.2015.07.006

24. *Jung W.S., Kim H., Jeon D.M., Mab S.J., Ahn S.J.* Magnetic resonance imaging-verified temporomandibular joint disk displacement in relation to sagittal and vertical jaw deformities. *International journal of oral and maxillofacial surgery* 2013; 42 (9): 1108–1115. DOI: 10.1016/j.ijom.2013.03.012

25. *Ekrami O., Claes P., White J.D., Zaidi A.A., Shriver M.D., Van Dongen S.* Measuring asymmetry from high-density 3D surface scans: An application to human faces. *PloSone* 2018; 13 (12): e0207895. DOI: 10.1371/journal.pone.0207895

26. *Duran G.S., Dindaroğlu F., Kutlu P.* Hard- and soft-tissue symmetry comparison in patients with Class III malocclusion. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics: official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics* 2019; 155 (4): 509–522. DOI: 10.1016/j.ajodo.2018.05.021

27. *Guercio-Monaco E., De Stefano A., Impellizzeri A., Galluccio G.* Association between the temporomandibular joint disc position on magnetic resonance imaging and the mandibu-

lar deviation on posteroanterior cephalogram: a cross-sectional study in adolescents. *La Clinica terapeutica* 2020; 171 (6): e509–e516. DOI: 10.7417/CT.2020.2265

28. *Ряховский А.Н., Выходцева М.А.* Обоснование методики 3D-анализа височно-нижнечелюстного сустава по данным компьютерной томографии. *Стоматология* 2022; 101 (1): 23–32 / *Ryakhovsky A.N., Vykhodtseva M.A.* Validation of the technique of TMJ 3D analysis based on computer tomography. *Stomatologiya* 2022; 101 (1): 23–32. DOI: 10.17116/stomat202210101123 (in Russian).

29. *Боян А.М.* Определение пространственного перемещения суставных головок височно-нижнечелюстных суставов у больных с мышечно-суставной дисфункцией по данным компьютерно-томографического (КТ) исследования. *ScienceRise* 2015; 3 (16): 5–9 / *Bayan A.M.* Determination of spatial displacement of articular heads of temporomandibular joints in patients with musculoskeletal dysfunction according to computed tomography (CT) examination. *ScienceRise* 2015; 3 (16): 5–9. DOI: 10.15587/2313-8416.2015.53896 (in Russian).

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов** равноценен.

Поступила: 25.06.2024

Одобрена: 01.07.2024

Принята к публикации: 09.07.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Механизмы формирования функциональной асимметрии лица у пациентов с дисфункциональным состоянием височно-нижнечелюстного сустава / Н.Б. Асташина, М.В. Мартюшева, Н.Б. Щеколова, Е.В. Кадырова // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 4. – С. 30–41. DOI: 10.17816/pmj41430-41

Please cite this article in English as: Astashina N.B., Martysheva M.V., Shchekolova N.B., Kadyrova E.V. Mechanisms of functional asymmetry of the face formation in patients with dysfunctional condition of temporomandibular joint. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 4, pp. 30-41. DOI: 10.17816/pmj41430-41

Научная статья

УДК 616-053.2: 616.43: 613.25

DOI: 10.17816/pmj41442-52

## **ВЛИЯНИЕ ХАРАКТЕРА ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ НА РИСК РАЗВИТИЯ ОЖИРЕНИЯ И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА**

**А.Ю. Сургутская\***, **С.А. Сметанина**

*Тюменский государственный медицинский университет, Российская Федерация*

## **INFLUENCE OF THE CONSUMATORY BEHAVIOR ONTO THE RISK OF OBESITY AND ITS COMPLICATIONS IN PRIMARY SCHOOL CHILDREN**

**A.Yu. Surgutskaya\***, **S.A. Smetanina**

*Tyumen State Medical University, Russian Federation*

---

**Цель.** Выявить взаимосвязь пищевого поведения и клинико-метаболического статуса детей в возрасте 6–11 лет для разработки эффективных методов профилактики и лечения ожирения и его осложнений.

**Материалы и методы.** Обследовано 94 ребёнка в возрасте от 6 до 11 лет. Сформировано две группы: I группа ( $n = 64$ ) – дети с ожирением (standard deviation score (SDS) индекса массы тела (ИМТ)  $\geq +2,0$ ), II группа ( $n = 30$ ) – дети с нормальной массой тела (SDS ИМТ  $-1,0 \dots +1,0$ ). Проведено исследование клинико-лабораторных параметров и оценка пищевого поведения посредством опросника Child Eating Behaviour Questionnaire.

**Результаты.** У детей с ожирением установлены более высокие средние значения триглицеридов (ТГ), мочевой кислоты (МК), тиреотропного гормона (ТТГ), гликемии натощак (ГНТ),  $p = 0,001$ ,  $p = 0,002$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ . Выявлены следующие особенности пищевого поведения детей с ожирением: более активная реакция на пищу и её употребление в момент эмоциональных переживаний,  $p = 0,016$ ,  $p = 0,004$ . Установлены статистически значимые прямые умеренные корреляционные связи SDS ИМТ с уровнем ТГ, МК, ТТГ и ГНТ под влиянием пищевого поведения по типу «пищевого подхода».

**Выводы.** Выявлена ассоциация между характером пищевого поведения у детей в возрасте 6–11 лет с ожирением и их клинико-метаболическим статусом, определяющим риск развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний в последующем. Полученные результаты являются обоснованием

---

© Сургутская А.Ю., Сметанина С.А., 2024

тел. +7 961 212 01 35

e-mail: kuchkina94@rambler.ru

[Сургутская А.Ю. (\*контактное лицо) – ассистент кафедры детских болезней, ORCID 0000-0002-1973-2434; Сметанина С.А. – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой детских болезней, ORCID 0000-0003-3525-9891].

© Surgutskaya A.Yu., Smetanina S.A., 2024

tel. +7 961 212 01 35

e-mail: kuchkina94@rambler.ru

[Surgutskaya A.Yu. (\*contact person) – Assistant of the Department of Childhood Diseases, ORCID: 0000-0002-1973-2434; Smetanina S.A. – DSc (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Childhood Diseases, ORCID: 0000-0003-3525-9891].

выявления характера пищевого поведения у детей с целью профилактики развития ожирения и ассоциированных с ним осложнений, а также повышения эффективности терапии.

**Ключевые слова.** Дети, детское ожирение, пищевое поведение, клинико-метаболические особенности, осложнения ожирения.

**Objective.** To identify the relationship of eating behavior and clinical and metabolic status of 6–11-year-old children in order to develop effective methods for prevention and treatment of obesity and its complications.

**Materials and methods.** 94 children aged 6 to 11 participated in the research. They formed 2 groups: group I ( $n = 64$ ) – obese children (standard deviation score (SDS) of body mass index (BMI)  $\geq +2.0$ ), group II ( $n = 30$ ) – children with normal body weight (SDS BMI  $-1.0 \dots +1.0$ ). Clinical and laboratory parameters were studied and eating behavior was assessed using the Child Eating Behavior Questionnaire.

**Results.** As a result of the study, it was determined that average values of triglycerides (TG), uric acid (UA), thyroid-stimulating hormone (TSH), fasting glycemia (FG),  $p = 0.001$ ,  $p = 0.002$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$  were higher in obese children. The following features of the eating behavior in obese children have been revealed: a more active reaction to food and emotional overeating,  $p = 0.016$ ,  $p = 0.004$ . Statistically significant direct moderate correlations between SDS BMI and the level of TG, UA, TSH and FG under the influence of eating behavior according to the “eating approach” type were established.

**Conclusions.** An association between the pattern of eating behavior in obese children aged 6–11 and their clinical and metabolic status, which determines the risk of atherosclerosis and cardiovascular diseases in the future was revealed. The results obtained are a justification for identifying the nature of children’s eating behavior in order to prevent the development of obesity and associated complications, as well as to increase the effectiveness of therapy.

**Keywords.** Children, childhood obesity, eating behavior, clinical and metabolic features, complications of obesity.

## ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к концу 2022 г. избыточный вес и ожирение достигли масштабов эпидемии в Европейском регионе. Количество детей младше 5 лет с лишним весом составило 7,9 %, а каждый третий ребенок школьного возраста имеет избыточную массу тела (29 % мальчиков и 27 % девочек)<sup>1</sup>.

Проблема детского ожирения актуальна и на территории Российской Федерации. Так, в 2021 г. избыточная масса тела и ожирение среди детей и подростков от 6 до 17 лет зарегистрированы в 18,2 и 6,9 % случаев у мальчиков и в 15,9 и 5,3 % случаев у девочек [1]. В Тюменской области частота избыточной массы тела среди мальчиков и девочек в возрасте 8–11 лет соста-

вила 19,8 и 18,6 %, а ожирения – 20,2 и 11,7 % соответственно [2].

Ежегодный рост частоты детского ожирения показал, что консервативная терапия методом коррекции питания и физической активности имеет низкую эффективность, что повышает необходимость поиска и изучения иных модифицируемых факторов риска формирования избыточного веса и разработки дополнительных методов профилактики.

Детское ожирение считается хроническим неинфекционным заболеванием с высоким уровнем социальной значимости [3]. На сегодняшний день известно, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются конечными точками постепенного прогрессирования атеросклероза, и этот процесс начинается в раннем возрасте, с клиническими проявлениями, возникающими спустя десятилетия [4; 5]. Так, в исследованиях, проведенных по всему миру, сообщается о значитель-

<sup>1</sup> WHO European Regional Obesity Report 2022. World Health Organization. Copenhagen 2022; 220.

ной связи детского и взрослого возраста в формировании различных факторов риска ССЗ, таких как повышенный уровень липидов в сыворотке крови, увеличение индекса массы тела и артериального давления [6; 7].

По данным Американской ассоциации кардиологов и ВОЗ, социальные и поведенческие факторы риска, такие как пищевые привычки, связаны с формированием хронических заболеваний, являющихся основной причиной смерти и инвалидности во всем мире<sup>2</sup> [8]. Непосредственное влияние на пищевые пристрастия (как модифицируемые факторы риска) может стать дополнительным методом эффективной борьбы с избыточной массой тела.

На сегодняшний день растёт актуальность проведения оценки пищевого поведения у детей для разработки дополнительных методов профилактики и коррекции детского ожирения. С целью анализа пищевого поведения в дошкольном и младшем школьном возрасте применяется опросник пищевого поведения детей Child Eating Behaviour Questionnaire (СЕВQ), инструмент, предназначенный для оценки ряда характеристик питания [9]. Согласно единичным исследованиям на основе опросника СЕВQ, современная пищевая среда наполнена высококалорийными, вкусными, дешевыми и бедными питательными веществами продуктами, что повышает риск развития ССЗ в будущем у детей, имеющих пищевое поведение по типу «пищевого подхода» [10–12]. Однако имеющиеся исследования посвящены ограниченному метаболическому профилю и не учитывают пол пациентов.

Таким образом, выявление детей из группы повышенного риска формирования ожирения и клиничко-метаболических факторов развития ССЗ на основании доклини-

ческих маркеров сердечно-сосудистого риска и результатов опросника СЕВQ позволит помочь в разработке профилактических мер, которые могли бы снизить инвалидизацию и преждевременную смертность трудоспособного населения от ассоциированных с ожирением состояний.

*Цель исследования* – определить взаимосвязь пищевого поведения и клиничко-метаболического статуса детей в возрасте 6–11 лет для разработки эффективных методов профилактики и лечения ожирения и его осложнений.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено кросс-секционное многовыборочное исследование 94 детей в возрасте от 6 до 11 лет включительно. В соответствии с критериями включения и исключения сформированы две группы исследуемых: I группа ( $n = 64$ ) – дети с установленным диагнозом «экзогенно-конституциональное ожирение» согласно классификации ВОЗ (2007) и классификации ожирения у детей по этиологии (В.А. Петеркова с соавт., 2014) и их родители ( $n = 115$ ), II группа ( $n = 30$ ) – контрольная, включающая детей с нормальной массой тела и их родителей ( $n = 50$ ) [13; 14]. Согласно критериям ВОЗ (2007), избыточная масса тела диагностировалась при SDS ИМТ от +1 до +2; ожирение I степени – при SDS ИМТ от +2 до +2,5; II степень – SDS ИМТ 2,6–3,0; III степень – SDS ИМТ 3,1–3,9; SDS ИМТ  $\geq 4,0$  расценивалось как морбидное ожирение. Нормальная масса тела устанавливалась при SDS ИМТ от –1 до +1. Исследование проводилось детским эндокринологом в период 2020–2022 гг. на базе ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России (ректор И.М. Петров) и детской поликлиники ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2», г. Тюмень (главный врач Р.В. Паськов).

<sup>2</sup> Hearts: technical package for cardiovascular disease management in primary health care. World Health Organization. Geneva, Switzerland 2016; 76.

Критерии включения: подписанное добровольное информированное согласие на медицинское вмешательство законным представителем. Критерии исключения: наличие приёма лекарственных препаратов, влияющих на массу тела и оцениваемые метаболические параметры (антиконвульсанты, антидепрессанты, глюкокортикостероиды, инсулин, антипсихотики); задержка физического развития ( $SDS$  роста  $\leq -2$  для данного возраста и пола по референсным таблицам ВОЗ); установленный диагноз наличия неврологических и психических расстройств; синдромальные, моногенные, гипоталамические и нейроэндокринные формы ожирения.

Клиническое исследование детей включало измерение окружности талии (ОТ), роста, веса с расчетом ИМТ и определением  $SDS$  ИМТ, трёхкратное измерение артериального давления (АД) с оценкой согласно классификации артериальной гипертензии у детей (ВОЗ, 1962, 1999).

Лабораторное исследование включало количественное определение методом спектрофотометрического анализа в сыворотке крови содержания холестерина (ХС), липопротеидов низкой и высокой плотности (ЛПНП и ЛПВП), триглицеридов (ТГ), мочевой кислоты (МК), содержание в сыворотке крови тиреотропного гормона (ТТГ) и кортизола методом иммуноферментного анализа, а также оценку состояния углеводного обмена посредством проведения стандартного орального глюкозотолерантного теста.

Оценка пищевого поведения детей проводилась посредством валидизированного опросника  $CEBQ$ . Опросник заполнялся родителями детей и включал 35 вопросов, каждый из которых оценивался по 5-балльной шкале, которая варьировалась от «никогда» до «всегда». Каждый вопрос соответствовал одной из 8 шкал, разделённых на две группы пищевого поведения: «пищевой подход» и «избегание пищи» (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

### Шкалы опросника Child Eating Behaviour Questionnaire (CEBQ, J. Wardle, 2001)

Шкала «пищевого подхода»	Шкала «избегания пищи»
Эмоциональное переедание, англ. emotional over-eating	Эмоциональное недоедание, англ. emotional under-eating
Удовольствие от еды, англ. enjoyment of food	Ощущение сытости, англ. satiety responsiveness
Реакция на еду, англ. food responsiveness	Избирательность, привередливость в еде, англ. food fussiness
Желание пить, англ. desire to drink	Медлительность при приеме пищи, англ. slowness in eating

Проведение исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (протокол № 95 от 20.12.2020).

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием программы IBM SPSS Statistics 26.0.0. Все вариационные ряды тестировались на нормальность распределения при помощи расчета статистики Колмогорова – Смирнова. Для описания переменных при непараметрическом распределении данных использовались – медиана ( $Me$ ), интерквартильный размах ( $Q_1; Q_3$ ), при параметрическом – среднее значение ( $M$ ), стандартное отклонение ( $SD$ ). Для расчета 95%-ного доверительного интервала (ДИ) для  $Me$  количественного показателя использовался метод bootstrap. Группы попарно сравнивались при помощи  $U$ -критерия Манна – Уитни – анализ количественных признаков. С целью оценки ассоциации количественных показателей и их проверки выполнен корреляци-

онный анализ при непараметрическом распределении данных с оценкой коэффициента корреляции Спирмена, при параметрическом – коэффициента корреляции Пирсона. Критерием статистической достоверности получаемых результатов считали общепринятую в медицине величину  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст исследуемых детей был сопоставим в обеих группах и составил 8 [7–9] лет,  $p = 0,369$ . Соотношение мальчиков и девочек в I группе – 2:1, а во II – 1:1 (рисунок).

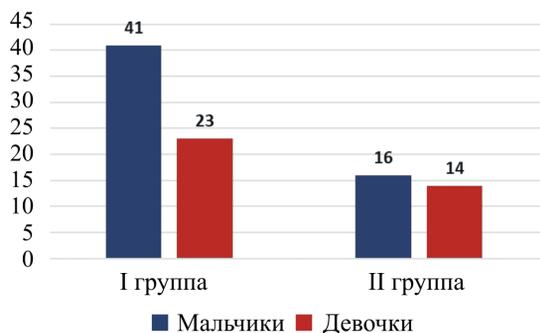


Рис. Структура исследуемых групп по полу

По данным антропометрии, представленным в табл. 2, среднее значение SDS ИМТ в группе детей с ожирением составило

2,8 [2,5–3,8], в контрольной группе – –0,6 [–0,9...–0,3],  $p < 0,001$ . Частота I степени ожирения составила 31,3 % ( $n = 20$ ), II степени – 35,9 % ( $n = 23$ ), III степени – 23,4 % ( $n = 15$ ), и морбидного ожирения – 9,4 % ( $n = 6$ ).

Достоверно установлено, что в группе детей с ожирением показатели ОТ и диастолического АД (ДАД) превышали средние величины в группе детей с нормальной массой тела: показатель ОТ – в 1,5 раза (86 [82–90] см),  $p < 0,001$ , а ДАД – на 10 мм рт. ст. (70 [64–70] мм рт. ст.),  $p < 0,001$ .

При сравнении данных биохимического и гормонального исследования крови, представленных в табл. 3, статистически значимо установлено, что средние уровни ТГ и МК были выше у детей с ожирением и составили  $1,1 \pm 0,6$  ммоль/л и  $253,9 \pm 71,3$  мкмоль/л, чем у детей с нормальной массой тела –  $0,7 \pm 0,3$  ммоль/л и  $217,8 \pm 27,4$  мкмоль/л соответственно,  $p = 0,001$ ,  $p = 0,002$ . При этом у 6,3 % ( $n = 4$ ) детей с ожирением диагностирована гипертриглицеридемия и у 1,6 % ( $n = 1$ ) – гиперурикемия.

При оценке углеводного обмена выявлено, что гликемия натощак (ГНТ) была статистически значимо выше среди детей I группы и составила  $4,5 \pm 0,6$  ммоль/л, в отличие от соответствующих данных детей II группы –

Таблица 2

### Показатели антропометрии и артериального давления в группах исследования

Показатель	I группа, $n = 64$	II группа, $n = 30$	$p$
Рост, см, $Me [Q_1 - Q_3]$	139,0 [131,8–141,8]	130,0 [126,5–135,0]	0,237
Вес, кг, $Me [Q_1 - Q_3]$	47,5 [40,4–53,3]	25,7 [23,5–29,0]	0,016*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , $Me [Q_1 - Q_3]$	24,3 [22,6–26,1]	15,2 [14,7–16,2]	< 0,001*
SDS ИМТ, $Me [Q_1 - Q_3]$	2,8 [2,5–3,8]	–0,6 [–0,9 – (–0,3)]	< 0,001*
ОТ, см, $Me [Q_1 - Q_3]$	86 [82–90]	58 [56–60]	< 0,001*
САД, мм рт. ст., $Me [Q_1 - Q_3]$	95 [95–100]	95 [95–100]	0,344
ДАД, мм рт. ст., $Me [Q_1 - Q_3]$	70 [64–70]	60 [60–65]	< 0,001*

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

Таблица 3

**Сравнительная характеристика данных биохимического и гормонального исследования детей младшего школьного возраста с ожирением и группы контроля**

Показатель	I группа, <i>n</i> = 64		II группа, <i>n</i> = 30		<i>p</i>
	<i>M</i> ± <i>SD</i>	95 % ДИ	<i>M</i> ± <i>SD</i>	95 % ДИ	
ХС, ммоль/л	4,2 ± 0,7	4,0–4,4	4,4 ± 0,7	4,1–4,6	0,418
ТГ, ммоль/л	1,1 ± 0,6	0,9–1,2	0,7 ± 0,3	0,6–0,8	0,001*
ЛПНП, ммоль/л	2,6 ± 0,6	2,4–2,7	2,7 ± 0,7	2,4–3,0	0,382
ЛПВП, ммоль/л	1,2 ± 0,3	1,1–1,3	1,3 ± 0,3	1,2–1,4	0,075
МК, мкмоль/л	253,9 ± 71,3	234,0–273,7	217,8 ± 27,4	207,6–228,0	0,002*
ТТГ, мМЕ/л	3,0 ± 1,4	2,6–3,4	2,0 ± 0,8	1,7–2,3	< 0,001*
Кортизол, нмоль/л	346,2 ± 93,0	321,5–370,9	333,2 ± 84,3	301,7–364,7	0,524
ГНТ, ммоль/л	4,5 ± 0,6	3,0–6,0	4,1 ± 0,5	2,8–5,2	< 0,001*

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

4,1 ± 0,5 ммоль/л,  $p < 0,001$ . У двух детей с ожирением (3,6 %) диагностировано нарушение ГНТ. Во II группе уровни ТГ, МК и ГНТ соответствовали референсным значениям.

Сравнение показателей содержания в сыворотке крови ТТГ показало, что среднее значение уровня ТТГ в 1,8 раза выше в группе детей с ожирением и составило 3,0 ± 1,4 мМЕ/л, чем в группе контроля – 2,0 ± 0,8 мМЕ/л,  $p < 0,001$ . При этом значение ТТГ в обеих группах не превышало референсных данных.

Основной средой для формирования пищевых привычек у детей выступает семья, где ребёнок обретает первые знания через общение с родителями, которые являются носителями социокультурных норм и ценностей. Наличие нарушений питания у родителей повышает чувствительность к экзогенным факторам, способствующим ожирению, таким как экологические условия, социально-экономический статус, физическая активность и пищевое поведение. Однако последние исследования опровергают влияние генов на пищевые предпочтения у детей и акцентируют внимание на необходимости

модификации пищевого поведения родителей и методов пищевого воспитания детей [15]. Так, в исследовании приняли участие 62 семьи детей с ожирением и 26 семей детей с нормальной массой тела. Две семьи включали по два ребёнка с ожирением, четыре семьи – по два ребёнка с нормальной массой тела. Состав семей, возраст и уровень образования родителей исследуемых групп были сопоставимы,  $p = 0,322$ ,  $p = 0,327$ ,  $p = 0,164$ ,  $p = 0,218$ ,  $p = 0,422$ , что исключает социально-экономический фактор развития ожирения. Однако избыточная масса тела и ожирение чаще встречаются у родителей детей I группы – у 64,5 % ( $n = 40$ ) матерей и у 75,5 % ( $n = 40$ ) отцов, чем во II группе – 26,9 % ( $n = 7$ ) и 33,3 % ( $n = 8$ ) соответственно,  $p = 0,004$ ,  $p = 0,028$ . Таким образом, группа детей с ожирением более восприимчива к таким экзогенным факторам, как пищевые привычки и стиль пищевого воспитания родителей, что способствует формированию собственного пищевого поведения и, как следствие, ожирения.

По результатам оценки пищевого поведения детей на основании опросника SEBQ,

представленных в табл. 4, достоверно установлено, что дети с ожирением проявляют больший интерес к еде и используют её в качестве утешения. Так, средний результат шкалы «Реакция на еду» был значительно выше в I группе, чем во II, и составил 2,5 [1,9–3,5] и 1,8 [1,5–2,5] соответственно,  $p = 0,016$ , а шкалы «Эмоциональное переедание» – 2,3 [1,6–3,0] и 1,0 [1,0–2,3],  $p = 0,004$ .

При сравнении результатов опросника SEBQ по половому признаку в зависимости от группы исследования достоверно установлено, что для девочек с ожирением чаще характерны высокие показатели шкал «Реакция на еду», «Эмоциональное переедание» и «Удовольствие от еды», а также низкий показатель шкалы «Ощущение сытости», в отличие от девочек из контрольной группы,  $p = 0,014$ ,  $p = 0,012$ ,  $p = 0,003$  и  $p = 0,007$ . Мальчики с ожирением отличаются высоким показателем шкалы «Эмоциональное недоедание»,  $p = 0,042$ .

Стоит отметить, что при сравнении лабораторных показателей и результатов опросника SEBQ внутри I группы детей 6–11 лет в зависимости от степени тяжести ожирения не выявлено статистически значимых результатов.

При изучении влияния пищевого поведения на клинко-метаболические параметры обследуемых детей установлены статистически значимые прямые корреляционные связи результатов шкалы «Удовольствие от еды» с показателями SDS ИМТ, ОТ, уровнями ТТГ и ГНТ у девочек ( $r_{xy} = 0,566$ ;  $p = 0,004$ ,  $r_{xy} = 0,433$ ;  $p = 0,030$ ,  $r_{xy} = 0,451$ ;  $p = 0,027$  и  $r_{xy} = 0,708$ ;  $p < 0,001$ ) и обратные – с уровнем ТГ у мальчиков ( $r_{xy} = -0,421$ ;  $p = 0,016$ ). Шкала «Ощущение сытости» обратно взаимосвязана с показателем SDS ИМТ и уровнем ГНТ у девочек ( $r_{xy} = -0,592$ ;  $p = 0,002$  и  $r_{xy} = -0,471$ ;  $p = 0,020$ ). Прямые умеренные корреляционные связи установлены между результатами шкалы «Эмоциональное недоедание» и

ОТ и уровнем МК у мальчиков ( $r_{xy} = 0,395$ ;  $p = 0,023$  и  $r_{xy} = 0,458$ ;  $p = 0,008$ ). Результаты корреляционного анализа между клинко-метаболическими параметрами детей младшего школьного возраста и результатами опросника пищевого поведения SEBQ представлены в табл. 5.

Полученные нами ассоциации между маркерами хронических неинфекционных заболеваний, таких как уровень ТГ, МК, ГНТ, и характером пищевого поведения у детей младшего школьного возраста частично сопоставимы с результатами аналогичного португальского исследования 2020 г. S. Warkentin et al. изучили влияние пищевого поведения детей в возрасте 7–10 лет по данным опросника SEBQ на параметры кардиометаболического риска и установили, что шкалы «Реакция на еду» и «Эмоциональное переедание» имеют сильные положительные связи с уровнем ТГ, индексом НОМА и окружностью талии [12].

Взаимосвязь пищевого поведения, ожирения и содержания в сыворотке крови повышенного уровня ТТГ, но находящегося в пределах референсных значений, является дискуссионным вопросом и остаётся малоизученной. Однако существует исследование, подтвердившее схожее наблюдение у детей в возрасте 3–18 лет с избыточной массой тела. Так, V. Lundbäck et al. (2021) установлено, что высокий уровень ТТГ в пределах референсных значений ассоциирован с более высоким показателем SDS ИМТ у детей,  $p < 0,001$ , и уровнем инсулина, общего холестерина, ТГ и индексом НОМА,  $p = 0,004$ ,  $p = 0,001$ ,  $p < 0,001$  и  $p = 0,002$  [16].

Гиперурикемия является фактором риска развития метаболического синдрома и достоверно связана с дислипидемией и инсулинорезистентностью в детском возрасте [17; 18]. Однако на сегодняшний день среди доступных литературных источников отсутствуют материалы о влиянии пищевого

Таблица 4

**Сравнительная характеристика результатов опросника СЕВQ среди детей I и II групп**

Шкалы пищевого поведения		Группа		p
		I группа, n = 64, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	II группа, n = 30, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	
Шкалы «пищевого подхода»	Реакция на еду	2,5 [1,9–3,5]	1,8 [1,5–2,5]	0,016*
	Эмоциональное переедание	2,3 [1,6–3,0]	1,0 [1,0–2,3]	0,004*
	Удовольствие от еды	3,5 [2,8–4,3]	2,8 [2,3–4,0]	0,108
	Желание пить	3,0 [2,0–3,9]	3,0 [2,3–4,3]	0,918
Шкалы «избегания пищи»	Ощущение сытости	3,0 [2,3–3,4]	3,2 [2,8–3,6]	0,078
	Медлительность при приеме пищи	2,3 [1,8–3,1]	2,3 [1,8–2,9]	0,807
	Эмоциональное недоедание	2,7 [2,3–3,4]	2,0 [2,0–3,0]	0,160
	Привередливость в еде	3,2 [2,8–3,7]	2,8 [2,4–3,7]	0,263

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

Таблица 5

**Результаты корреляционного анализа между клинико-метаболическими параметрами детей младшего школьного возраста и результатами опросника пищевого поведения СЕВQ**

Клинико-метаболический параметр	Показатель опросника СЕВQ	Группа детей					
		в целом		в зависимости от пола			
				девочки		мальчики	
		$r_{xy}$	p	$r_{xy}$	p	$r_{xy}$	p
SDS ИМТ	Удовольствие от еды	0,195	0,146	0,566	0,004*	-0,048	0,792
	Ощущение сытости	-0,201	0,134	-0,592	0,002*	-0,048	0,792
ОТ, см	Удовольствие от еды	0,168	0,210	0,443	0,030*	0,084	0,641
	Эмоциональное недоедание	0,164	0,222	-0,055	0,799	0,395	0,023*
ТГ, ммоль/л	Удовольствие от еды	-0,117	0,389	0,367	0,078	-0,421	0,016*
МК, мкмоль/л	Эмоциональное недоедание	0,246	0,068	0,180	0,400	0,458	0,008*
ТТГ, мМе/л	Удовольствие от еды	0,082	0,543	0,451	0,027*	-0,194	0,280
ГНТ, ммоль/л	Удовольствие от еды	0,192	0,153	0,708	< 0,001*	-0,123	0,494
	Ощущение сытости	-0,162	0,228	-0,471	0,020*	-0,044	0,810

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

поведения детей дошкольного и младшего школьного возрастов на тиреоидный и пуриновый обмены. Полученные нами результаты дополняют имеющиеся научные знания в диаде патогенеза «детское ожирение –

пищевые привычки» и требуют дальнейшего изучения.

Таким образом, проведенный анализ показал, что лабораторные маркеры атеросклероза, нарушений углеводного обмена,

метаболического синдрома и тиреоидного статуса непосредственно связаны с характером пищевого поведения у детей и детерминированы по полу. Развитие метаболических нарушений у детей младшего школьного возраста возможно предотвратить посредством индивидуальной модификации пищевых привычек с целью профилактики и терапии детского ожирения и ассоциированных с ним состояний.

### Выводы

Полученные результаты позволяют расширить наше представление о возможных причинах развития метаболических нарушений и ожирения у детей.

Определение характера пищевого поведения в детской практике показало эффективность корреляции с метаболическими параметрами. Нарушения пищевых пристрастий первичны в каскаде развития клиничко-метаболических отклонений, что подчеркивает важность включения в программу диагностики детского ожирения психологических методик наравне с клиничко-лабораторными исследованиями. Также результаты оценки пищевого поведения в детском возрасте позволяют дополнить имеющиеся принципы профилактики и консервативной терапии ожирения посредством разработки индивидуальных психологических программ с включением целенаправленной коррекции выявленных пищевых предпочтений.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Трунина И.И., Буланова Н.А., Щелькалина С.П., Иванов Г.Г., Старунова О.А. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у детей и подростков по данным центров

здоровья. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2021; 66 (2): 69–77 / *Trunina I.I., Bulanova N.A., Shchelykalina S.P., Ivanov G.G., Starunova O.A.* Prevalence of risk factors for developing cardiovascular diseases in children and adolescents according to health centers. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2021; 66 (2): 69–77 (in Russian).

2. Суплотова Л.А., Сметанина С.А., Макарова О.Б., Реброва О.Ю., Судницкина А.С. Динамика частоты избыточной массы тела и ожирения у детей младшего школьного возраста в Тюменском регионе. Ожирение и метаболизм 2019; 16 (1): 34–38. DOI: 10.14341/omet9692 / *Suplotova L.A., Smetanina S.A., Makarova O.B., Rebrova O.Y., Sudnicina A.S.* Dynamics of frequency of overweight and obesity children of young school age in the Tyumen region. *Obesity and metabolism* 2019; 16 (1): 34–38. DOI: 10.14341/omet9692 (in Russian).

3. Schwartz M.B., Publ R. Childhood obesity: a societal problem to solve. *Obes Rev.* 2003; 4 (1): 57–71. DOI: 10.1046/j.1467-789x.2003.00093.x.

4. Eriksson J.G., Kajantie E., Lampl M., Osmond C. Trajectories of body mass index amongst children who develop type 2 diabetes as adults. *J Intern Med.* 2015; 278 (2): 219–226. DOI: 10.1111/joim.12354.

5. Laitinen T.T., Pabkalla K., Magnussen C.G., Viikari J.S., Oikonen M., Taittonen L., Mikkilä V., Jokinen E., Hutri-Kähönen N., Laitinen T., Kähönen M., Lehtimäki T., Raitakari O.T., Juonala M. Ideal cardiovascular health in childhood and cardiometabolic outcomes in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation* 2012; 125 (16): 1971–1978. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.073585.

6. Joshi S.M., Katre P.A., Kumaran K., Joglekar C., Osmond C., Bhat D.S., Lubree H., Pandit A., Yajnik C.S., Fall C.H. Tracking of cardiovascular risk factors from childhood to young adulthood – the Pune Children's Study.

Int J Cardiol. 2014; 175 (1): 176–178. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.04.105.

7. Jubola J., Magnussen C.G., Viikari J.S., Kähönen M., Hutri-Kähönen N., Jula A., Lehtimäki T., Åkerblom H.K., Pietikäinen M., Laitinen T., Jokinen E., Taittonen L., Raitakari O.T., Juonala M. Tracking of serum lipid levels, blood pressure, and body mass index from childhood to adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *J Pediatr.* 2011; 159 (4): 584–590. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.03.021.

8. Lloyd-Jones D.M., Hong Y., Labarthe D., Mozaffarian D., Appel L.J., Van Horn L., Greenlund K., Daniels S., Nichol G., Tomaselli G.F., Arnett D.K., Fonarow G.C., Ho P.M., Lauer M.S., Masoudi F.A., Robertson R.M., Roger V., Schwamm L.H., Sorlie P., Yancy C.W., Rosamond W.D.; American Heart Association Strategic Planning Task Force and Statistics Committee. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation* 2010; 121 (4): 586–613. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192703.

9. Wardle J., Guthrie C.A., Sanderson S., Rapoport L. Development of the Children's Eating Behaviour Questionnaire. *J Child Psychol Psychiatry* 2001; 42 (7): 963–970. DOI: 10.1111/1469-7610.00792.

10. Albuquerque G., Severo M., Oliveira A. Early Life Characteristics Associated with Appetite-Related Eating Behaviors in 7-Year-Old Children. *J Pediatr.* 2017; 180: 38–46. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.09.011.

11. Van Horn L., Carson J.A., Appel L.J., Burke L.E., Economos C., Karmally W., Lancaster K., Lichtenstein A.H., Johnson R.K., Thomas R.J., Vos M., Wylie-Rosett J., Kris-Etherton P. Recommended Dietary Pattern to Achieve Adherence to the American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) Guidelines: A Scientific Statement From the American Heart Association.

*Circulation* 2016; 134 (22): 505–529. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000462.

12. Warkentin S., Santos A.C., Oliveira A. Associations of appetitive behaviors in 7-year-old children with their cardiometabolic health at 10 years of age. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020; 30 (5): 810–821. DOI: 10.1016/j.numecd.2020.01.007.

13. Петеркова В.А., Нагаева Е.В., Шуряева Т.Ю. Оценка физического развития детей и подростков. М.: Российская ассоциация эндокринологов 2017; 98 / Peterkova V.A., Nagaeva E.V., Shiryayeva T.Yu. Assessment of physical development of children and adolescents. Moscow: Russian Association of Endocrinologists 2017; 98 (in Russian).

14. Дедов И.И., Петеркова В.А. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. М.: Практика 2014; 163–183 / Dedov I.I., Peterkova V.A. Federal clinical guidelines (protocols) for the management of children with endocrine diseases. Moscow: Praktika 2014; 163–183 (in Russian).

15. Grammer A.C., Balantekin K.N., Barch D.M., Markson L., Wilfley D.E. Parent-Child influences on child eating self-regulation and weight in early childhood: A systematic review. *Appetite.* 2022; 168: 1 05733. DOI: 10.1016/j.appet.2021.105733.

16. Lundbäck V., Ekblom K., Hagman E., Dahlman I., Marcus C. Thyroid-Stimulating Hormone, Degree of Obesity, and Metabolic Risk Markers in a Cohort of Swedish Children with Obesity. *Horm Res Paediatr.* 2017; 88 (2): 140–146. DOI: 10.1159/000475993.

17. Thomazini F., de Carvalho B., de Araujo P., Franco M. High uric acid levels in overweight and obese children and their relationship with cardiometabolic risk factors: what is missing in this puzzle? *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2021; 34 (11): 1435–1441. DOI: 10.1515/jpem-2021-0211

18. Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д. Метаболический синдром детей и подрост-

ков. М.: Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области 2022; 52 / *Kondratyeva E.I., Odinaeva N.D.* Metabolic syndrome of children and adolescents. Moscow: Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region Assessment of physical development of children and adolescents 2022; 52 (in Russian).

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов** равноценен.

Поступила: 30.03.2024

Одобрена: 22.04.2024

Принята к публикации: 12.07.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Сургутская, А.Ю. Влияние характера пищевого поведения на риск развития ожирения и его осложнений у детей младшего школьного возраста / А.Ю. Сургутская, С.А. Сметанина // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 4. – С. 42–52. DOI: 10.17816/pmj41442-52

Please cite this article in English as: Surgutskaya A.Yu., Smetanina S.A. Influence of the consumatory behavior onto the risk of obesity and its complications in primary school children. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 4, pp. 42-52. DOI: 10.17816/pmj41442-52

Научная статья

УДК [616. 316 - 008. 8 + 616. 716. 4 - 001. 5]: 57. 083. 3

DOI: 10.17816/pmj41453-63

## ПРОФИЛЬ ЦИТОКИНОВ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМАХ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ И НАЛИЧИИ В ПОЛОСТИ РТА ПАЦИЕНТОВ ТРЕТЬИХ МОЛЯРОВ

*И.О. Походенько-Чудакова\*, Али Тергам Абдуламир Али*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь*

## CYTOKINE PROFILE OF ORAL FLUID IN CASE OF TRAUMATIC FRACTURES OF THE LOWER JAW AND THE PRESENCE OF THIRD MOLARS IN PATIENTS' ORAL CAVITY

*I.O. Pohodenko-Chudakova\*, Ali Thergam Abdulameer Ali*

*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

**Цель.** Проанализировать уровень содержания цитокинов ротовой жидкости пациентов с травматическими переломами нижней челюсти при наличии третьих моляров, установить влияние последних на гомеостаз полости рта, определить наиболее информативные показатели.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 82 человека в возрасте 18–60 лет, которых разделили на три группы. Группа 1 – 43 пациента с переломом нижней челюсти, имеющие более двух третьих моляров. Группа 2 – 18 пациентов с переломом нижней челюсти без третьих моляров. Группа 3 – 21 человек без перелома нижней челюсти, которые имели более двух третьих моляров. Группа 4 (контрольная) – данные соматически и стоматологически здоровых лиц, заимствованные из специальной литературы. Уровни IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  в ротовой жидкости определяли с помощью стандартных наборов иммуноферментного анализа. Данные обрабатывали статистически.

**Результаты.** Сопоставление показателей групп 1 и 3 выявило достоверное повышение уровня IL-6  $z = 4,15$  ( $H = 20,43$ ;  $p = 0,0001$ ) и уровня IL-8  $z = 3,08$  ( $H = 12,29$ ;  $p = 0,0064$ ) у пациентов с переломом челюсти. Было определено достоверное повышение уровня IL-8 у лиц группы 2 при сравнении с группой 3 –  $z = 2,74$  ( $H = 12,29$ ;  $p = 0,0064$ ).

Сравнение групп 1 и 4 по уровню TNF- $\alpha$  демонстрировало тенденцию к значимому различию  $z = 1,60$  ( $H = 4,65$ ;  $p = 0,19$ ), а данные группы 2 в сопоставлении с группой 4 были достоверно выше –  $z = 1,97$

© Походенько-Чудакова И.О., Али Тергам Абдуламир Али, 2024

тел. +375296440720

e-mail: ip-c@yandex.ru

[Походенько-Чудакова И.О. (\*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой хирургической стоматологии, ORCID: 0000-0002-0353-0125; Али Тергам Абдуламир Али – аспирант кафедры хирургической стоматологии, ORCID: 0000-0003-4142-5817].

© Pohodenko-Chudakova I.O., Ali Thergam Abdulameer Ali, 2024

tel. +375296440720

e-mail: ip-c@yandex.ru

[Pohodenko-Chudakova I.O. (\*contact person) – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Dental Surgery, ORCID: 0000-0002-0353-0125; Ali Thergam Abdulameer Ali – Postgraduate Student of the Department of Dental Surgery, ORCID: 0000-0003-4142-5817].

( $H = 4,65$ ;  $p = 0,19$ ). Сравнение результатов групп 3 и 4 между собой выявило значимое различие –  $z = 1,75$  ( $H = 4,65$ ;  $p = 0,19$ ).

**Выводы.** Профиль уровня цитокинов в ротовой жидкости свидетельствует, что присутствие в полости рта третьих моляров при переломах нижней челюсти отрицательно влияет на гомеостаз полости рта, что является основанием для расширения показаний к их удалению с целью профилактики инфекционно-воспалительных осложнений.

**Ключевые слова.** Интерлейкин-1 $\beta$ , интерлейкин-6, интерлейкин-8, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , травматический перелом, нижняя челюсть, третий мolar, ротовая жидкость.

**Objective.** To analyze the level of cytokines in the oral fluid of patients with traumatic fractures of the mandible in the presence of third molars, to establish the influence of the latter on the oral cavity homeostasis, to determine the most informative indicators.

**Materials and methods.** 82 people aged 18–60 years took part in the study, they were divided into 3 groups. Group 1 contained 43 patients with mandibular fracture and having more than two third molars. Group 2 consisted of 18 patients with mandibular fracture, without third molars. Group 3 included 21 people without a fracture of the mandible, who had more than two-thirds of the molars. Group 4 (control) contained the data of somatically and dentally healthy individuals, borrowed from special literature. The levels of IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, and TNF- $\alpha$  in OF were determined using standard enzyme immunoassay kits. The data were processed statistically.

**Results.** A comparison of the indicators of groups 1 and 3 revealed a significant increase in the level of IL-6  $z = 4,15$  ( $H = 20,43$ ;  $p = 0,0001$ ) and the level of IL-8  $z = 3,08$  ( $H = 12,29$ ;  $p = 0,0064$ ) in patients with a jaw fracture. A considerable increase in IL-8 levels was determined in the individuals from group 2 compared with group 3 –  $z = 2,74$  ( $H = 12,29$ ;  $p = 0,0064$ ).

The comparison of groups 1 and 4 in terms of TNF- $\alpha$  showed a tendency to a significant difference of  $z = 1,60$  ( $H = 4,65$ ;  $p = 0,19$ ), and the data of group 2 in comparison with group 4 were significantly higher than  $z = 1,97$  ( $H = 4,65$ ;  $p = 0,19$ ). Comparing the results of groups 3 and 4 with each other we revealed a considerable difference of  $z = 1,75$  ( $H = 4,65$ ;  $p = 0,19$ ).

**Conclusion.** The profile of cytokines level in the OF indicates that the presence of third molars in the oral cavity in mandibular fractures affects the homeostasis of the oral cavity negatively, which is the reason for expanding the indications for their removal in order to prevent infectious and inflammatory complications.

**Keywords.** Interleukin-1 $\beta$ ; interleukin-6; interleukin-8; tumor necrosis factor- $\alpha$ ; traumatic fracture; mandible; third molar; oral fluid.

## ВВЕДЕНИЕ

Постоянный научно-технический прогресс неизменно приводит к росту травматизма, а следовательно, увеличивается число травматических повреждение костей лицевого черепа, в том числе нижней челюсти. Разработке методов лечения и медицинской реабилитации травматических переломов челюстей уделяется достаточно много внимания челюстно-лицевыми хирургами, стоматологами-хирургами, стоматологами-ортопедами [1]. Однако, несмотря на постоянное совершенствование известных методов, разработку и внедрение новых методов, на-

правленных на повышение эффективности специализированной медицинской помощи контингенту лиц с указанными поражениями, частота осложнений остается на высоком уровне и варьируется в пределах 10–41 % [2; 3]. Это указывает на недостаточную эффективность существующих подходов к лечению данной патологии и медицинской профилактики ее осложнений на современном этапе, а следовательно, на то, что существует ряд неучтенных факторов, способных оказывать определенное негативное влияние как на гомеостаз полости рта, так на челюстно-лицевую область и организм пациента в целом.

Известно, что с учетом эпидемиологической ситуации в мире одним из приоритетных научных направлений является разработка методов неинвазивной диагностики, прогнозирования развития и течения заболеваний, в том числе и хирургической патологии челюстно-лицевой области и шеи. Одно из наиболее перспективных направлений научных исследований на текущий момент – диагностика и прогнозирование с использованием жидкостных сред организма, получаемых неинвазивно. С этой позиции все больше специалистов обращают внимание на ротовую жидкость (РЖ). Данный выбор обусловлен тем, что ее информативность как при соматической, так и при стоматологической патологии неоднократно доказана, а ее забор не требует инвазивных манипуляций и может быть осуществлен необходимое число раз [4].

В специальной литературе, представленной источниками периодической печати и электронными ресурсами, присутствует значимое число публикаций, посвященных исследованию уровня содержания цитокинов в биологических средах организма человека при соматических заболеваниях, а также при хирургической патологии челюстно-лицевой области и шеи [5; 6], и только некоторые из них содержат информацию об уровне цитокинов при травматических переломах нижней челюсти [7].

Цитокины представляют собой биологически активные вещества, которые являются продуктами большого числа клеточных популяций различных тканей и органов, вырабатываемые ими в течение всего периода жизни в ответ на любое внешнее воздействие, в том числе патогенное. Они влияют на пролиферацию, дифференциацию, функциональную активность клеток-мишеней. Выявлено несколько вариантов их биологической активности, зависящих от участия в процессе различных внутриклеточных систем, передающих сигналы от рецепторов и способствующих этому. Как правило, осуществление такой передачи сигнала обусловлено особенностями конкретных клеток-мишеней [8].

Во-первых, цитокины реализуют иммунный ответ местного уровня, развивающийся как типичная воспалительная реакция со всеми соответствующими признаками (отек, гиперемия, боль, повышение температуры, нарушение функции). Воспаление развивается в ответ на проникновение в ткани макроорганизма инфекционного агента путем инвазии (при повреждении, операции, травме и т. д.) с обязательным участием провоспалительных цитокинов, к которым следует относить интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли (TNF), хемокинины [9].

Во-вторых, интерлейкин-8 (IL-8) – это гликопротеид (хемокин). Его основная функция – обеспечение миграции в зону воспаления клеток различных типов (лейкоцитов, моноцитов, эозинофилов, лимфоцитов и т. д.). Одна из основных его характеристик – возможность оказывать влияние на эндотелий сосудов, способствуя активации адгезии нейтрофилов к поверхности последнего. Также IL-8 индуцирует хемотаксис гранулоцитов, моноцитов, лимфоцитов в инфекционно-воспалительном очаге. Он активизирует действие нейтрофилов, а именно их дегрануляцию. Кроме того, указанный гликопротеид способствует более активной выработке мононуклеарными клетками провоспалительных цитокинов [10].

Фактор некроза опухоли (TNF) представляет собой провоспалительный цитокин, который продуцируется макрофагами и моноцитами. Он обладает большим числом функций и способен влиять на липидный обмен, резистентность к инсулину, коагуляцию, корреспондировать функции эндотелия [11]. TNF способен активизировать выра-

ботку интерлейкинов (IL-1, IL-6, IL-8); интерферона-гамма, а также активировать лейкоциты. Он является одним из факторов, обеспечивающих резистентность по отношению к воздействию внутриклеточных паразитов и вирусов. Избыточная продукция и повышение уровня содержания TNF могут привести к расстройству гемодинамики, цитотоксическому воздействию на клетки организма, что имеет место при различных патологических процессах [12; 13].

В периодических изданиях и специальной литературе есть результаты исследования показателей РЖ у пациентов с травматическими переломами челюстей [14], в том числе данные анализа иммунологических показателей, включая уровень содержания цитокинов [2].

Однако при детальном анализе данных специальной литературы не было выявлено фактов, полученных на основе принципов доказательной медицины и подтверждающих влияние третьих моляров у лиц с травматическими переломами нижней челюсти на профиль цитокинов РЖ и на гомеостаз полости рта.

Все аргументы, перечисленные выше, во-первых, обуславливают актуальность представленной работы, во-вторых, доказывают необходимость выполнения целенаправленного исследования профиля цитокинов РЖ у лиц с травматическими переломами нижней челюсти при наличии у них третьих моляров и определения влияния последних на гомеостаз полости рта и организма в целом.

*Цель исследования* – проанализировать уровень содержания цитокинов ротовой жидкости пациентов с травматическими переломами нижней челюсти при наличии третьих моляров, установить влияние последних на гомеостаз полости рта, определить наиболее информативные показатели.

## МЕТОДЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено с соблюдением основных принципов биоэтики, после официального положительного заключения комиссии по биоэтике учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

В работе принимали участие 82 человека. Их возраст находился в пределах 18–60 лет. Из них 57 (70 %) – мужчины и 25 (30 %) – женщины. Каждый участник собственноручно подписал информированное согласие на участие в данном исследовании.

Критерии включения в исследование: возраст участников 18 лет и старше; отсутствие травм, соматической патологии (исключением является травматический перелом челюсти, по поводу которого они проходят лечение). Критерии исключения: возраст меньше 18 лет и старше 60 лет; травмы (кроме травматического перелома челюсти, по поводу которого они проходят лечение), соматические заболевания; аллергические реакции; наличие инфекционно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области; заболевания слизистой оболочки полости рта; наличие в полости рта пломб из амальгамы, дентальных имплантатов, зубных протезов. Распределение указанных объектов исследования в выделенных группах представлено в табл. 1.

Диагноз – травматический перелом нижней челюсти – был поставлен на основании клинической картины и подтвержден при помощи лучевых методов исследования [17].

Частота констатации локализации линии перелома у лиц с травматическими повреждениями нижней челюсти (группы пациентов 1 и 2) была распределена следующим образом: в области клыка – 17 (27,9 %); в области тела челюсти – 23 (37,7 %); в области угла челюсти – 21 (34,4 %).

Т а б л и ц а 1

**Распределение обследованных лиц в выделенных группах**

Выделенные группы пациентов	Характеристика выделенных групп пациентов	Абсолютное число пациентов в выделенных группах	Доля пациентов в каждой группе относительно общего числа обследованных лиц, %
Группа 1	Пациенты с переломом нижней челюсти и имеющие в полости рта более двух третьих моляров	43	52
Группа 2	Пациенты с переломом нижней челюсти, у которых в полости рта отсутствуют третьи моляры	18	22
Группа 3	Пациенты без перелома нижней челюсти и имеющие в полости рта более двух третьих моляров	21	26
Группа 4 (контрольная)	Соматически и стоматологически здоровые лица (данные уровня содержания цитокинов ротовой жидкости заимствованы из источников специальной литературы [15; 16])	–	–

Перечисленные группы пациентов были сопоставимыми по полу ( $\chi^2 = 209,48$ ;  $p = 0,00$ ), возрасту ( $\chi^2 = 17,53$ ;  $p = 0,001$ ), соматическому и стоматологическому статусу. Все привлеченные к исследованию лица проходили клинико-лабораторное обследование [18]. Полный перечень использованных в представленной работе методов исследования приведен в табл. 2.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

У обследованных пациентов был определен высокий УИК. Гигиенический индекс О-NIS составлял  $2,4 \pm 0,2$ , что свидетельствовало о неудовлетворительном результате. Данные КПИ были  $3,4 \pm 0,1$  и указывали на среднюю степень тяжести поражения периодонта. Приведенные данные стоматологического обследования согласуются с информацией, присутствующей в работах Т.Э. Зоирова, Д.Т. Бобамуратовой, А.Т. Элназарова (2019) и И.Д. Ушницкого и соавт. (2015) [19; 20], и дают основание заключить, что сравниваемые в исследовании группы не имеют значимых различий по полу, возрасту, сома-

тическому и стоматологическому статусу, а следовательно, являются сопоставимыми.

Уровень содержания IL-1 $\beta$  в РЖ группы 1 составил 14,15 (9,85–23,30) пг/мл.

Показатель IL-6 был 16,95 (7,05–85,00) пг/мл. Уровень содержания IL-8 в исследуемой биологической среде – 1705,0 (690,0–1965,0) пг/мл. Показатель TNF- $\alpha$  ротовой жидкости равнялся 7,5 (5,8–9,2) пг/мл.

В то же время уровни содержания цитокинов естественной биологической среды полости рта лиц группы 2 были: IL-1 $\beta$  – 12,10 (9,30–17,60) пг/мл, IL-6 – 9,70 (5,60–250,00) пг/мл, IL-8 – 1930,0 (1440,0–1960,0) пг/мл, TNF- $\alpha$  – 8,7 (7,5–9,8) пг/мл.

Показатели исследуемых цитокинов РЖ пациентов группы 3 составляли: IL-1 $\beta$  – 19,00 (10,25–30,90) пг/мл, IL-6 – 5,30 (4,40–7,10) пг/мл, IL-8 – 341,0 (150,0–1450,0) пг/мл, TNF- $\alpha$  – 8,1 (6,4–10,4) пг/мл.

При этом результаты уровня содержания цитокинов РЖ группы 4 (контроля) составляли: IL-1 $\beta$  – 0,00 (0,00–1,30) пг/мл, IL-6 – 0,00 (0,00–0,70) пг/мл, IL-8 – 386,2 (287,8–538,9) пг/мл и TNF- $\alpha$  – 0,0 (0,0–0,0) пг/мл [15; 16].

**Использованные в работе методы исследования и их характеристика**

Примененные в работе методы исследования	Характеристика использованных методов исследования
Клинические методы исследования	
Сбор жалоб; анамнез жизни; анамнез заболевания; внешний осмотр	Традиционные алгоритмы сбора данных
Осмотр полости рта	Определение индекса кариеса, пломб, удаленных зубов (КПУ), вычисление уровня интенсивности кариеса (УИК); определение гигиенического индекса О-НIS; комплексного периодонтального индекса (КПИ) по П.А. Леусу (1988)
Лабораторные методы исследования	
Определение уровней содержания IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ в ротовой жидкости	Ротовую жидкость для анализа уровня цитокинов собирали у обследуемых лиц в период с 8.00 до 11.00 (для исключения влияния на результат циркадных биологических ритмов субъектов), натощак, в стерильные пробирки, не ранее, чем через 30 мин после чистки зубов. Пробы маркировали и сохраняли до обработки в морозильной камере для биологических сред при температуре равной – 70 °С. После размораживания пробы при помощи центрифугирования разделяли на надосадочную и осадочную фракции. В исследование брали надосадочную фракцию. Определение уровней содержания цитокинов в ротовой жидкости выполняли при помощи стандартных наборов для иммуноферментного анализа в соответствии с рекомендациями специальной литературы [18], полученный результат выражали в пг/мл
Статистические методы исследования	
Полученные данные обрабатывали статистически с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0	С учетом того, что имело место распределение признака, отличное от нормального, применяли непараметрическую статистическую обработку. Для этого вычисляли медиану ( <i>Me</i> ), нижний ( <i>LQ</i> ), верхний ( <i>UQ</i> ) квартили. Значимость показателей сопоставляемых групп пациентов устанавливали по критерию Краскела – Уоллиса ( <i>H</i> ). Анализ качественных данных осуществляли по критерию $\chi^2$ Пирсона. Результат считали значимым при $p < 0,05$

Сравнительная оценка результатов уровня содержания анализируемых цитокинов РЖ пациентов групп 1 и 2 не выявила статистически значимых различий. При сопоставлении показателей групп 1 и 3 по критерию для множественных сравнений Краскела – Уоллиса были выявлены достоверные повышение уровня содержания в исследуемой среде IL-6 –  $z = 4,15$  ( $H = 20,43$ ;  $p = 0,0001$ ) и IL-8 –  $z = 3,08$  ( $H = 12,29$ ;  $p = 0,0064$ ) у лиц с переломами нижней челюсти (рис. 1, 2).

Исследование обнаружило рост показателя IL-8 группы 2 при сопоставлении с данными группы 3 по критерию Краскела – Уоллиса –  $z = 2,74$  ( $H = 12,29$ ;  $p = 0,0064$ ). Повышение уровня содержания в ротовой жидкости IL-6 и IL-8, по мнению В.А. Проходной, Т.В. Гайворонской (2015), может способствовать развитию и активации течения воспалительно-деструктивных процессов [21], к которым относится и остеомиелит. Также специалистами было высказано мнение, что повышение уровня содержания IL-8 в РЖ

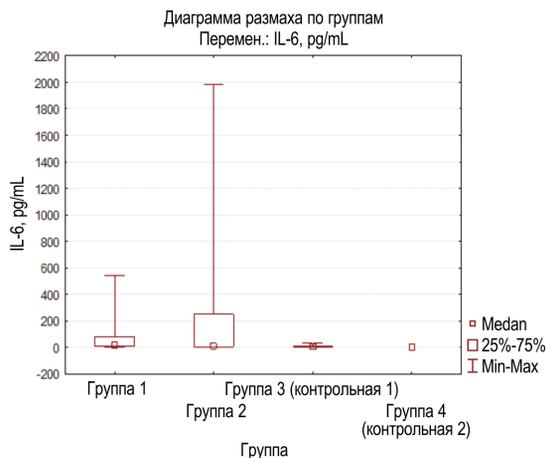


Рис. 1. Бокс-график сравнительного сопоставления уровня содержания IL-6 в исследуемой биологической жидкости обследуемых лиц

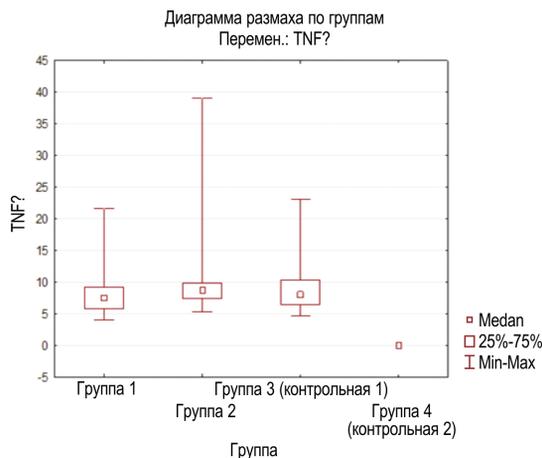


Рис. 3. Бокс-график сравнительного сопоставления уровня содержания TNF- $\alpha$  в исследуемой биологической жидкости обследуемых лиц

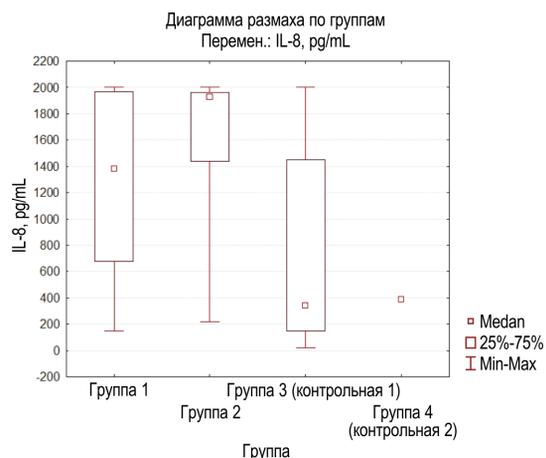


Рис. 2. Бокс-график сравнительного сопоставления уровня содержания IL-8 в исследуемой биологической жидкости обследуемых лиц

свидетельствует об активации локального иммунитета в зоне костной раны и указывает на распространенность инфекционно-воспалительного процесса [2; 15].

Сравнительная оценка результатов групп 1 и 4 по уровню содержания TNF- $\alpha$  в РЖ на основании критерия Краскела – Уоллиса выявила тенденцию к достоверному

различию –  $z = 1,60$  ( $H = 4,65$ ;  $p = 0,19$ ), а сопоставление данных групп 2 и 4 обнаружило достоверно более высокий результат у пациентов с травматическим переломом нижней челюсти по указанному критерию –  $z = 1,97$  ( $H = 4,65$ ;  $p = 0,19$ ). При сравнении результатов групп 3 и 4 по критерию Краскела – Уоллиса имело место значимое различие –  $z = 1,75$  ( $H = 4,65$ ;  $p = 0,19$ ). Сравнительную оценку уровня содержания TNF- $\alpha$  в ротовой жидкости обследованных групп отражает бокс-диаграмма на рис. 3.

В то же время в процессе анализа специальной литературы по обсуждаемому вопросу был обнаружен ряд исследований, свидетельствующих, что рост уровня содержания TNF- $\alpha$  в жидкостных средах организма пациента с травматическим переломом кости может выступать в роли маркера развития воспалительно-деструктивных осложнений [22; 23].

Изложенное дает основание рассматривать иммунологические показатели IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  в качестве дополнительных диагностических и прогностических тестов при переломах нижней челюсти. Причем резуль-

таты уровня содержания IL-8 и TNF- $\alpha$  объективно отражают влияние на гомеостаз полости рта присутствие в последней третьих моляров, в том числе и при переломах нижней челюсти.

### Выводы

Повышение уровня содержания цитокинов IL-8 и TNF- $\alpha$  ротовой жидкости свидетельствует, что присутствие в полости рта третьих моляров при переломах нижней челюсти отрицательно влияет на гомеостаз полости рта, что является основанием для расширения показаний к их удалению у пациентов группы 1 при проведении первичной хирургической обработки раны с целью профилактики инфекционно-воспалительных осложнений, а также превентивно – у лиц, связанных с травмоопасными видами деятельности, которые потенциально могут относиться к группе 3. С учетом того, что повышение уровня содержания цитокинов в ротовой жидкости у лиц с травматическими переломами челюсти может расцениваться как маркер развития воспалительно-деструктивных осложнений, у пациентов данной категории, даже при отсутствии в полости рта третьих моляров (группа 2), необходимо решать вопрос необходимости и объеме коррекции лечебных мероприятий (проведении вторичной хирургической обработки и/или изменении средств и режима антибактериальной терапии).

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. *Juncar M., Tent P.A., Juncar R.I., Harangus A., Mircea R.* An epidemiological analysis of maxillofacial fractures: a 10-year cross-sectional cohort retrospective study of 1007 patients. *BMC Oral Health* 2021; 21: 128. DOI: 10.1186/s12903-021-01503-5.
2. *Юань И., Трофимов И.Г., Аветикян В.Г.* Сравнительный анализ активности лизоцима и уровня активности цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-8) в ротовой жидкости пациентов с переломами нижней челюсти при разных способах иммобилизации. Ученые записки СПбГМУ им. академ. И.П. Павлова 2010; 17 (3): 63–65 / *Yuan Yi, Trofimov I.G., Avetikyan V.G.* Comparative analysis of lysozyme activation and of cytokine factors (IL-4, IL-8) level in the saliva of patients with mandibular fractures under different methods of mobilization. *The Sci. Notes of the Pavlov University* 2010; 17 (3): 63–65 (in Russian).
3. *Panesar K., Susarla S.M.* Mandibular fractures: diagnosis and management. *Semin. Plast. Surg.* 2021; 35 (4): 238–249. DOI: 10.1055/s-0041-1735818.
4. *Митронин А.В., Хворостенко О.А., Останина Д.А., Митронин Ю.А.* Биомаркеры слюны и протеомика: диагностические и клинические возможности будущего. *Эндодонтия Today* 2021; 19 (3): 171–174. DOI: 10.36377/1683-2981-2021-19-3-171-174 / *Mitronin A.V., Khvorostenko O.A., Ostanina D.A., Mitronin Yu.A.* Salivary biomarkers and proteomics: future diagnostic and clinical utilities. *Endodontics Today* 2021; 19 (3): 171–174. DOI: 10.36377/1683-2981-2021-19-3-171-174 (in Russian).
5. *Симбирцев А.С., Тололян А.А.* Цитокины в лабораторной диагностике. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение 2015; 11 (2): 82–98 / *Simbircev A.S., Tololjan A.A.* Cytokines in laboratory diagnostics. *Infectious diseases. News. Opinions. Training* 2015; 11 (2): 82–98 (in Russian).
6. *Ахмадалиев Н., Сувонов К., Халманов Б.* Цитокиновый профиль ротовой жидкости у больных с флегмонами челюстно-лицевой области. Актуальные вопросы хирургической стоматологии и дентальной имплантологии 2023; 1 (1): 22–23 / *Abmadaliev N., Suvonov K.,*

Halmanov B. Cytokine profile of oral fluid in patients with maxillofacial phlegmon. *Topical Issues of Surgical Dentistry and Dental Implantology* 2023; 1 (1): 22–23 (in Russian).

7. Паскова Е.В., Маркелова Е.В., Шахгельдян К.И., Гельцер Б.И., Кругер А.Б. Роль цитокин-опосредованных механизмов в развитии посттравматического остеомиелита нижней челюсти. *Медицинская иммунология* 2019; 21 (5): 953–958. DOI: 10.15789/1563-0625-2019-5-953-958 / Paskova E.V., Markelova E.V., Shakhgeldyan K.I., Geltser B.I., Kriger A.B. Role of cytokine-mediated mechanisms in development of post-traumatic mandibular osteomyelitis. *Medical Immunology* 2019; 21 (5): 953–958. DOI: 10.15789/1563-0625-2019-5-953-958 (in Russian).

8. Megha K.B., Joseph X., Akbil V., Maban P.V. Cascade of immune mechanism and consequences of inflammatory disorders. *Phytomedicine* 2021; 91: 153712. DOI: 10.1016/j.phymed.2021.153712.

9. Попова Е.В., Тарасов М.Н., Чагина Е.А., Толмачев В.Е. Анализ цитокинового статуса при травматических повреждениях нижней челюсти и их осложнениях. *Цитокины и воспаление* 2017; 16 (3): 55–57 / Popova E.V., Tarasov M.N., Chagina E.A., Tolmachev V.E. Analysis of cytokine status in traumatic injuries of the mandible and their complications. *Cytokines and Inflammation* 2017; 16 (3): 55–57 (in Russian).

10. Меняйло М.Е., Малащенко В.В., Шмаров В.А., Газатова Н.Д., Мелащенко О.Б., Гончаров А.Г., Селедцова Г.В., Селедцов В.И. Роль интерлейкина-8 в непосредственной регуляции функциональной активности Т-лимфоцитов. *Медицинская иммунология* 2017; 19 (5): 529–536. DOI: 10.15789/1563-0625-2017-5-529-536 / Menaiilo M.E., Malashchenko V.V., Shmarov V.A., Gasatova N.D., Malashchenko O.B., Goncharov A.G., Seledtsova G.V., Seledtsov V.I. A role for interleukin 8 in direct regulation of T cell functional activity. *Medical Immunology*

2017; 19 (5): 529–536. DOI: 10.15789/1563-0625-2017-5-529-536 (in Russian).

11. Сбойчakov В.В. Тumor некротический фактор. СПб.: СпецЛит 2017; 608 / Sbojchakov V.V. Tumor necrotic factor. St. Petersburg: SpetsLit 2017; 608 (in Russian).

12. Тополянская С.В. Фактор некроза опухоли-альфа и возраст-ассоциированная патология. *Архив внутренней медицины* 2020; 10 (6): 414–421. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-414-421 / Topolyanskaya S.V. Tumor necrosis factor-alpha and age-related pathologies. *The Russian Archives of Internal Medicine* 2020; 10 (6): 414–421. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-414-421 (in Russian).

13. Rolski F., Blyszczuk P. Complexity of TNF- $\alpha$  signaling in heart disease. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (10): 3267. DOI: 10.3390/jcm9103267.

14. Базарный В.В., Мандра Ю.В., Копенкин М.А., Абдулкеримов Т.Х., Максимова А.Ю., Полушина Л.Г. Нарушение баланса ангиогенных и нейрогенных полипептидов ротовой жидкости при переломах верхней челюсти. *Уральский мед. журн.* 2023; 22 (1): 57–62. DOI: 10.52420/2071-5943-2023-22-1-57-62 / Bazarnyi V.V., Mandra Yu.V., Kopenkin M.A., Abdulkherimov T.Kh., Maximova A.Yu., Polushina L.G. Impairment of the balance of angiogenic and neurogenic polypeptides of the oral fluid in fractures of the maxilla. *Ural Medical Journal* 2023; 22 (1): 57–62. DOI: 10.52420/2071-5943-2023-22-1-57-62 (in Russian).

15. Бережная Е.С., Латюшина Л.С. Влияние локальной иммунотерапии рекомбинированным ИЛ-1 $\beta$  на мукозальный иммунитет полости рта у пациентов с осложненными переломами нижней челюсти. *Современные проблемы науки и образования* 2015; 6 / Berezhnaja E.S., Latjushina L.S. Effect of local immunotherapy with recombined IL-1B on mucosal immunity of the oral cavity in patients with complicated fractures of the mandible. *Modern Pproblems of Sci. and Edu.* 2015; 6 (in Russian).

16. Майлян Э.А., Чайковская И.В., Соболева А.А., Лесниченко Д.А., Костецкая Н.И. Уровни отдельных цитокинов в сыворотке крови и ротовой жидкости у женщин в постменопаузе, имеющих хронический генерализованный пародонтит и остеопороз. Актуальные проблемы медицины 2021; 44 (1): 79–91. DOI: 10.18413/2687-0940-2021-44-1-79-91 / *Maylyan E.A., Chaykovskaya I.V., Soboleva A.A., Lesnichenko D.A., Kostetskaya N.I.* Levels of several cytokines in serum and oral fluid in postmenopausal women with chronic generalized periodontitis and osteoporosis. *Challenges in Modern Medicine* 2021; 44 (1): 79–91. DOI: 10.18413/2687-0940-2021-44-1-79-91 (in Russian).
17. Павлова О.Ю., Серова Н.С. Конусно-лучевая компьютерная томография в диагностике повреждений лицевого скелета. *Стоматология* 2016; 95 (6): 64–66. DOI: 10.17116/stomat201695664-66 / *Pavlova O.Yu., Serova N.S.* Cone beam CN in diagnostics of facial trauma. *Stomatologiya* 2016; 95 (6): 64–66. DOI: 10.17116/stomat201695664-66 (in Russian)
18. Решетникова Л.К. Иммунология: учебное пособие. Благовещенск: ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России. 2019; 176 / *Reshetnikova L.K.* Immunology: Textbook. Blagoveshchensk: Amur State Medical University. 2019; 176 (in Russian).
19. Зоиров Т.Э., Бобамуратова Д.Т., Элназаров А.Т. Состояние гигиены и пародонта при лечении методом шинирования у больных с переломами челюстей. Вопросы науки и образования 2019; 71 (23): 147–154 / *Zoiron T.Je., Bobamuratova D.T., Jehazarov A.T.* The state of hygiene and periodontal disease during splinting treatment in patients with jaw fractures. *Questions of Sci. and Edu.* 2019; 71 (23): 147–154 (in Russian).
20. Ушницкий И.Д., Терентьева З.В., Егорова Л.И., Ширко О.И., Мелоян А.Г. Социально-гигиенические аспекты переломов нижней челюсти в Якутии. *Стоматология* 2015; 94 (6): 26–28. DOI: 10.17116/stomat201594626-28 / *Usbnitsky I.D., Tetenteva Z.V., Egorova L.I., Shirko O.I., Meloyan A.G.* Social and ygienic aspects of mandible fractures in Republic of Sakha (Yakutia). *Stomatologiya* 2015; 94 (6): 26–28. DOI: 10.17116/stomat201594626-28 (in Russian).
21. Проходная В.А., Гайворонская Т.В. Цитокиновый профиль ротовой жидкости у беременных женщин с воспалительными заболеваниями пародонта. *Международ. журн. приклад. и фундамент. исслед.* 2015; 3–4: 655–660 / *Probodnaja V.A., Gajvoronskaja T.V.* Cytokine profile of oral fluid in pregnant women with inflammatory periodontal diseases. *Internat. J. of Appl. and Fundam. Res.* 2015; 3–4: 655–660 (in Russian).
22. Мироманов А.М., Миронова О.Б., Миронова Н.А., Трубицын М.В. Влияние полиморфизма гена TNFA-308G > A на экспрессию TNF-A у больных с развитием хронического травматического остеомиелита в Забайкальском крае. *Фундаментальные исследования* 2015; 1 (4): 783–788 / *Mironov A.M., Mironova O.B., Mironanova N.A., Trubicyn M.V.* The effect of TNFA-308G > A gene polymorphism on TNF-A expression in patients with chronic traumatic osteomyelitis in the Trans-Baikal territory. *Basic Res.* 2015; 1 (4): 783–788. (in Russian).
23. Zhang E., Miramini S., Patel M., Richardson M., Ebeling P., Zhang L. Role of TNF- $\alpha$  in early-stage fracture healing under normal and diabetic conditions. *Comput. Methods Programs Biomed.* 2022; 213: 106536. DOI: 10.1016/j.cmpb.2021.106536.

**Финансирование.**

Авторы статьи заявляют, что представленное исследование выполнялось в учреждении образования

«Белорусский государственный медицинский университет» и никаких дополнительных средств авторы не получали.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов:**

Походенько-Чудакова И.О. – автор идеи исследования; построение структуры исследования; подбор специальной литературы; интерпретация полученных результатов; коррекция переработка текста статьи и подготовка окончательного варианта в соответ-

ствии с правилами издания для предоставления в редакцию.

Али Тергам Абдуламир Али – непосредственное проведение клинико-лабораторных исследований (забор и подготовка первичного материала, обработка материала); статистическая обработка данных; подготовка первичного текста статьи и иллюстративного материала.

Поступила: 20.03.2024

Одобрена: 05.08.2024

Принята к публикации: 06.08.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Походенько-Чудакова, И.О. Профиль цитокинов ротовой жидкости при травматических переломах нижней челюсти и наличии в полости рта пациентов третьих моляров / И.О. Походенько-Чудакова, Али Тергам Абдуламир Али // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 4. – С. 53–63. DOI: 10.17816/pmj41453-63

Please cite this article in English as: Pohodenko-Chudakova I.O., Ali Thergam Abdulameer Ali. Cytokine profile of oral fluid in case of traumatic fractures of the lower jaw and the presence of third molars in patients` oral cavity. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 4, pp. 53-63. DOI: 10.17816/pmj41453-63

Научная статья

УДК 616.839] 314-002.36-089-02

DOI: 10.17816/pmj41464-69

## К ВОПРОСУ ОЦЕНКИ ВАГОСИМПАТИЧЕСКОГО БАЛАНСА У ПАЦИЕНТОВ С ФЛЕГМОНОЙ ЛИЦА

*И.А. Боев\**, *М.В. Яковлев*

*Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,  
Российская Федерация*

## TO THE ISSUE OF VAGOSYMPATHETIC BALANCE ASSESSMENT IN PATIENTS WITH FACIAL PHLEGMON

*I.A. Boev\**, *M.V. Yakovlev*

*E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation*

---

**Цель.** Оценить влияние тонуса вегетативной нервной системы на активность воспалительного процесса при флегмоне лица.

**Материалы и методы.** Для исследования группу пациентов с флегмоной лица ( $n = 74$ ) разделили на две части по преобладающему типу вегетативной нервной системы. Для выявления доминирующего типа ВНС использовали методику А.М. Вейна. В пробах периферической крови оценивали содержание лейкоцитов и их типов. Определяли концентрацию глюкозы, общего белка, С-реактивного белка в сыворотке крови пациентов. Статистическую обработку данных проводили с помощью  $t$ -критерия Стьюдента.

**Результаты.** Выявлены существенные различия в лабораторных показателях пациентов с флегмоной лица при разном типе вегетативной нервной системы. При доминировании симпатического отдела был более выражен лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, а при превалировании парасимпатического отдела – большая концентрация С-реактивного белка.

**Выводы.** Оценка тонуса вегетативной нервной системы при флегмоне лица указывает на её существенное влияние на активность воспалительного процесса, что отражается на длительности стационарного лечения.

**Ключевые слова.** Флегмона лица, вегетативная нервная система, лейкоциты, С-реактивный белок, воспаление.

---

© Боев И.А., Яковлев М.В., 2024

тел. + 7 904 843 99 70

e-mail: iosifboev@gmail.com

[Боев И.А. – стоматолог-хирург, соискатель кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, ORCID: 0000-0002-9682-7680; Яковлев М.В. – стоматолог-ортопед, соискатель кафедры ортопедической стоматологии, ORCID: 0000-0002-2895-387X].

© Boev I.A., Yakovlev M.V., 2024

tel. + 7 904 843 99 70

e-mail: iosifboev@gmail.com

[Boev I.A. (\*contact person) – Degree Candidate of the Department of Dental Surgery and Maxillofacial Surgery, Dental Surgeon, ORCID: 0000-0002-9682-7680; Yakovlev M.V. – Degree Candidate of the Department of Orthopedic Dentistry, Orthopedic Dentist, ORCID: 0000-0002-2895-387X].

**Objective.** To assess the influence of the autonomic nervous system tone on the activity of the inflammatory process in facial phlegmon.

**Materials and methods.** A group of patients with facial phlegmon ( $n = 74$ ) was divided into two parts according to the predominant type of ANS. To identify the dominant type of ANS the method of A.M. Vayne was used. The content of leukocytes and their types was assessed in peripheral blood samples. The concentration of glucose, total protein, C-reactive protein was determined in the patients' blood serum. Statistical data processing was carried out using Student's *t*-test.

**Results.** Significant differences in laboratory parameters of patients with facial phlegmons with different types of the autonomic nervous system are demonstrated. In patients with prevailing sympathetic division, leukocytosis with a shift of the formula to the left was more pronounced. When the parasympathetic division dominated, a higher concentration of C-reactive protein was observed.

**Conclusion.** Assessment of the autonomic nervous system tone in case of facial phlegmons indicates its significant impact on the activity of the inflammatory process, which affects the duration of inpatient treatment.

**Keywords.** Facial phlegmons, autonomic nervous system, leukocytes, C-reactive protein, inflammation.

## ВВЕДЕНИЕ

В последнее время много внимания уделяется функционированию нейро-эндокринно-иммунной системы, которая значительно меняет выраженность воспалительного процесса. Так, в исследованиях [1] выявлено, что иммунокомпетентные клетки обладают рецепторами к ацетилхолину, дофамину, энкефалинам, эндорфинам. С одной стороны, лейкоциты способны синтезировать нейропептиды. Установлено, что у пациентов с разными воспалительными заболеваниями наблюдается дисфункция вегетативной нервной системы (ВНС), которая может приводить к гиперпродукции провоспалительных цитокинов в ответ на специфические антигены [2; 3]. Увеличение энергопотребления иммунной системой при воспалении обусловлено возрастанием системной симпатической активности [4]. С другой стороны, парасимпатическая дисфункция приводит к снижению активности Th1-ответа, который необходим для адекватного воспалительного процесса и элиминации патогена [5]. Более того, показано, что эффект ряда лекарственных препаратов зависит от реагирования ВНС [6; 7].

В связи с этим представляет интерес оценка численности разных типов лейкоцитов и некоторых биохимических показате-

лей крови у пациентов с флегмоной лица и разными типами ВНС. Среди пациентов стоматологических стационаров часто встречается такой острый гнойный процесс, как флегмона лица. Ранее нами было отмечено, что такие пациенты могут быть разделены на две группы по степени выраженности эндогенной интоксикации [8]. Вероятно, такая ситуация может быть обусловлена разными типами превалирующей части ВНС.

*Цель исследования* – оценить влияние тонуса вегетативной нервной системы на активность воспалительного процесса при флегмоне лица.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для исследования группу пациентов (средний возраст –  $49,8 \pm 4,4$  г.) с флегмоной лица ( $n = 74$ ) разделили на две группы по преобладающему типу ВНС: «симпатотоники» (43 человека,  $45,5 \pm 8,2$  г.) и «парасимпатотоники» (31 человек,  $54,3 \pm 6,7$  г.).

Одним из показателей баланса ВНС является индекс Кердо (ИК), отражающий степень влияния на сердечно-сосудистую систему парасимпатической нервной системы [8–10]. Индекс Кердо рассчитывали по формуле:  $ИК = (1 - (АД_{диаст} / ЧСС)) \cdot 100$ , где  $АД_{диаст}$  –

диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений [11].

Для выявления доминирующего типа ВНС использовали методику А.М. Вейна [11].

В пробах периферической крови оценивали содержание лейкоцитов, а также их типов путем микроскопического исследования препаратов, окрашенных по методу Романовского – Гимзы. Концентрацию глюкозы определяли глюкозооксидазным методом (Россия), общего белка – при помощи биуретовой реакции (Россия), С-реактивного белка – иммуноферментным методом (Россия). Для измерения оптической плотности использовали планшетный спектрофотометр (PowerWave Bio-TEK Instruments, Inc.).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета Statistica 7.0. Для проверки нормальности распределения использовали критерий Шапиро – Уилка. В случае распределения, приближенного к нормальному, использовали *t*-критерий Стьюдента, в остальных случаях – критерий

Манна – Уитни для оценки значимости различий. Результаты представлены в виде среднего и его ошибки ( $M \pm m$ ).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенных исследований было установлено, что пациенты с преобладанием симпатической нервной системы находятся на стационарном лечении дольше ( $8,8 \pm 0,3$  сут), чем при преобладании парасимпатической нервной системы ( $7,9 \pm 0,3$  сут;  $p = 0,03$ ).

В ходе исследования установлено, что в периферической крови у пациентов с флегмоной лица и преобладанием симпатического отдела ВНС увеличено количество лейкоцитов (таблица). Кроме этого, при сравнительном анализе показателей клеточного состава лейкоцитов крови у пациентов с разным типом ВНС установлено, что при доминировании симпатического отдела в крови таких пациентов больше палочкоядерных нейтрофилов и лимфоцитов (см. таблицу).

### Исследуемые показатели у пациентов с флегмоной лица в зависимости от типов вегетативной нервной системы

Показатель	Пациенты с преобладанием симпатического отдела, $n = 43$	Пациенты с преобладанием парасимпатического отдела, $n = 31$	Референсные значения [12]	$p$ между группами
Лейкоциты, в 1 мкл	$11300 \pm 200$	$8200 \pm 600$	4000–9000	0,001
Палочкоядерные нейтрофилы, %	$5,0 \pm 0,9$	$2,3 \pm 0,9$	1–6	0,047
Палочкоядерные нейтрофилы, в 1 мкл	$600 \pm 100$	$200 \pm 100$	40–300	0,024
Сегментоядерные нейтрофилы, %	$71,2 \pm 4,3$	$76,7 \pm 3,0$	47–72	0,22
Сегментоядерные нейтрофилы, в 1 мкл	$8000 \pm 600$	$6300 \pm 600$	2000–5500	0,06
Лимфоциты, %	$23,8 \pm 4,2$	$10,7 \pm 1,2$	19–37	0,03
Лимфоциты, в 1 мкл	$2700 \pm 400$	$900 \pm 100$	1200–3000	0,01
Моноциты, %	$4,7 \pm 0,8$	$7,3 \pm 0,7$	3–11	0,03
Моноциты, в 1 мкл	$500 \pm 100$	$600 \pm 80$	90–600	0,31
Глюкоза, ммоль/л	$5,1 \pm 0,3$	$6,2 \pm 0,4$	3,5–5,5	0,04
Общий белок, г/л	$69,0 \pm 2,3$	$66,0 \pm 2,0$	65–85	0,22
СРБ, мг/л	$53,3 \pm 5,1$	$86,7 \pm 2,6$	1,0–8,0	0,04

Среди биохимических показателей концентрация общего белка между группами существенно не различалась ( $p = 0,22$ ). При доминировании парасимпатического отдела ВНС у пациентов наблюдалась более высокая концентрация глюкозы в сыворотке крови, чем при гиперсимпатикотонии ( $p = 0,04$ ). Концентрация С-реактивного белка при доминировании парасимпатической системы была значимо выше, чем при симпатикотонии ( $p = 0,04$ ) (см. таблицу).

Проведенные исследования показали, что пациенты с разными типами ВНС имеют разные лабораторные признаки воспаления. В случае гиперсимпатикотонии в крови больше палочкоядерных нейтрофилов и лимфоцитов, а также ниже уровень С-реактивного белка, чем в группе «парасимпатотоников». В целом лейкоцитоз у «симпатотоников» был обусловлен повышением всех типов клеток, достигающим верхних границ референсных значений. С другой стороны, при доминировании парасимпатического отдела ВНС недостаточно влияния гормонов для активации воспалительного процесса. В исследованиях [13] установлено, что при парасимпатической иннервации через ацетилхолин снижается выработка провоспалительных цитокинов, но не меняется для IL-10, что отчасти объясняет наблюдаемые в настоящем исследовании изменения клеточного состава крови у «парасимпатотоников».

Известно, что изменение активности ВНС связано с действием продуктов активированных воспалительных клеток [14; 15]. В воспалительных тканях снижается количество симпатических волокон, что приводит к уменьшению противовоспалительных сигналов и вместе с выделением нейропептидов из чувствительных нервных волокон инициирует и поддерживает локальное воспаление. В острую фазу процесса такая конфигурация способствует освобождению от антигена, а при хроническом процессе такие

изменения приводят к неблагоприятной ситуации с постоянным перераспределением энергии и непрерывным локальным разрушением [4; 16].

Меньшая концентрации глюкозы и С-реактивного белка у пациентов с гиперсимпатикотонией, вероятно, обусловлена более быстрым катаболизмом при симпатикотонии. С другой стороны, С-реактивный белок у пациентов с доминированием симпатического отдела ВНС расходуется на опсонизацию микроорганизмов быстрее, чем при парасимпатикотонии [17].

Результаты настоящего исследования, а также литературные данные [18] позволяют предположить, что регуляция активности ВНС, особенно парасимпатического отдела, может быть использована как терапевтическая стратегия по сдерживанию и предотвращению хронического воспаления. Активация холинергического противовоспалительного сигнального пути способствует значительному улучшению при таких цитокин-опосредованных заболеваниях, как сепсис, колит, панкреатит и других [19].

## Выводы

1. У пациентов с флегмоной лица при симпатикотонии наблюдается лейкоцитоз, у «парасимпатотоников» – лимфопения без лейкоцитоза. В обоих случаях определяется увеличение сегментоядерных нейтрофилов.
2. При доминировании симпатического отдела ВНС у пациентов отмечено снижение уровня С-реактивного белка.
3. Изменения показателей крови в зависимости от доминирующего типа ВНС необходимо учитывать при наблюдении за пациентами с флегмоной лица, когда при преобладании парасимпатического отдела ВНС может не быть повышения лейкоцитов, необходимого для адекватной оценки тяжести воспалительного процесса.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК /  
REFERENCES**

1. *Магаева С.В., Морозов С.Г.* Нейроиммунофизиология. М.: ГУ НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАМН 2005; 160 / *Magaeva S.V., Morozov S.G.* Neiroimmunofiziologija. Moscow: GU NII biomedicinskoj himii im. V.N. Orehovicha RAMN 2005; 160 (in Russian).
2. *Benarroch E.E.* Autonomic-mediated immunomodulation and potential clinical relevance. *Neurology* 2009; 73 (3): 236–242. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181aebd43
3. *Осипович О.А., Годовалов А.П.* К вопросу о роли воспалительных заболеваний в развитии бесплодия у женщин. *Медицинский альманах* 2016; 45 (5): 85–87 / *Osipovich O.A., Godovalov A.P.* K voprosu o roli vospalitel'nyh zabolevanij v razvitii besplodija u zhenshhin. *Medicinskij al'manah* 2016; 45 (5): 85–87 (in Russian).
4. *Pongratz G., Straub R.H.* Role of peripheral nerve fibres in acute and chronic inflammation in arthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2013; 9 (2): 117–126. DOI: 10.1038/nrrheum.2012.181
5. *Machado M.P.R., Rocha A.M., de Oliveira L.F., de Cuba M.B., de Oliveira I.L., Castellano L.R., Silva M.V., Machado J.R., Nascientes G.A. N., Paiva L.H., Svin W. O., Junior V.R., Brum P.C., Prado V.F., Prado M.A. M., Silva E.L., Montano N., Ramirez L.E., da Silva V.J. D.* Autonomic nervous system modulation affects the inflammatory immune response in mice with acute Chagas disease. *Exp. Physiol.* 2012; 97 (11): 1186–1202. DOI: 10.1113/expphysiol.2012.066431
6. *Сергеенко Н.И., Юрченко С.А.* Функциональная активность вегетативной нервной системы и уровень гормонов гипофиза у пациентов в предоперационном периоде. *Новости хирургии* 2011; 19 (1): 82–87 / *Sergeenko N.I., Jurchenko S.A.* Funkcional'naja aktivnost' vegetativnoj nervnoj sistemy i uroven' gormonov gipofiza u pacientov v predopera-
7. *Исмагилов М.Ф.* Синдром вегетативной дисфункции: его издержки и актуальные проблемы. *Неврологический вестник* 2017; 49 (4): 62–68 / *Ismagilov M.F.* Sindrom vegetativnoj disfunkcii: ego izderzhki i aktual'nye problem. *Neurologicheskij vestnik* 2017; 49 (4): 62–68 (in Russian).
8. *Боев И.А., Годовалов А.П., Штраубе Г.И., Антаков Г.И.* Выраженность эндогенной интоксикации у пациентов с флегмоной лица и коморбидной патологией. *Проблемы стоматологии* 2018; 14 (1): 24–25 / *Boev I.A., Godovalov A.P., Sbraube G.I., Antakov G.I.* Vyrashennost' jendogennoj intoksikacii u pacientov s flegmonoj lica i komorbidnoj patologiej. *Problemy stomatologii* 2018; 14 (1): 24–25. DOI: 10.24411/2077-7566-2018-000014 (in Russian).
9. *Вагин Ю.Е., Деунезева С.М., Хлытина А.А.* Вегетативный индекс кердо: роль исходных параметров, области и ограничения применения. *Физиология человека* 2021; 47 (1): 31–42. DOI: 10.31857/S0131164622010155 / *Vagin Ju.E., Deunezheva S.M., Hlytina A.A.* Vegetativnyj indeks kerdo: rol' ishodnyh parametrov, oblasti i ogranichenija primenenija. *Fiziologija cheloveka* 2021; 47 (1): 31–42. DOI: 10.31857/S0131164622010155 (in Russian).
10. *Kérdö I.* Ein aus Daten der Blutzirkulation kalkulierter Index zur Beurteilung der vegetativen Tonuslage. *Acta neurovegetativa.* 1966; 29 (2): 250–268. DOI: 10.1007/BF01269900
11. *Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л.* Заболевания вегетативной нервной системы. Под ред. А.М. Вейн. М.: Медицина 1991; 624 / *Vejn A.M., Voznesenskaja T.G., Golubev V.L.* Zabolevanija vegetativnoj nervnoj sistemy. Pod red. A.M. Vejn. Moscow: Medicina 1991; 624 (in Russian).
12. *Камышников В.С., Волотовская О.А., Ходюкова А.Б., Дальнова Т.С., Василиу-Светлицкая С.Г., Зубовская Е.Т., Алехнович Л.И.*

Методы клинических лабораторных исследований. Под ред. В.С. Камышникова. М.: МЕД пресс-информ, 2011; 751 / *Kamyshnikov V.S., Volotovskaja O.A., Hodjukova A.B., Dal'nova T.S., Vasiliu-Svetlickaja S.G., Zubovskaja E.T., Alehnovich L.I.* Metody klinicheskikh laboratornyh issledovanij. Pod red. V.S. Kamyshnikova. Moscow: MEDpress-inform, 2011; 751 (in Russian).

13. *Sloan R.P., Cole S.W.* Parasympathetic neural activity and the reciprocal regulation of innate antiviral and inflammatory genes in the human immune system. *Brain Behav Immun.* 2021; 98: 251–256. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.08.217.

14. *Undem B.J., Taylor-clark T.* Mechanisms underlying the neuronal-based symptoms of allergy. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2014; 133 (6): 1521–1534. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.11.027

15. *Горшкова А.В., Русак Ю.Э., Русак С.Н., Ефанова Е.Н.* Состояние вегетативной нервной системы у пациентов с хроническими дерматозами. *PMЖ* 2019; 27 (4): 59–61 / *Gorshkova A.V., Rusak Ju.Е., Rusak S.N., Efanova E.N.* Sostojanie vegetativnoj nervnoj sistemy u pacientov s hronicheskimi dermatozami. *RMZh* 2019; 27 (4): 59–61 (in Russian).

16. *Боев И.А., Штраубе Г.И., Антаков Г.И., Годовалов А.П.* Эндогенная интоксикация у пациентов с флегмонами лица. *Клиническая стоматология* 2018; 85 (1): 54–57. DOI: 10.37988/1811-153X\_2018\_1\_54 / *Boev I.A., Shtraube G.I., Antakov G.I., Godovalov A.P.* Jendogennaja intoksikacija u pacientov s flegmonami lica. *Klinicheskaja stomatologija* 2018;

85 (1): 54–57. DOI: 10.37988/1811-153X\_2018\_1\_54 (in Russian).

17. *Okamoto L.E., Raj S.R., Gamboa A., Shibao C.A., Arnold A.C., Garland E.M., Black B.K., Farley G., Diedrich A., Biaggioni I.* Sympathetic activation is associated with increased IL-6, but not CRP in the absence of obesity: lessons from postural tachycardia syndrome and obesity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015; 309 (12): H2098–107. DOI: 10.1152/ajpheart.00409.2015.

18. *Lujan H.L., Di Carlo S.E.* Physical activity, by enhancing parasympathetic tone and activating the cholinergic anti-inflammatory pathway, is a therapeutic strategy to restrain chronic inflammation and prevent many chronic diseases. *Med. Hypotheses.* 2013; 80 (5): 548–552. DOI: 10.1016/j.mehy.2013.01.014

19. *Rosas-Ballina M., Ocbani M., Parrish W.R., Ocbani K., Harris Y.T., Huston J.M., Chavan S., Tracey K.J.* Splenic nerve is required for cholinergic antiinflammatory pathway control of TNF in endotoxemia. *PNAS.* 2008; 105 (31): 11008–11013. DOI: 10.1073/pnas.0803237105

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов** равноценен.

Поступила: 15.02.2024

Одобрена: 05.08.2024

Принята к публикации: 06.08.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Боев, И.А. К вопросу оценки вагосимпатического баланса у пациентов с флегмоной лица / И.А. Боев, М.В. Яковлев // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 4. – С. 64–69. DOI: 10.17816/pmj41464-69

Please cite this article in English as: Boev I.A., Yakovlev M.V. To the issue of vago-sympathetic balance assessment in patients with facial phlegmon. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 4, pp. 64-69. DOI: 10.17816/pmj41464-69

# ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

---

Научный обзор

УДК 616-009.12

DOI: 10.17816/pmj41470-79

## ТЕРАПИЯ РАЗВЕРНУТЫХ СТАДИЙ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Ю.В. Каракулова<sup>1\*</sup>, Е.А. Гольченко<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,

<sup>2</sup>Оренбургская областная клиническая больница имени В.И. Войнова,  
Российская Федерация

## THERAPY FOR ADVANCED STAGES OF PARKINSON'S DISEASE

**Yu.V. Karakulova<sup>1\*</sup>, E.A. Golchenko<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>E. A. Vagner Perm State Medical University,

<sup>2</sup>V.I. Voimov Orenburg Regional Clinical Hospital, Russian Federation

---

Статья обобщает поиск и анализ данных о вариантах терапии развернутых стадий болезни Паркинсона из различных научных источников по биомедицинским исследованиям PubMed в базах данных Medline, Российской научной электронной библиотеки CyberLeninka; выполнено сопоставление данных для выделения основных направлений современных подходов к лечению развернутых стадий болезни Паркинсона. Для лечения заболевания на поздней стадии с выраженными моторными флюктуациями в виде симптомов «выключения» и болезненных дискинезий периода «включения» применяются инвазивные и неинвазивные высокотехнологичные методы лечения. Наиболее актуальным на сегодняшний день методом лечения болезни Паркинсона у пациентов с большим стажем заболевания и наличием побочных симптомов от традиционных лекарственных методов коррекции является применение препарата «Дуодоба» – леводоба/карбидоба интестинальный гель (ЛКИГ). Важно отметить, что увеличение периода «включения» может позволить людям с прогрессирующей болезнью Паркин-

---

© Каракулова Ю.В., Гольченко Е.А., 2024

тел. +7 912 884 40 07

e-mail: julia.karakulova@mail.ru

[Каракулова Ю.В. (\*контактное лицо) – профессор, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой неврологии и медицинской генетики, Scopus Author ID 12647536000, WOS Research ID D-2553-2018, ORCID: 0000-0002-7536-2060, ID РИНЦ: 150242; Гольченко Е.А. – врач-невролог, ORCID: 0000-0003-3954-1405].

© Karakulova Yu.V., Golchenko E.A., 2024

tel. +7 912 884 40 07

e-mail: julia.karakulova@mail.ru

[Karakulova Yu.V. (\*contact person) – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Neurology and Medical Genetics, Scopus Author ID 12647536000, WOS Research ID D-2553-2018, ORCID: 0000-0002-7536-2060, RSCI ID 150242; Golchenko E.A. – Neurologist, ORCID: 0000-0003-3954-1405].

сона повысить двигательную активность, тем самым увеличить свою независимость в повседневной деятельности от окружающих.

**Ключевые слова.** Болезнь Паркинсона, развернутые стадии, леводопа, леводопа/карбидопа кишечный гель (ЛКИГ), фокусированный ультразвук под контролем магнитно-резонансной томографии (МР-ФУЗ), лечение.

The search and analysis of data on treatment options of advanced stages of Parkinson's disease from various scientific sources on biomedical research PubMed in the Medline, Russian scientific electronic library CyberLeninka databases are summarized in the article. A comparison of data was performed to highlight the main directions of modern approaches to the treatment of advanced stages of Parkinson's disease. To treat the disease at a late stage with pronounced motor fluctuations in the form of "off" symptoms and painful dyskinesias during the "on" period, invasive and non-invasive high-tech methods of treatment are used. The most relevant method of treatment for Parkinson's disease in patients with a long history of the disease and side symptoms of traditional medicinal methods of correction are the use of Duodopa - levodopa/carbidopa intestinal gel (LCIG). It is important to note that the increased "on" period can allow people with advanced Parkinson's disease to raise motor activity, thereby improving their independence in daily activities from other people.

**Keywords.** Parkinson's disease, advanced stages, levodopa, levodopa/carbidopa intestinal gel (LCIG), focused ultrasound under the control of magnetic resonance imaging (MR-FUS), treatment.

## ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой второе по распространенности после болезни Альцгеймера, неуклонно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, связанное с дефицитом дофамина [1]; ее распространенность 160 случаев на 100 тыс. населения. С возрастом распространенность увеличивается, хотя в последнее время болезнь чаще стала диагностироваться у лиц моложе 50 лет [2; 3].

Диагноз болезни Паркинсона ставится клинически при сочетании олигобрадикинезии с тремором покоя или ригидностью и включает в себя как моторные, так и немоторные проявления (нарушения зрения, расстройство сна, нейропсихические и вегетативные нарушения, когнитивный дефицит). Прогрессирование заболевания вариабельно, точный прогноз установить невозможно [4]. В структуре БП выделяют пять стадий. Согласно Дельфийскому консенсусу (2015) развернутыми считаются стадии с постуральными нарушениями, преимущественно 3-я и 4-я. Экспертами выдвинуты моторные, немоторные и функциональные симптомы,

которые сигнализируют о наличии у пациента развернутой стадии заболевания [5]. Из моторных симптомов к ним относятся беспокоящие пациента умеренно выраженные моторные флюктуации, среди которых должны присутствовать симптомы «выключения» 2 ч в сутки и более и дискинезии 1 ч в сутки и более, явления дисфагии, беспокоящие больного, 5-кратный прием препаратов леводопы. К немоторным симптомам развернутых стадий группа экспертов отнесла когнитивные нарушения в стадии легкой деменции, беспокоящие пациента галлюцинации и психотические расстройства, наличие флюктуации немоторных симптомов и умеренной степени нарушения сна. Из функциональных симптомов выделяются падения пациента, повторяющиеся, несмотря на лечение, сложности в самостоятельном решении комплексных задач, постоянная посторонняя помощь для сохранения активности в связи с нарушением возможности самостоятельно передвигаться [5].

В настоящее время препараты леводопы являются «золотым стандартом» в лечении БП, но остановить прогрессирование заболевания они не способны. Леводопа является

предшественником дофамина, недостаток которого лежит в основе механизма развития БП. В отличие от дофамина, леводопа способна проникать в мозг через гематоэнцефалический барьер, где подвергается декарбоксилированию, в результате чего превращается в дофамин, восполняя его дефицит [6].

Внедрение леводопы в клиническую практику более 50 лет назад совершило революцию в лечении паркинсонизма [7].

По мере прогрессирования нейродегенеративного процесса уменьшается количество нейронов черной субстанции. В сохранившихся нейронах обмен дофамина ускоряется. Соседние глиальные клетки и недофаминергические нейроны начинают участвовать в синтезе дофамина, депонировать который не способны, в результате этого происходит избыточное высвобождение дофамина в синаптическую щель после каждой принятой дозы леводопосодержащего препарата. Физиологическая тоническая работа рецепторов дофамина меняется на пульсирующую, вследствие чего развивается извращение чувствительности дофаминовых рецепторов [6].

На 4–5-м году приема леводопы у 80 % пациентов появляются побочные эффекты, связанные с приемом леводопосодержащих препаратов (в результате сужения терапевтического окна), в виде лекарственных дискинезий и моторных флюктуаций. В связи с этим возрастает опасность усугубления поствуральных нарушений в виде падений, что приводит к травматизации пациентов и нарастанию степени инвалидизации [8].

Предложение очертить круг пациентов с развернутыми стадиями БП было сформулировано шведскими неврологами и включало в себя длительность заболевания более 5 лет, прием противопаркинсонических препаратов не реже 5 раз в день, наличие феномена «истощения» дозы, симптомов «выключе-

чения», дискинезий или дистонии не менее 2 ч в течение дня. Чуть позже, в рамках образовательной программы Navigate PD, пришли к конкретным критериям для лечения инвазивными методами: пациенты, принимающие препараты леводопы более 5 раз в день, имеющие периоды «выключения» длительностью более 1–2 ч в течение периода бодрствования (несмотря на оптимально подобранную терапию), а также инвалидирующие дискинезии, которые не купируются приемом амантадина в дозе более 400 мг/сут. При этом длительность болезни менее 4 лет не является препятствием для инвазивных методик лечения [9].

Пациентам с истощением лекарственного резерва или наличием побочных эффектов от противопаркинсонических препаратов рекомендованы функциональные методы.

В лечении двигательных расстройств используют три функциональных метода: абляционную или деструктивную хирургию (таламотомия, паллидотомия); глубинную стимуляцию мозга (deep brain stimulation – DBS); поверхностную инвазивную стимуляцию мозга (например, экстрадуральная или субдуральная стимуляция моторной коры) и неинвазивную (транскраниальная магнитная стимуляция) [10].

Для пациентов с БП, у которых на фоне лекарственной терапии не достигается положительной динамики в отношении коррекции двигательных нарушений, альтернативными методами до настоящего времени являлись радиочастотная таламотомия и DBS [11].

В течение последних 20 лет электро-стимуляция глубоких структур головного мозга являлась эффективным методом коррекции осложнений леводопотерапии у пациентов с БП. Субталамическое ядро является лучшей мишенью для эффективности данного метода [12].

Знания, накопленные в последние десятилетия в области изучения нейродегенера-

ции, открыли новые горизонты в лечении БП. В 2014 г. был опубликован первый опыт лечения БП с помощью фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии (МР-ФУЗ). В 2017 г. были представлены результаты первого рандомизированного двойного слепого исследования эффективности МР-ФУЗ при БП [13].

Впервые в РФ была выполнена таламотомия методом МР-ФУЗ 5 мая 2020 г. на базе Клиники интеллектуальной нейрохирургии Международного медицинского центра им. В.С. Бузаева в Уфе [14]. Преимуществами метода являются неинвазивность (без трепанации черепа), однократность процедуры, постоянный контакт врача с пациентом за счет отсутствия общей анестезии, получение результатов во время проведения процедуры или сразу после ее завершения, отсутствие необходимости госпитализации, возможность обратимого воздействия на первом этапе терапии [15; 16]. Деструкция подкорковых ядер при помощи МР-ФУЗ стала хорошей альтернативой для пациентов, имеющих противопоказания к DBS, и с асимметричной симптоматикой. Кроме того, у пациента не возникает потребности проводить коррекцию параметров стимуляции, производить замену аккумулятора, как при DBS [17; 18]. Однако следует помнить о возможных осложнениях данного метода: нарушение ходьбы, равновесия, чувствительности.

Ограничением МР-ФУЗ как деструктивной процедуры является ее применение в рамках односторонних операций. Однако ученые из Швейцарии сообщили о результатах наблюдения за пациентами с БП после двусторонней паллидоталамической трактомики, и сейчас этот вопрос пересматривается [19].

Следует отметить, что эффективным инвазивным методом лечения развернутых стадий БП является препарат «Дуодоба» – леводоба/карбидоба интестинальный гель

(ЛКИГ). Одна кассета ЛКИГ содержит 100 мл геля. В 1 мл геля содержится 20 мг леводобы и 5 мг карбидобы моногидрата. При помощи специальной помпы гель попадает через гастроюнальный зонд в тощую кишку за связку Трейтца, где происходит всасывание леводобы. Это позволяет доставить леводобу непосредственно в тощую кишку, избегая нарушения моторики желудка [20].

Леводоба/карбидоба интестинальный гель рекомендован для пациентов с БП на развернутых стадиях, осложненных длительным приемом леводобы в виде моторных флюктуаций и лекарственных дискинезий, при недостаточной эффективности других групп противопаркинсонических препаратов [21].

Существующие клинические данные указывают, что положительный эффект ЛКИГ сохраняется на протяжении длительного времени (от 4 до 17 лет) [22].

В Центре экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии Республики Татарстан (г. Казань) наблюдались 20 пациентов с развернутыми стадиями БП, которые получали ЛКИГ в виде геля «Дуодоба». В результате применения ЛКИГ-терапии были сделаны следующие выводы: отмечалось статистически значимое укорочение периодов «выключения» и удлинение периодов «включения» без усиления дискинезий, выявлена стабильная положительная динамика по шкале UPDRS; достигнуто устойчивое укорочение периодов «выключения» больше чем на 70 % [23].

Позднее российский опыт был обобщен в проспективном открытом 54-недельном исследовании (48 пациентов, 3 центра) [24].

Целью еще одного значимого исследования – COSMOS – было изучение влияния терапии ЛКИГ на снижение полипрагмазии при лечении развернутых стадий БП. Всего было включено 409 пациентов из 14 стран. Использование дополнительных препаратов со временем снижалось при применении

всех схем ЛКИГ, поскольку уменьшились средняя продолжительность периода «выключения» и длительность дискинезий [25].

Еще одно исследование, проведенное группой исследователей, во главе с X.R. Zhan свидетельствовало о положительном результате применения леводопа-геля. Проведенный метаанализ сравнения эффективности и безопасности ЛКИГ и таблетированной формы леводопы показал, что ЛКИГ обладал лучшим лечебным эффектом, по сравнению с пероральными препаратами [26].

Долгосрочные результаты введения геля леводопы в течение дня у пациентов с болезнью Паркинсона на протяжении 54 недель после установки помпы были опубликованы специалистами из Флориды в 2022 г. Лонгитюдный анализ ежедневных паттернов подтверждает долгосрочную эффективность интестинального введения геля леводопы в отношении увеличения времени до начала ON-woTD после пробуждения, улучшения контроля моторных симптомов и уменьшения резких колебаний состояния в течение дня. Полученные данные подтверждают, что ЛКИГ обеспечивает непрерывную дофаминергическую стимуляцию в течение 16 ч бодрствования пациентов, а также улучшает предсказуемость двигательных состояний, что позволяет пациентам осуществлять контроль моторных симптомов, что значительно улучшает качество жизни [27].

Улучшения по шкале сна при БП на 14 % были отмечены в ретроспективном исследовании у пациентов, получающих ЛКИГ в течение 24 месяцев, кроме того уменьшились ночные двигательные симптомы на 30 % [28].

Кроме этого, проводилось исследование среди пациентов, имеющих побочные эффекты от дофаминергической терапии в виде импульсивно-компульсивных расстройств (например, игромания), которые получали ЛКИГ. Отмечено, что выраженность этих проявлений снижалась до 64 % в течение

6 месяцев наблюдения. Возможно, это связано с уменьшением количества принимаемых агонистов дофаминовых рецепторов [27].

Совсем недавно проспективное открытое исследование 12 пациентов, наблюдаемых в течение 6 месяцев, показало, что ЛКИГ улучшил качество жизни не только у пациентов, но и у членов их семей [29].

В мире практика применения ЛКИГ при БП насчитывает около 19 лет. Регистрация препарата была в 2004 г. в Швеции. Интестинальный гель леводопы / карбидопы (LCIG; энтеральная суспензия карбидопы/леводопы) широко применялся и изучался для коррекции двигательных флюктуаций у пациентов с БП, отвечающих на леводопатерапию, когда другие методы не давали положительных результатов [30].

Существуют противоречивые мнения на счет начала применения геля леводопы. Ранее считалось, что для начала ЛКИГ предпочтительнее пожилой возраст, в настоящее время появились предположения, что у пациентов с небольшим стажем болезни и ранним применением ЛКИГ более эффективен [31]. Эти данные частично подтверждаются. В результате ретроспективного анализа 177 пациентов подтвердилось, что у лиц с длительностью заболевания < 10 лет сокращение времени «выключения» больше, чем у лиц, чей стаж болезни превышает 10 лет [32].

Однако существуют проблемы безопасности при использовании кишечного геля леводопы/карбидопы, которые преимущественно связаны с самой процедурой или устройством. К осложнениям, связанным с устройством, относят: случайное удаление, окклюзию, миграцию или перекручивание трубки [33; 34]. Реже встречались осложнения, связанные с самой процедурой: стоматит, воспаление [35]. Также в литературе указаны осложнения, связанные с ЛКИГ, такие как галлюцинации, нарушения сна и снижение веса [36].

## ВЫВОДЫ

Таким образом, пациенты с развернутыми стадиями БП, осложненными длительным приемом леводопы, с наличием выраженных моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий имеют возможность выбрать непероральный метод лечения болезни. Важно отметить, что ЛКИГ («Дуодоба») обладает высокой эффективностью, хорошей переносимостью и имеет благоприятный профиль безопасности на протяжении длительного периода наблюдения. Персонализированный подход позволит оптимизировать дозу геля леводопы для каждого пациента, тем самым повысит эффективность данного метода. Однако возможности использования DBS или помпы с интестинальным гелем леводоба / карбидоба остаются ограниченными, во многом ввиду недостаточной доступности и инвазивности этих технологий.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Рабаданова Е.А., Гельпей М.А., Гончарова З.А. Немоторные симптомы болезни Паркинсона, их структура и влияние на качество жизни пациентов. Практическая медицина 2015; 5 (90): 111–115 / *Rabadanova E.A., Gelpei M.A., Goncharova Z.A.* Non-motor symptoms of Parkinson's disease, their structure and impact on the quality of life of patients. *Practical medicine* 2015; 5 (90): 111–115 (in Russian).
2. Титова Н.В., Чаудури К.Р. Немоторные симптомы болезни Паркинсона: подводная часть айсберга. Анналы неврологии 2017; 4: 1–14 / *Titova N.V., Chaudhuri K.R.* Non-motor symptoms of Parkinson's disease: the underwater part of the iceberg. *Annals of Neurology* 2017; 4: 1–144 (in Russian).
3. Каракулова Ю.В., Гольченко Е.А., Яковлева Е.А. Взаимосвязь вегетативных и нервно-психических расстройств при болезни Паркинсона. Медицинский альманах 2022; 2 (21): 34–39 / *Karakulova Yu.V., Goltchenko E.A., Yakovleva E.A.* Interconnection of vegetative and neuropsychiatric disorders in Parkinson's disease. *Medical Almanac* 2022; 2 (21): 34–39 (in Russian).
4. Halli-Tierney A.D., Luker J., Carroll D.G. Parkinson Disease. *Am Fam Physician*. 2020; 102 (11): 679–691. PMID: 33252908.
5. Antonini A, Odin P, Kleinman L, Skalicky A, Marshall M, Sail K, Onuk K. Implementing a Delphi Panel to Improve Understanding of Patient Characteristics of Advanced Parkinson's Disease. Presented at the 19th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, San Diego, California, United States, June 14–18, 2015.
6. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М.: МЕДпрессинформ 2014; 384 / *Levin O.S., Fedorova N.V.* Parkinson's disease. Moscow: MEDpressinform 2014; 384 (in Russian).
7. Fabn S., Poewe W. Levodopa: 50 years of a revolutionary drug for Parkinson disease. *Movement Disorders* 2015; 30 (1): 1–3.
8. Резолюция заседания Совета экспертов «Развернутая стадия болезни Паркинсона. Возможности перехода на инвазивные методы лечения». Москва, 16 декабря 2016 г. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2017; 117 (5): 117–118. DOI: 10.17116/jnevro201711751117-118. – EDN YTANPN. / Resolution of the meeting of the Council of Experts "Advanced stage of Parkinson's disease. Opportunities for switching to invasive therapies". Moscow, December 16, 2016. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2017; 117 (5): 117–118. DOI: 10.17116/jnevro201711751117-118. – EDN YTANPN (in Russian).
9. Odin P, Chaudhuri K.R., Slevin J.T., Volkman J., Dietrichs E., Martinez-Martin P., Krauss J.K., Henriksen T., Katzenschlager R,

Antonini A., Rascol O., Poewe W. National Steering Committees. Collective physician perspectives on non-oral medication approaches for the management of clinically relevant unresolved issues in Parkinson's disease: consensus from an international survey and discussion program. *Parkinsonism & Related Disorders* 2015; 21 (10): 1133–44.

10. Robani M., Fasano A. Focused ultrasound for essential tremor: review of the evidence and discussion of current hurdles. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements* (New York, N.Y.) 2017; 7: 462.

11. Галимова Р.М., Иллариошкин С.Н., Бузаев И.В., Качемаева О.В. Терапия двигательных нарушений методом фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии: рекомендации для врачей-неврологов по отбору пациентов. Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений 2020; 1: 9–15 / Galimova R.M., Illariosbkin S.N., Buzaev I.V., Kachemaeva O.V. Therapy of motor disorders by the method of focused ultrasound under the control of magnetic resonance imaging: recommendations for neurologists on the selection of patients. *Bulletin of the National Society for the Study of Parkinson's Disease and Movement Disorders* 2020; 1: 9–15 (in Russian).

12. Бриль Е.В., Томский А.А., Гамалея А.А. и др. Электростимуляция субталамического ядра в лечении развернутых стадий болезни Паркинсона. Уральский медицинский журнал 2015; 2 (125): 14–19. EDN TQTZQJ / Bril E.V., Tomskiy A.A., Gamaley A.A. i dr. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in the treatment of unfolded stages of Parkinson's disease. *Ural Medical Journal* 2015; 2 (125): 14–19. EDN TQTZQJ (in Russian).

13. Magara A., Buhler R., Moser D., Kowalski M., Pourtebrani P., Jeanmonod D. First experience with MR-guided focused ultrasound in the treatment of Parkinson's dis-

ease. *Journal of Therapeutic Ultrasound* 2014; 2: 11.

14. Галимова Р.М., Набиуллина Д.И., Иллариошкин С.Н. и др. Первый опыт проведения таламотомии методом фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии в России. Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений 2022; 1: 3–8. DOI: 10.24412/2226-079X-2022-12414. EDN SGQVEL / Galimova R.M., Nabiullina D.I., Illariosbkin S.N. i dr. The first experience of conducting thalamotomy by the method of focused ultrasound under the control of magnetic resonance imaging in Russia. *Bulletin of the National Society for the Study of Parkinson's Disease and Movement Disorders* 2022; 1: 3–8. DOI: 10.24412/2226-079X-2022-12414. EDN SGQVEL (in Russian).

15. Krishna V., Sammartino F., Rezai A. A review of the current therapies, challenges, and future directions of transcranial focused ultrasound technology: advances in diagnosis and treatment. *JAMA Neurology* 2018; 75 (2): 246–54.

16. Alon Sinai, Yeshayahu Katz, Menashe Zaaroor, Olga Sandler, Ilana Schlesinger The Role of the Anesthesiologist during Magnetic Resonance Guided Focused Ultrasound Thalamotomy for Tremor: A Single-Center Experience Hindawi Parkinson's Disease. 2018; Article ID 9764807: 5.

17. Ghanouni P., Pauly K.B., Elias W.J., Henderson J., Sheehan J., Monteith S., Wintermark M. Transcranial MRI-guided focused ultrasound: a review of the technologic and neurologic applications. *AJR. American Journal of Roentgenology* 2015; 205 (1): 150–9.

18. Ахмадеева Г.Н., Галимова Р.М., Набиуллина Д.И. Лечение акинетико-ригидной формы болезни Паркинсона, осложненной развитием флуктуаций и дискинезий, методом деструкции с помощью фокусированного ультразвука. *Нервные болезни* 2022; 4:

26–30. DOI: 10.24412/2226-0757-2022-12936. EDN MTLDXQ / *Abmadeeva G.N., Galimova R.M., Nabiullina D.I.* Lechenie akinetiko-rigidnoj formy bolezni Parkinsona, oslozhennoj razvitiem fluktuacij i diskinezij, metodom destrukcii s pomoshch'yu fokusirovannogo ultrazvuka. *Nervnye bolezni* 2022; 4: 26–30. DOI: 10.24412/2226-0757-2022-12936. EDN MTLDXQ (in Russian).

19. *Gallay M.N., Moser D., Magara A.E., Haufler F., Jeanmonod D.* Bilateral MR-guided focused ultrasound pallidothalamic tractotomy for Parkinson's disease with 1-year follow-up. *Frontiers in Neurology* 2021; 12: 601153.

20. *Ильина (Латыпова) Г.Р., Залылова З.А.* Леводопа/карбидопа гель для интестинального введения в лечении развернутых стадий болезни Паркинсона: мировой и собственный опыт. Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений 2022; 2: 79–81. DOI: 10.24412/2226-079X-2022-12440. EDN XOUWNZ / *Ilyina (Latypova) G.R., Zalyalova Z.A.* Levodopa/carbidopa gel for intestinal introduction in the treatment of advanced stages of Parkinson's disease: world and own experience. *Bulletin of the National Society for the Study of Parkinson's Disease and Movement Disorders* 2022; 2: 79–81. DOI: 10.24412/2226-079X-2022-12440. EDN XOUWNZ (in Russian).

21. Болезнь Паркинсона, вторичный паркинсонизм и другие заболевания, проявляющиеся синдромом паркинсонизма. Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: G20. G21.1. G21.2. G23.1-23.3. G23.8. Возрастная группа: Взрослые: клинические рекомендации. М. 2021 / Parkinson's disease, secondary parkinsonism and other diseases manifested by Parkinson's syndrome. Coding according to the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: G20. G21.1. G21.2. G23.1-23.3. G23.8. Age group: Adults: clinical guidelines. Moscow 2021 (in Russian).

22. *Рудакова А.В., Скоромец А.А., Тимофеева А.А.* Фармакоэкономические аспекты применения интестинального геля, содержащего леводопу и карбидопу, при развернутых стадиях болезни Паркинсона. Медицинские технологии. Оценка и выбор 2016; 1 (23): 74–79. EDN VSLJTB / *Rudakova A.V., Skoromets A.A., Timofeeva A.A.* Pharmacoeconomic aspects of the use of intestinal gel, containing levodopa and carbidopa, in the developed stages of Parkinson's disease. *Evaluation and selection* 2016; 1 (23): 74–79. EDN VSLJTB (in Russian).

23. *Залылова З.А., Латыпова Г.Р.* Маршрутизация пациентов с болезнью Паркинсона, получающих лечение посредством инфузий леводопа/карбидопа интестинального геля (Дуодопа). Болезнь Паркинсона и расстройство движений: руководство для врачей по материалам IV Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием). Под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. М. 2017; 195–6 / *Zalyalova Z.A., Latypova G.R.* Routing of patients with Parkinson's disease receiving treatment by infusions of levodopa/carbidopa intestinal gel (Duodopa). Parkinson's Disease and Movement Disorders. Guidelines for Physicians on the Proceedings of the IV National Congress on Parkinson's Disease and Movement Disorders (with international participation). Eds. S.N. Illarioshkin, O.S. Levin. Moscow 2017; 195–6 (in Russian).

24. *Скоромец А.А. и др.* Леводопа-карбидопа интестинальный гель в терапии больных с развернутыми стадиями болезни Паркинсона: результаты 12-месячного открытого исследования. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова 2017; 117 (2): 22–31 / *Scoromec A.A. i dr.* Levodopa-carbidopa intestinal gel in the therapy of patients with advanced stages of Parkinson's disease: results of a 12-month open-label study. *Journe. Neurol. and a psychiatrist. named after S.S. Korsakov* 2017; 117 (2): 22–31 (in Russian).

25. *Fasano A. et al.* Concomitant medication usage with levodopa-carbidopa intestinal gel: results from the COSMOS study. *Mov. Disord.* 2021; 36 (8): 1853–62.
26. *Zhang X.R. et al.* The advantages of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a systematic review. *Drug Des. Devel. Ther.* 2020; 14: 845–54
27. *Pabwa R., Aldred J., Merola A., Gupta N., Terasawa E., Garcia-Horton V., Steffen D.R., Kandukuri P.L., Bao Y., Ladhani O., Yan C.H., Chaudhari V., Isaacson S.H.* Long-term results of carbidopa/levodopa enteral suspension across the day in advanced Parkinson's disease: Post-hoc analyses from a large 54-week trial. *Clin Park Relat Disord.* 2022; 8: 100181. DOI: 10.1016/j.prdoa.2022.100181. PMID: 36594071; PMCID: PMC9803946.
28. *Fasano A., Ricciardi L., Lena F., Bentivoglio A.R., Modugno N.* Intrajejunal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease: long-term effects on motor and non-motor symptoms and impact on patient's and caregiver's quality of life. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012; 16 (1): 79–89. PMID: 22338551.
29. *Eblers C., Timpka J., Odin P., Honig H.* Levodopa infusion in Parkinson's disease: Individual quality of life. *Acta Neurol Scand.* 2020; 142 (3): 248–254. DOI: 10.1111/ane.13260. Epub 2020 May 22. PMID: 32383152.
30. *Fernandez H., Standaert D., Hauser R.A. et al.* Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel in Advanced Parkinson's Disease: Final 12-Month, Open-Label Results. *Mov Disord.* 2015; 30: 500–508.
31. *Catalán M.J., Escribano P.M., Alonso-Frech F.* Dyskinesias in levodopa-carbidopa intestinal gel infusion era: New challenges, new features. *Mov Disord.* 2017; 32 (4): 624–625. DOI: 10.1002/mds.26903. Epub 2017 Jan 24. PMID: 28116835.
32. *Regidor I., Santos-García D., Catalán M.J., Puente V., Valldeoriola F., Grandas F., Mir P., Parra J.C., Arbelo J.M.* Impact of Disease Duration in Effectiveness of Treatment with Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel and Factors Leading to Discontinuation. *J Parkinsons Dis.* 2019; 9 (1): 173–182. DOI: 10.3233/JPD-181324. PMID: 30562907
33. *Chang F.C., Kwan V., van der Poorten D., Mahant N., Wolfe N., Ha A.D., Griffith J.M., Tsui D., Kim S.D., Fung V.S.* Intraduodenal levodopa-carbidopa intestinal gel infusion improves both motor performance and quality of life in advanced Parkinson's disease. *J Clin Neurosci.* 2016; 25: 41–5. DOI: 10.1016/j.jocn.2015.05.059. Epub 2016 Jan 14. PMID: 26777085.
34. *Poewe W., Bergmann L., Kukreja P., Robieson W.Z., Antonini A.* Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel Monotherapy: GLORIA Registry Demographics, Efficacy, and Safety. *J Parkinsons Dis.* 2019; 9 (3): 531–541. DOI: 10.3233/JPD-191605. PMID: 31282424; PMCID: PMC6700622.
35. *Fernandez H.H., Boyd J.T., Fung V.S.C., Lew M.F., Rodriguez R.L., Slevin J.T., Standaert D.G., Zadikoff C., Vanaganas A.D., Chatamra K., Eaton S., Facheris M.F., Hall C., Robieson W.Z., Benesh J., Espay A.J.* Long-term safety and efficacy of levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2018; 33 (6): 928–936. DOI: 10.1002/mds.27338. Epub 2018 Mar 23. PMID: 29570853.
36. *Poewe W., Chaudhuri K.R., Bergmann L., Antonini A.* Levodopa-carbidopa intestinal gel in a subgroup of patients with dyskinesia at baseline from the GLORIA Registry. *Neurodegener Dis Manag.* 2019; 9 (1): 39–46. DOI: 10.2217/nmt-2018-0034. Epub 2018 Dec 14. PMID: 30547712; PMCID: PMC6360350

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов:**

Гольченко Е.А. – проведен обзор источников информации по заданной теме с ис-

пользованием поисковой системы по биомедицинским исследованиям PubMed в базах данных Medline, Российской научной электронной библиотеки CyberLeninka; выполнено сопоставление данных для выделения основных направлений современных подходов к лечению развернутых стадий болезни Паркинсона, подготовка текста.

Каракулова Ю.В. – постановка проблемы, редактирование текста, участие в научном дизайне, утверждение окончательного варианта работы, консультирование.

Поступила: 14.05.2024

Одобрена: 04.06.2024

Принята к публикации: 21.06.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Каракулова, Ю.В. Терапия развернутых стадий болезни Паркинсона (обзор литературы) / Ю.В. Каракулова, Е.А. Гольченко // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 4. – С. 70-79. DOI: 10.17816/pmj41470-79

Please cite this article in English as: Karakulova Yu.V., Golchenko E.A. Therapy for advanced stages of Parkinson's disease. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 4, pp. 70-79. DOI: 10.17816/pmj41470-79

# МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

---

Научная статья

УДК 618.291-02: 616.056.257-055.2]-037

DOI: 10.17816/pmj41480-86

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ

*Е.Л. Макарова<sup>1\*</sup>, Н.А. Терехина<sup>2</sup>, М.М. Падруль<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Городская клиническая больница имени М.А. Тверье, г. Пермь,

<sup>2</sup>Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,  
Российская Федерация

## PREDICTION OF FETAL GROWTH RESTRICTION IN OBESE WOMEN

*E.L. Makarova<sup>1\*</sup>, N.A. Terekhina<sup>2</sup>, M.M. Padrul<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>M.A. Tverye City Clinical Hospital, Perm,

<sup>2</sup>E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

---

**Цель.** В первом триместре беременности разработать способ прогнозирования задержки роста плода у женщин с ожирением.

**Материалы и методы.** В исследовании принимали участие 85 беременных с ожирением в сроке гестации 6–9 недель. Ожирение устанавливали по индексу массы тела (отношение роста в квадрате (м) к весу (кг)) при значении  $> 30 \text{ кг/м}^2$ . Всем пациенткам определяли содержание в сыворотке крови общей меди ( $\text{Cu}_{\text{об}}$ ) колориметрическим методом, церулоплазмину по методу В.С. Камышникова и вычисляли процентное содержание свободной меди ( $\text{Cu}_{\text{своб}}$ ). Расчет показателя свободной меди проводили

---

© Макарова Е.Л., Терехина Н.А., Падруль М.М., 2024

тел. +7 904 849 37 70

e-mail: makarova\_803@mail.ru

[Макарова Е.Л. (\*контактное лицо) – соискатель кафедры акушерства и гинекологии № 1, ORCID: 0000-0002-1330-8341; Терехина Н.А. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой биологической химии, ORCID: 0000-0002-0168-3785; Падруль М.М. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1, ORCID: 0000-0002-6111-5093].

© Makarova E.L., Terekhina N.A., Padrul M.M., 2024

tel. +7 904 849 37 70

e-mail: makarova\_803@mail.ru

[Makarova E.L. (\*contact person) – Degree Candidate of the Department of Obstetrics and Gynecology №1, ORCID: 0000-0002-1330-8341; Terekhina N.A. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Biological Chemistry, ORCID: 0000-0002-0168-3785; Padrul M.M. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology № 1, ORCID: 0000-0002-6111-5093].

по формуле:  $Cu_{\text{своб}} = (Cu_{\text{об}} - (\text{церулоплазмин} \cdot 3)) / Cu_{\text{об}} \cdot 100$ , где  $Cu_{\text{своб}}$  – содержание свободной меди в сыворотке крови, %;  $Cu_{\text{об}}$  – содержание общей меди в сыворотке крови, мкмоль/л; ЦП – содержание церулоплазмينا в сыворотке крови, мг/л; 3 – коэффициент пересчета. Всех беременных ранжировали на две группы в зависимости от показателя процента свободной меди: группа А – беременные с ожирением и содержанием свободной меди > 25 % ( $n = 26$ ); группа В – беременные с ожирением при показателе процента свободной меди < 25 %, ( $n = 59$ ).

**Результаты.** Среди изученных групп у беременных с ожирением выявлены статистически значимые различия в содержании общей меди ( $p = 0,013$ ), процента свободной меди ( $p = 0,041$ ). В группе беременных с содержанием свободной меди > 25 % в 1,5 раза чаще формировалась хроническая плацентарная недостаточность и в 6,4 раза чаще – синдром задержки роста плода, чем в группе пациенток с содержанием свободной меди < 25 %.

**Выводы.** Показатель свободной меди, определяемый в первом триместре беременности, равный или более 25 %, может служить предиктором формирования задержки роста плода у беременных с ожирением.

**Ключевые слова.** Беременность, ожирение, плацентарная недостаточность, задержка роста плода, медь, церулоплазмин.

**Objective.** To develop a way of prediction of fetal growth restriction in the first trimester of pregnancy in obese women.

**Materials and methods.** 85 obese pregnant women at 6–9 weeks of gestation took part in the study. Obesity was determined by body mass index, as squared height (m)-to-weight (kg) ratio, with a BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>. In the blood serum of all patients the level of total copper ( $Cu_{\text{vol}}$ ) was determined by the colorimetric method, and ceruloplasmin (CP) by of V.S. Kamyshnikov's method and the percentage of free copper ( $Cu_{\text{free}}$ ) was calculated. The free copper index was calculated using the formula:  $Cu_{\text{free}} = (Cu_{\text{vol}} - (\text{ceruloplasmin} \cdot 3)) / Cu_{\text{vol}} \cdot 100$ , where  $Cu_{\text{free}}$  is the percentage of free copper in the blood serum, %;  $Cu_{\text{ob}}$  – content of total copper in blood serum, μmol/l; CP – content of ceruloplasmin in blood serum, mg/l; 3 – conversion factor. All pregnant women were divided into two groups depending on the percentage of free copper: group A – pregnant women with obesity and free copper content > 25 % ( $n = 26$ ); group B – obese pregnant women with a percentage of free copper < 25 %, ( $n = 59$ ). The control group consisted of 20 pregnant women with normal body weight.

**Results.** Among the studied groups, in pregnant women with obesity statistically significant differences in the content of total copper ( $p = 0.013$ ), and the percentage of free copper ( $p = 0.041$ ) were revealed. In the group of pregnant women with a free copper content > 25 % chronic placental insufficiency occurred 1.5 times more frequently and fetal growth restriction syndrome was 6.4 times more frequent than in the group of patients with a free copper content of < 25 %.

**Conclusion.** The free copper level, determined in the first trimester of pregnancy equal to 25% or more, can be considered as a predictor of fetal growth restriction in obese pregnant women.

**Keywords.** Pregnancy, obesity, fetal growth restriction, placental insufficiency, copper, ceruloplasmin.

## ВВЕДЕНИЕ

При ожирении матери развитие плода и формирование плаценты происходит в метаболически измененных условиях. Ожирение беременных сопровождается не только нарушением метаболизма углеводов и жиров, но и значимыми изменениями содержания микроэлементов и витаминов (железо, медь, марганец, витамин D, А, Е и другие) [1–3]. При избытке жира в организме содержание микроэлементов может снижаться,

формируя дефициты, или кумулироваться, оказывая токсические эффекты [4; 5]. На основании данных наблюдений предполагается, что металлы и другие химические элементы могут быть вовлечены в патогенез ожирения и связанных с ним осложнений. Медь является незаменимым нутриентом для человека, однако как недостаток, так и ее избыток могут быть губительны для организма. Наблюдательные исследования связывают повышенный уровень меди с формированием заболеваний сердечно-сосудистой системы,

патологии печени, опорно-двигательного аппарата [6–8]. Роль свободной меди в патогенезе ожирения, инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа опосредована прооксидантным и провоспалительным действием металла, о чем косвенно свидетельствует обратная взаимосвязь между повышенным уровнем меди в сыворотке крови пациентов с ожирением и снижением активности антиоксидантных систем сыворотки крови<sup>1</sup>. Повышенное содержание свободной меди в организме увеличивает окислительный стресс и ускоряет повреждение тканей и органов, способствуя развитию заболеваний<sup>2</sup>.

При ожирении во время беременности чаще формируются акушерские осложнения [9]. Нарушение маточно-плацентарного кровообращения, несмотря на избыточное питание матери, может приводить к прогрессирующей плацентарной недостаточности (ПН) и рождению маловесных к сроку гестации детей [10]. Кроме того, гестационный процесс при ожирении матери протекает на фоне изменений реологических и коагуляционных свойств крови – повышения общего коагулянтного потенциала, снижения фибринолитической активности, что приводит к нарушениям внутриплацентарной гемодинамики и развитию осложнений беременности [9]. Плацентарная недостаточность влечет за собой нарушение питательной, эндокринной, иммунной, газообменной функций с формированием синдрома задержки роста плода (ЗРП) [11]. Морфологические критерии плацентарной недостаточности формируются во время первой или второй волны инвазии

тритообласта (6–8 и 14–16 недель соответственно) [12], но клинические проявления в виде нарушения кровотока в маточно-плацентарном русле, задержки развития плода формируются во второй половине беременности. У матерей с ожирением в 2 раза чаще рождаются плоды с задержкой роста, что связано с нарушением функции плаценты и выработки инсулиноподобного фактора роста у плода внутриутробно [13]. Основные методы прогноза ЗРП основаны на ультразвуковом измерении размеров плода в течение беременности<sup>3</sup>, наличия биохимических и генетических маркеров [14].

Таким образом, задержка роста плода остается трудно прогнозируемой патологией и требует дальнейшего анализа, в том числе у женщин с ожирением.

*Цель исследования* – разработка способа прогнозирования задержки роста плода у женщин с ожирением в первом триместре беременности на основании изучения показателя свободной меди в сыворотке крови.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось с соблюдением этических принципов медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, приведенных в Хельсинкской декларации Всемирной организации здравоохранения. Обследованы 85 беременных с ожирением в сроке 6–9 недель беременности в Центре планирования семьи и пренатальной диагностики поликлиники ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России. Ожирение устанавливали по индексу массы тела (ИМТ) (отношение роста в квадрате (м) к весу (кг)) при значении показателя  $> 30 \text{ кг/м}^2$ . Всех беременных ран-

<sup>1</sup> Тиньков А.А. Нарушения обмена химических элементов при ожирении и ассоциированных метаболических расстройствах и роль их коррекции в профилактике метаболического синдрома: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Специальность 14.03.03 «Патологическая физиология». 2022; 48.

<sup>2</sup> Copper. (2024, April 22). Linus Pauling Institute, available at: <https://lpi.oregonstate.edu/mic/minerals/copper>

<sup>3</sup> Недостаточный рост плода, требующий предостережения медицинской помощи матери: клинические рекомендации. М. 2020; 83.

жировали на две группы в зависимости от показателя процента свободной меди: группа А – беременные с ожирением и содержанием свободной меди  $> 25\%$  ( $n = 26$ ); группа В – беременные с ожирением при показателе процента свободной меди  $< 25\%$  ( $n = 59$ ). Контрольную группу составили 20 беременных с нормальной массой тела. Всем пациенткам определяли содержание в сыворотке крови общей меди ( $Cu_{об}$ ) колориметрическим методом [15], церулоплазмينا (ЦП) по методу [16] и вычисляли процентное содержание свободной меди ( $Cu_{своб}$ ). Расчет показателя свободной меди проводили по формуле:  $Cu_{своб} = (Cu_{об} - (ЦП \cdot 3)) / Cu_{об} \cdot 100$ , где  $Cu_{своб}$  – содержание свободной меди в сыворотке крови, %;  $Cu_{об}$  – содержание общей меди в сыворотке крови, мкмоль/л; ЦП – содержание церулоплазмينا в сыворотке крови, мг/мл; 3 – коэффициент пересчета. Для анализа полученных результатов применяли методы описательной статистики, достоверность межгрупповых различий оценивали по  $t$ -критерию для независимых выборок. Разница считалась достоверной при уровне значимости  $p < 0,05$ . Расчет относительного риска проводился при доверительном интервале 95 %. Построение прогностической модели риска определенного исхода выполнялось при помощи метода бинарной логистической регрессии.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Содержание меди в сыворотке крови беременных с нормальной массой тела составило  $33,7 \pm 2,1$  мкмоль/л, достоверно отличаясь от такового у женщин из группы А ( $45,4 \pm 8,6$  мкмоль/л,  $p = 0,01$ ) и группы В ( $41,5 \pm 7,3$  мкмоль/л,  $p = 0,01$ ), при этом отличий между показателями групп А и В не выявлено,  $p = 0,71$ . Содержание церулоплазмينا в сыворотке крови женщин с ожирением из группы А было ниже, чем у женщин из

группы В ( $631,4 \pm 94,6$  против  $734,3 \pm 81,8$  мг/л), и достоверно не отличалось от показателя пациенток с нормальной массой тела ( $677,4 \pm 83,4$  мг/л). По формуле проведен расчет процента свободной меди, который отражает количество этого элемента, не связанного с белками, в основном с церулоплазмином. При расчете показателя свободной меди у женщин с нормальной массой тела выявлено значение  $9,8 \pm 1,1\%$ . Показатель свободной меди в группе А у беременных с ожирением оказался в 2,5 раза выше, чем у беременных из группы В ( $34,6 \pm 6,9\%$  против  $14,3 \pm 7,0\%$ ,  $p = 0,041$ ). Показано, что свободная двухвалентная медь в избыточном количестве может повреждать клетки и вызывать экспрессию тканевого прокоагулянтного фактора [17]. Такие изменения в организме могут привести к развитию внутрисосудистого свертывания крови и формированию тромбов. Выраженная дисфункция эндотелия развивается при нарушениях обмена меди при беременности [18].

В группе А у беременных с содержанием свободной меди  $> 25\%$  в плацентарной ткани в 1,5 раза чаще определяются изменения, характерные для хронической плацентарной недостаточности (таблица), при этом в 6,4 раза чаще формируется синдром задержки развития плода, чем в группе пациенток с содержанием свободной меди менее 25 % [ $OR = 6,38$ ; 95 % ДИ 2,39–16,99  $p = 0,01$ ]. При ожирении в сочетании с высоким содержанием  $Cu_{своб}$  ( $\geq 25\%$ ) в 61,5 % случаев была выявлена ПН, которая в 38,5 % реализовалась в ЗРП, по сравнению с данными женщин с ожирением, где ПН выявлена в 39 %, а ЗРП только в 6 % ( $p = 0,001$ ) (рисунок).

Формирование задержки роста плода при наличии плацентарной недостаточности у женщин с ИМТ более  $30 \text{ кг/м}^2$  сопровождается достоверно более высоким содержанием процента свободной меди ( $34,6 \pm 6,9$  против  $14,3 \pm 7,0\%$ ,  $p = 0,041$ ).

**Относительный риск развития патологии плаценты (гистологические признаки) у женщин с ожирением, %**

Гистологический признак	Группа А (n = 26), абс./%	Группа В (n = 59), абс./%	OR	95 % ДИ [НГ-ВГ]	p
Фиброз стромы ворсин	15/57,7	20/33,9	1,70	1,04–2,76	0,04
Тромбозы межворсинчатого пространства	10/38,5	9/15,2	2,52	1,16–5,46	0,01
Тромбоз пупочной вены	7/26,9	1/1,7	15,88	1,16–122,64	< 0,001
Диссоциация	21/80,8	16/27,1	2,98	1,88–4,71	< 0,001
Склерозирование	3/11,5	6/10,1	1,12	0,30–4,19	0,85
Облитерирующая ангиопатия стволых опорных ворсин	9/34,6	8/13,6	2,55	1,11–5,87	0,02
ПН хроническая (всего)	16/61,5	23/39,0	1,57	1,01–2,45	0,05
компенсированная	6/23,0	10/16,9	1,36	0,55–3,35	0,50
субкомпенсированная	4/15,4	6/10,1	1,51	0,46–4,91	0,49
декомпенсированная	6/23,0	7/11,9	1,62	0,56–4,63	0,36

Примечание: OR – относительный риск, 95 % ДИ [НГ-ВГ] – доверительный интервал, нижняя и верхняя границы.

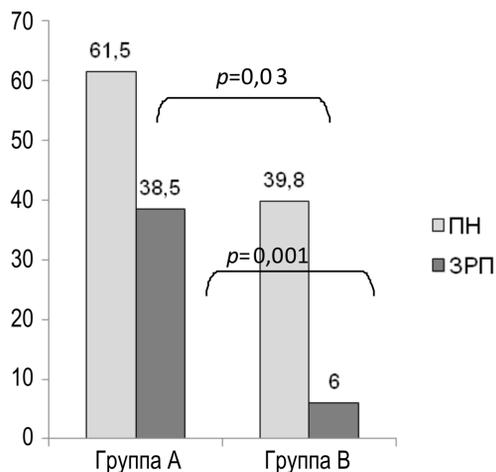


Рис. Количество случаев плацентарной недостаточности и задержки роста плода у женщин с ожирением, %. Группа А – женщины с ожирением и содержанием индекса свободной меди равно/более 25 %; группа В – женщины с ожирением и содержанием индекса свободной меди менее 25 %

ная недостаточность дала долю верного предсказания 62,0 % ( $p = 0,01$ ), а показатель свободной меди > 25 % увеличил долю верного предсказания до 74 % ( $p = 0,02$ ). Прогнозирование задержки роста плода при плацентарной недостаточности осуществляют следующим образом: у женщины при постановке на диспансерный учет по беременности при первом скрининговом обследовании в женской консультации устанавливают нарушение жирового обмена. При сдаче обязательных скрининговых исследований в первом триместре в сыворотке крови беременной определяют содержание церулоплазмينا и общей меди, процент свободной меди. При содержании свободной меди > 25 % женщину с ожирением относят в группу риска задержки роста плода и прогнозируют это осложнение. Получен патент № 2785904 от 26.09.22 г.<sup>4</sup>

В результате пошаговой логистической регрессии по прогнозу формирования задержки роста плода определены предикторы: плацентарная недостаточность и процент свободной меди > 25 %, где плацентар-

<sup>4</sup> Макарова Е.Л., Терехина Н.А., Падруль М.М. Способ прогнозирования синдрома задержки развития плода у беременных женщин с ожирением: патент, № 2785904 Российская Федерация. Заявка № 2022125228 от 26.09.2022. Дата регистрации 14.12.22г, дата публикации 14.12.22. Бюл. № 35; 6 с.

## ВЫВОДЫ

Показатель свободной меди > 25 %, определяемый в первом триместре беременности, может служить предиктором формирования задержки роста плода у беременных с ожирением.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Макарова Е.Л., Терехина Н.А. Влияние беременности на показатели обмена железа и меди у женщин с нормальной массой тела и женщин с ожирением. Клиническая лабораторная диагностика. 2021; 66 (4): 205–209. DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-4-205-209 / Makarova E.L., Terekhina N.A. The effect of pregnancy on iron and copper metabolism in women with normal body weight and obese women. *Clinical laboratory diagnostics*. 2021; 66 (4): 205–209. DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-4-205-209 (in Russian).

2. Коденцова В.М., Буцкая Т.В., Ладодо О.Б., Рисник Д.В., Макарова С.Г., Олина А.А., Мошкина Н.А. Прием витаминно-минеральных комплексов во время беременности необходим: сравнительный анализ действующих рекомендаций. Вопросы практической педиатрии. 2022; 2 (17): 136–147 / Kodentsova V.M., Butskaya T.V., Ladodo O.B., Risnik D.V., Makarova S.G., Olina A.A., Moshkina N.A. Taking vitamin-mineral complexes during pregnancy is necessary: a comparative analysis of current recommendations. *Questions of practical pediatrics*. 2022; 2 (17): 136–147 (in Russian).

3. Макарова Е.Л., Терехина Н.А. Показатели обмена железа в сыворотке крови беременных при экстрагенитальной патологии. Уральский медицинский журнал 2020; 5 (188): 146–151. DOI: 10.25694/URMJ.2020.05.30 / Makarova E.L., Terekhina N.A. Indicators of iron

metabolism in the blood serum of pregnant women with extragenital pathology. *Ural Medical Journal* 2020; 5 (188): 146–151. DOI: 10.25694/URMJ.2020.05.30 (in Russian).

4. Elobeid M.A., Padilla M.A., Brock D.W., Ruden D.M. Endocrine Disruptors and Obesity: An Examination of Selected Persistent Organic Pollutants in the NHANES 1999–2002 Data. Psychology Faculty Publications. 2010; 7 (7): 2988–3005. DOI: 10.3390/ijerph7082988.

5. Koeinig M.D., Tussing-Humphreys L., Day J., Cadwell B., Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis during pregnancy. *Nutrients*. 2014; 6 (8): 3062–83. DOI: 10.3390/nu6083062.

6. Song M., Vos M.B., McClain C.J. Copper-fructose interactions: A novel mechanism in the pathogenesis of NAFLD. *Nutrients*. 2018; 10 (11): 1815.

7. DiNicolantonio J.J., Mangano D., O'Keefe J.H. Copper deficiency may be a leading cause of ischaemic heart disease. *Open Heart*. 2018; 5 (2): e000784.

8. Cabral M., Kuxhaus O., Eichelmann F. Trace element profile and incidence of type 2 diabetes, cardiovascular disease and colorectal cancer: results from the EPIC-Potsdam cohort study. *Eur J Nutr*. 2021; 60 (6): 3267–3278.

9. Камн Н.И., Сокур Т.Н. Особенности функционального состояния фетоплацентарного комплекса у беременных с ожирением. Проблемы беременности 2004; 8: 28–34 / Kamn N.I., Sokur T.N. Features of the functional state of the fetoplacental complex in obese pregnant women. *Problems of pregnancy* 2004; 8: 28–34 (in Russian).

10. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG. Practice bulletin no 134: fetal growth restriction. *Obstet Gynecol*. 2013; 121 (5): 1122–1133.

11. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Белоцерковцева Л.Д. Синдром задержки роста плода: патогенез, диагностика, лечение, акушерская тактика. М.: Издательская группа ГЭОТАР-Медиа.

2014; 101 / *Strizbakov A.N., Ignatko I.V., Timokhina E.V., Belotserkovtseva L.D.* Fetal growth restriction syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment, obstetric tactics. Moscow: Publishing group GEOTAR-Media 2014; 101 (in Russian).

12. *Akolekar R., Pérez Penco J.M.* Fetal Diagn Ther. Am J Obstet Gynecol. 2010; 2: 27.

13. *Петренко Ю.В., Иванов Д.О., Мартягина М.А.* Инсулиноподобный фактор роста и его динамика у детей первого года жизни, рожденных от матерей с ожирением. Педиатр 2019; 1 (10): 13–20 / *Petrenko Yu.V., Ivanov D.O., Martiyagina M.A.* Insulin-like growth factor and its dynamics in children of the first year of life born to obese mothers. *Pediatr* 2019; 1 (10): 13–20 (in Russian).

14. *Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Хачатрян З.В.* Прогностическая значимость определения внеклеточной фетальной ДНК в плазме крови при задержке роста плода. Акушерство и гинекология 2021; 6: 60–65. DOI: 10.18565/aig.2021.6.60-65 / *Kan N.E., Tyutyunnik V.L., Khachatryan Z.V.* Prognostic significance of determining extracellular fetal DNA in blood plasma during fetal growth retardation. *Obstetrics and Gynecology* 2021; 6: 60–65. DOI: 10.18565/aig.2021.6.60-65 (in Russian).

15. *Landers J.W., Zak B.* Determination of serum copper and iron in a single small sample. *Am J. Clin. Pathol.* 1958; 29 (6): 590–592.

16. *Камышников В.С.* Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: справочник. М.: Медпрессинформ 2024; 720 / *Kamyshnikov V.S.* Clinical and biochemical laboratory diagnostics: reference book. Moscow: Medpressinform 2024; 720 (in Russian).

17. *Ващенко В.И.* Церулоплазмин от метаболита до лекарственного средства. Психофармакология и биологическая наркология 2006; 6 (3): 1254–1269 / *Vashchenko V.I.* Ceruloplasmin from metabolite to drug. *Psychopharmacology and biological narcology* 2006; 6 (3): 1254–1269 (in Russian).

18. *Vukelis J.* Variations of Serum Copper Values in Pregnancy. *Srpski Arhiv Za Celokupno Lekarstvo* 2012; 140 (1–2): 42–46.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов** равноценен.

Поступила: 20.05.2024

Одобрена: 06.06.2024

Принята к публикации: 21.06.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Макарова, Е.Л. Прогнозирование задержки роста плода у женщин с ожирением / Е.Л. Макарова, Н.А. Терехина, М.М. Падруль // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 4. – С. 80-86. DOI: 10.17816/pmj41480-86

Please cite this article in English as: Makarova E.L., Terekhina N.A., Padrul M.M. Prediction of fetal growth restriction in obese women. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 4, pp. 80-86. DOI: 10.17816/pmj41480-86

Научная статья

УДК 616.12-008.331.1-06: [616,98: 578.834.1]-06: 616.12-008.331-07

DOI: 10.17816/pmj41487-100

## ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ АНОМАЛЬНЫХ МОДЕЛЕЙ СУТОЧНОГО РИТМА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТЕНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ

*Н.М. Сюзева, О.В. Масалкина, Н.А. Козиолова\*, А.И. Чернявина*

*Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Российская Федерация*

## PREDICTORS OF THE DEVELOPMENT OF ABNORMAL PATTERNS OF CIRCADIAN BLOOD PRESSURE RHYTHM IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AFTER A NEW CORONAVIRUS INFECTION

*N.M. Syuzeva, O.V. Masalkina, N.A. Koziolova\*, A.I. Chernyavina*

*E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation*

**Цель.** Определить предикторы развития аномальных моделей суточного ритма артериального давления (АД) у больных гипертонической болезнью (ГБ), перенесших новую коронавирусную инфекцию (НКВИ).

**Материалы и методы.** Настоящая работа представляет собой сравнительное клиническое исследование одних тех же больных ГБ до и после перенесенной НКВИ с ретроспективной оценкой данных. В течение 2 лет среди 842 больных с факторами сердечно-сосудистого риска в настоящее исследование в соответствии с критериями включения и невключения было определено 70 пациентов с ГБ с целевыми уровнями офисного АД, при домашнем мониторинговании и при проведении суточного мониторингования АД (СМАД) на фоне постоянной антигипертензивной терапии, у которых после НКВИ

© Сюзева Н.М., Масалкина О.В., Козиолова Н.А., Чернявина А.И., 2024

тел. +7 342 222 71 13

e-mail: nakoziolova@mail.ru,

[Сюзева Н.М. – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0001-8754-2950; Масалкина О.В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0009-0006-3364-0591; Козиолова Н.А. (\*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0001-7003-5186; Чернявина А.И. – доктор медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0002-0051-6694].

© Syuzeva N.M., Masalkina O.V., Koziolova N.A., Chernyavina A.I., 2024

tel. +7 342 222 71 13

e-mail: nakoziolova@mail.ru

[Syuzeva N.M. – Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases № 2, ORCID: 0000-0001-8754-2950; Masalkina O.V. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases № 2, ORCID: 0009-0006-3364-0591; Koziolova N.A. (\*contact person) – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases № 2, ORCID: 0000-0001-7003-5186; Chernyavina A.I. – DSc (Medicine), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases № 2, ORCID: 0000-0002-0051-6694].

при проведении СМАД зарегистрированы аномальные модели суточного ритма АД. Всем больным ГБ было выполнено комплексное обследование до и после НКВИ.

**Результаты.** После перенесенной НКВИ у более чем у 50 % больных ГБ, у которых до ее развития были достигнуты целевые диапазоны офисного АД, при домашнем измерении и СМАД на фоне постоянной антигипертензивной терапии при высокой приверженности лечению показатели АД не были в целевых значениях, вариабельность АД была выше допустимых значений, а у 73 % больных среднесуточное пульсовое АД было выше 53 мм рт. ст. Аномальные модели суточного ритма АД у больных ГБ после НКВИ были выявлены у 61,5 %: non-dipper – у 28,6 %; night-dipper – у 21,9 %, маскированная ночная АГ – у 17,1 %.

**Выводы.** Придикторную значимость развития аномальных моделей суточного ритма АД у больных ГБ после НКВИ проявили три качественных показателя: скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по цистатину С < 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, сосудистый плечелодыжечный индекс (CAVI) > 9 и высокая частота полиморфизма гена AGT – генотип Т/Т (у 54,3 % пациентов).

**Ключевые слова.** Суточный ритм артериального давления, постковидный синдром.

**Objective.** To determine the predictors of the development of abnormal patterns of circadian blood pressure (BP) rhythm in patients with arterial hypertension (AH) after a new coronavirus infection (NCVI).

**Materials and methods.** The study is a comparative clinical research of the same patients with hypertension before and after NCVI with retrospective evaluation of the data. Within 2 years from 842 patients with cardiovascular risk factors, according to the inclusion and non-inclusion criteria 70 patients with target levels of office BP, home monitoring and 24-hour blood pressure monitoring (ABPM) on the background of a continuous antihypertensive therapy were included in the study. Abnormal patterns of circadian BP were recorded after NCVI during ABPM in all of them. All patients with hypertension underwent a complete examination before and after NCVI.

**Results.** After NCVI in patients with AH who had achieved the target ranges of office BP before its development, at home measurement and ABPM against the background of continuous antihypertensive therapy with high adherence to treatment, in more than 50 % of patients BP readings were not in the target values, in more than 50 % of the examined patients, BP variability was higher than the permissible values, in 73 % of patients the average daily BP was above 53 mm Hg. Abnormal patterns of circadian BP rhythm in patients with hypertension after NCVI were detected in 61.5 %: "Non-dipper" in 28.6 %; "Night-dipper" – in 21.9 %, masked nocturnal hypertension – in 17.1 %.

**Conclusion.** The indicative significance of the development of abnormal patterns of circadian BP rhythm in patients with hypertension after NCVI was demonstrated by 3 qualitative indicators: glomerular filtration rate with cystatin C < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, cardio-ankle vascular index (CAVI) ≥ 9, and a high frequency of AGT gene polymorphism – T/T genotype (in 54.3 % of patients).

**Keywords.** Circadian blood pressure rhythm, post-COVID syndrome.

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на снижение частоты фатальных и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных после перенесенной новой коронавирусной инфекции (НКВИ), в последнее время растет обеспокоенность по поводу потенциального воздействия COVID-19 на сердечно-сосудистую систему и его связи с артериальной гипертензией (АГ). Люди с различными симптомами, характеризующими поражение

сердечно-сосудистой системы, продолжают обращаться за медицинской помощью во всем мире, даже после того, как острая фаза инфекции SARS-CoV-2 утихла [1]. Более 200 симптомов, затрагивающих различные системы органов, были признаны потенциальными осложнениями COVID-19.

Метаанализ 30 наблюдательных исследований показал, что в 19 исследованиях представлены существенные доказательства, демонстрирующие повышенный риск развития АГ после инфекции COVID-19 [2].

Были разработаны различные теории, которые предполагают связь между COVID-19 и повышенным артериальным давлением (АД). Тем не менее точная связь между инфекцией SARS-CoV-2 и долгосрочным риском развития и прогрессирования АГ остается недостаточно изученной. Предполагается, что эндотелиальная травма и дисфункция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы могут быть причинами повышения АД после НКВИ.

В проведенных исследованиях изменений уровня АД после НКВИ преимущественно оцениваются офисное АД и среднесуточные его показатели при выполнении суточного мониторирования АД (СМАД) [3]. Данные о частоте и предикторах развития аномальных моделей суточного ритма АД у больных гипертонической болезнью (ГБ) после НКВИ практически отсутствуют.

Все вышепредставленное подчеркивает необходимость тщательного исследования взаимосвязи между COVID-19 и прогрессированием АГ. Эти идеи необходимы для разработки эффективных подходов к профилактике и управлению АД, особенно у больных ГБ, переживших инфекцию COVID-19.

*Цель исследования* – определить предикторы развития аномальных моделей суточного ритма артериального давления у больных гипертонической болезнью, перенесших НКВИ.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Представлен фрагмент клинического проспективного наблюдательного исследования, которое проводится с 2017 г. по настоящее время.

Настоящая работа представляет собой сравнительное клиническое исследование одних тех же больных ГБ до и после перенесенной НКВИ с ретроспективной оценкой данных.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В течение 2 лет обследовали 842 больных с факторами сердечно-сосудистого риска, в настоящее исследование было включено 70 пациентов с ГБ с целевыми уровнями офисного АД, при домашнем мониторинге и при проведении СМАД на фоне постоянной антигипертензивной терапии, у которых после НКВИ при проведении СМАД зарегистрированы аномальные модели суточного ритма АД. Всем больным ГБ было выполнено комплексное обследование до и после перенесенной НКВИ. Диагноз перенесенной НКВИ подтверждался по данным теста полимеразной цепной реакции (ПЦР-тест) и мазка на коронавирус SARS-CoV-2 (АО «Вектор Бест», Россия).

Критерии включения в исследование: подтвержденный диагноз гипертонической болезни любой степени повышения АД, I–II стадии до развития НКВИ; достижение целевого уровня офисного АД при СМАД до развития НКВИ; постоянный прием антигипертензивной терапии с высоким уровнем приверженности лечению; после НКВИ – наличие аномальных моделей суточного ритма АД при проведении СМАД.

Критерии невключения: наличие ассоциированных клинических состояний, вторичная АГ, наличие острой респираторной вирусной инфекции или пневмонии при отрицательном ПЦР-тест на НКВИ давностью менее 3 месяцев; тяжелые заболевания печени в анамнезе (хронические гепатиты, циррозы); тяжелая хроническая болезнь почек (ХБП) в анамнезе (стадия 4–5 по скорости клубочковой фильтрации (СКФ), опре-

деленной по формуле СКД-ЕPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), диализ, трансплантация); тяжелые заболевания крови и аутоиммунные заболевания крови в анамнезе; нарушения функции щитовидной железы; сахарный диабет 1-го и 2-го типа; онкологические заболевания; острые воспалительные и инфекционные заболевания, в том числе туберкулез легких в анамнезе; тяжелая деменция и психические расстройства, препятствующие подписанию информированного согласия пациентом.

Всем пациентам до и после перенесенной НКВИ (не позднее чем за 3 месяца) было измерено офисное (клиническое) АД, рассчитано среднее АД при домашнем измерении (по дневнику за последние 7 дней), проведено суточное мониторирование АД (СМАД) с помощью аппарата Card (X) ploge (Meditech, Венгрия). При СМАД определялись амбулаторное среднесуточное, среднее ночное и среднее дневное систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) АД, суточный индекс (СИ) САД и ДАД, частота встречаемости различных типов суточных кривых, вариабельность САД и ДАД в дневное и ночное время, среднесуточное пульсовое АД (ПД САД и ПД ДАД), величина утреннего подъема (ВУП) САД и ДАД, целевой диапазон АД в зависимости от возраста и поражения органов-мишеней. Нормальные значения показателей АД представлены в табл. 1 [4; 5].

Согласно уровню снижения САД и ДАД в ночное время определяли четыре типа суточных кривых (табл. 2) [5].

Для верификации маскированной ночной АГ использовались следующие критерии: уровень среднего дневного амбулаторного АД < 135/85 мм рт. ст., среднего ночного амбулаторного АД ≥ 120/70 мм рт. ст., независимо от уровня среднего суточного амбулаторного АД при значении офисного АД < 140/90 мм рт. ст. [6].

Таблица 1

**Нормальные значения показателей АД**

Показатель	Данные	День	Ночь
АД при домашнем измерении, мм рт. ст.	< 135/85		
Среднее суточное АД, мм рт. ст.	< 130/80		
Среднее дневное АД, мм рт. ст.		< 135/85	
Среднее ночное АД, мм рт. ст.			< 120/70
Степень ночного снижения САД и ДАД, %	10–20		
Вариабельность САД, мм рт. ст.		< 15	< 15
Вариабельность ДАД, мм рт. ст.		< 14	< 12
Величина утреннего подъема САД, мм рт. ст.	< 56		
Величина утреннего подъема ДАД, мм рт. ст.	< 36		
Среднее суточное пульсовое АД, мм рт. ст.	≤ 53		

Примечание: САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД.

Таблица 2

**Типы кривых суточного ритма АД**

Степень ночного снижения	Тип кривых	Показатель СИ, %
Нормальная степень ночного снижения АД	dipper	10–20
Недостаточная степень ночного снижения АД	non-dipper	< 10
Повышенная степень ночного снижения АД	over-dipper	> 20
Устойчивое повышение ночного АД	night peaker	< 0

Примечание: СИ – суточный индекс.

Для оценки приверженности использовались следующие методы: ведение дневника самоконтроля АД и приема препаратов, мо-

дифицированный опросник Мориски – Грина (MMAS-8), достижение целевых показателей на фоне лечения. Высокая приверженность лечению определялась при наличии 8 баллов по опроснику Мориски – Грина, средняя – при наличии 6–7 баллов, плохая – менее 6 баллов.

Для оценки когнитивных функций определялось количество баллов по краткой шкале оценки психического статуса MMSE (Mini Mental State Examination). Интерпретация результатов была следующей: 28 баллов – легкие когнитивные нарушения; 25–27 баллов – умеренные когнитивные нарушения; 20–24 балла – легкая деменция; 10–19 баллов – умеренная деменция; < 10 баллов – тяжелая деменция.

Для оценки тревоги и депрессии определялось количество баллов по шкале HADS (The hospital Anxiety and Depression Scale) [7]. Шкала составлена из 14 утверждений, и включает две части: тревога (I часть) и депрессия (II часть). Для интерпретации результатов определяли баллы по каждой части в отдельности: 0–7 баллов – отсутствие симптомов тревоги и депрессии; 8–10 баллов – субклинически выраженная тревога/депрессия; 11 баллов и выше – клинически выраженная тревога/депрессия.

Для оценки поражения почек у больных ГБ определяли креатинин в сыворотке крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), концентрацию цистатина С в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с применением реактива BioVendor (Чехия) на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США) с расчетом СКФ, основанной на цистатине С. Референсными значениями цистатина С считали  $1043,1 \pm 107,5$  нг/мл. Увеличение экскреции альбумина/белка с мочой определяли с помощью тест-полосок.

Для оценки показателей структурно-функционального состояния сердца исполь-

зовали трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ) на аппарате Vivid S5 (GE Healthcare, США) с определением размеров левого желудочка (ЛЖ), систолической и диастолической функций, расчетом массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекса ММЛЖ (ИММЛЖ). У пациентов с нормальной массой тела ИММЛЖ рассчитывался как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела (ППТ), критерием ГЛЖ являлись ИММЛЖ  $> 115$  г/м<sup>2</sup> у мужчин и  $> 95$  г/м<sup>2</sup> у женщины. Для пациентов с избыточной массой тела и ожирением ИММЛЖ оценивался по формуле ASE как отношение ММЛЖ к росту в метрах<sup>2</sup>, критерием ГЛЖ являлись ИММЛЖ для мужчин  $> 50$  г/м<sup>2</sup>, для женщин  $> 47$  г/м<sup>2</sup>.

С целью оценки поражения артерий у больных ГБ проводилась объемная сфигмоплетизмография на приборе VaSera VS-1000 (Fucuda Denshi, Япония). Оценивались следующие показатели: определение сердечно-лодыжечно-сосудистого индекса (CAVI1), каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны (СПВ) (PWVcf), СПВ в плечелодыжечном сегменте справа и слева (R-PWV и L-PWV), СПВ плечевой артерии (B-PWV), СПВ в аорте (PWVa), СПВ в сонной артерии (C-PWV), лодыжечно-плечевого индекса справа и слева (R-ABI и L-ABI) и индекса аугментации (R-AI). Увеличение артериальной жесткости оценивали по  $PWVcf > 10$  м/с и / или R-PWV и L-PWV  $\geq 18$  м/с и/или индексу CAVI1  $> 9$  и/или ABI  $< 0,9$ .

Пациентам было выполнено определение генотипов по маркерам AGT Thr174Met вариант rs4762, GNB3 C825T вариант rs5443, MTHFR C677T вариант rs1801133, MTRR Ile22Met вариант rs1801394, ApoE Cys130Arg вариант rs 429358, PPAR $\alpha$  G/C вариант rs4253778. Определялись следующие генотипы: для гена AGT – C/C, C/T, T/T; для гена GNB3 – C/C, C/T, T/T; для гена MTHFR – C/C, C/T, T/T; для гена MTRR – A/A, A/G, G/G; для гена ApoE – T/T, T/C, C/C; для гена PPAR $\alpha$  – G/G, G/C, C/C.

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета программ Statistica 10.0. При проведении статистической обработки данных критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Проверка нормальности распределения признаков в группах проводилась с использованием критериев Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. Для количественных признаков, соответствующих закону нормального распределения, производился расчет средних арифметических значений и среднеквадратических отклонений ( $M \pm SD$ ), при распределении, не соответствующем закону нормального распределения, рассчитаны медианы, 25-й и 75-й квартили (Med). Для категориальных признаков были рассчитаны абсолютная частота и частота проявления признака в процентах (%). При сравнении средних количественных показателей и нормальном распределении использовался критерий Стьюдента, при распределении, не соответствующем закону нормального распределения, – критерий Манна – Уитни; для категориальных показателей – критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса на непрерывность.

Для определения наличия взаимосвязи между количественными признаками применялся корреляционный анализ Спирмена, между качественными признаками – использовали коэффициент взаимной сопряженности А.А. Чупрова. В соответствии с рекомендациями Rea и Parker определяли уровень значимости полученных взаимосвязей. За критический уровень статистической значимости нулевых гипотез при оценке взаимосвязи был принят уровень  $p < 0,05$ . При составлении таблиц сопряженности определяли отношения шансов (ОШ), относительного риска (ОР) и 95%-ный доверительный интервал (ДИ) для этих показателей.

Оценка предикторной значимости кандидатов-предикторов развития аномальных моделей суточного ритма АД проводилась с помощью логистического регрессионного анализа. Для оценки качества логистической регрессии применялся ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic) с расчетом количественного показателя площади под кривой (AUC – Area Under Curve)  $> 0,5$  при  $p < 0,05$ , оценивались ее чувствительность и специфичность.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний период включения больных до НКВИ составил  $2,8 \pm 0,4$  месяца, после НКВИ –  $2,1 \pm 0,6$  месяца ( $p = 0,117$ ). Средний возраст пациентов –  $54,2 \pm 8,7$  года, 31 (44,3 %) женщина и 39 (55,7 %) мужчин. Приверженность к антигипертензивной терапии составила  $7,81 \pm 0,05$  и  $7,90 \pm 0,08$  балла по модифицированному опроснику Мориски – Грина соответственно до и после НКВИ ( $p = 0,496$ ). Пациенты до и после развития НКВИ не отличались по факторам сердечно-сосудистого риска, сопутствующей патологии, приему постоянной антигипертензивной терапии.

В табл. 3 представлены показатели АД у больных ГБ до и после развития НКВИ.

В табл. 4 представлены показатели у больных ГБ, отражающие фильтрационную функцию почек, до и после развития НКВИ.

Корреляционный анализ показал, что с аномальными моделями суточного ритма АД среди показателей, отражающих фильтрационную функцию почек, у больных ГБ после НКВИ были взаимосвязаны только СКФсуз ( $K = 0,202$ ;  $p = 0,017$ ) с обратной средней степенью выраженности корреляций и наличие увеличения экскреции альбумина / белка с мочой ( $K = 0,407$ ;  $p < 0,001$ ) с прямой средней степенью выраженности корреляцией.

Таблица 3

**Показатели артериального давления у больных гипертонической болезнью  
до и после заболевания НКВИ, n = 70**

Показатель	Больные до НКВИ	Больные после НКВИ	<i>p</i>
Офисное САД, мм рт. ст.	128 ± 12	142 ± 16	< 0,001
Офисное ДАД, мм рт. ст.	76 ± 5	94 ± 8	< 0,001
Целевой уровень офисного АД, абс. (%)	69 (98,6)	32 (45,7)	< 0,001
САД при домашнем измерении, мм рт. ст.	131 ± 10	141 ± 18	< 0,001
ДАД при домашнем измерении, мм рт. ст.	82 ± 7	93 ± 11	< 0,001
Целевой уровень АД при домашнем измерении, абс. (%)	70 (100,0)	35 (50,0)	< 0,001
Среднее суточное САД, мм рт. ст.	132 ± 6	149 ± 18	< 0,001
Среднее суточное ДАД, мм рт. ст.	85 ± 4	94 ± 12	< 0,001
Целевой уровень среднего суточного АД, абс. (%)	68 (97,1)	18 (25,7)	< 0,001
Среднее дневное САД, мм рт. ст.	129 ± 7	152 ± 19	< 0,001
Среднее дневное ДАД, мм рт. ст.	78 ± 3	98 ± 11	< 0,001
Целевой уровень среднего дневного АД, абс. (%)	69 (98,6)	22 (31,4)	< 0,001
Среднее ночное САД, мм рт. ст.	116 ± 7	144 ± 21	< 0,001
Среднее ночное ДАД, мм рт. ст.	68 ± 5	89 ± 18	< 0,001
Целевой уровень среднего ночного АД, абс. (%)	65 (92,9)	3 (4,3)	< 0,001
Степень ночного снижения САД, %	15,4[10,8; 18,6]	7,1[-7,6; 11,4]	< 0,001
Степень ночного снижения ДАД, %	12,5[11,4; 17,9]	6,3[-8,1; 12,7]	< 0,001
Количество больных категории dipper, абс. (%)	64 (91,4)	16 (22,9)	< 0,001
Количество больных категории non-dipper, абс. (%)	2 (2,9)	21 (28,6)	< 0,001
Количество больных категории over-dipper, абс. (%)	4 (5,7)	0 (0)	0,121
Количество больных категории night peaker, абс. (%)	0 (0)	23 (32,9)	< 0,001
Вариабельность САД, мм рт. ст.	11,4[4,8; 14,0]	18,5[13,7; 24,8]	< 0,001
Вариабельность САД > 15 мм рт. ст., абс. (%)	2 (2,9)	41 (58,6)	< 0,001
Вариабельность ДАД, мм рт.ст	9,1[5,6; 13,0]	16,7[11,7; 19,3]	< 0,001
Вариабельность ДАД > 14 мм рт. ст. днем, > 12 мм рт. ст. ночью, абс. (%)	3 (4,3)	37 (52,9)	< 0,001
Величина утреннего подъёма САД, мм рт. ст.	23,5 ± 6,8	58,9 ± 14,4	< 0,001
Величина утреннего подъёма САД > 56 мм рт. ст., абс. (%)	5 (7,1)	28 (40,0)	< 0,001
Величина утреннего подъёма ДАД, мм рт. ст.,	16,7 ± 5,8	31,1 ± 7,4	< 0,001
Величина утреннего подъёма ДАД > 36 мм рт. ст., абс. (%)	2 (2,9)	21 (30,0)	< 0,001
Среднее суточное пульсовое АД, мм рт. ст.	43,7 ± 8,2	61,1 ± 18,4	< 0,001
Величина среднего суточного пульсового АД > 53 мм рт. ст., абс. (%)	6 (8,6)	51 (72,9)	< 0,001
Наличие маскированной ночной АГ, абс. (%)	2 (2,9)	12 (17,1)	0,012

Примечание: НКВИ – новая коронавирусная инфекция; САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД.

**Показатели, отражающие фильтрационную функцию почек, у больных гипертонической болезнью до и после заболевания НКВИ,  $n = 70$**

Показатель	Больные до НКВИ	Больные после НКВИ	$p$
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	87,8[67,7; 105,8]	94,2[78,6; 137,6]	0,126
Мочевина, ммоль/л	6,7[5,4; 7,2]	7,2[5,3; 8,6]	0,348
СКФ (СКД-ЕП), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	74,5 ± 12,7	69,3 ± 14,4	0,013
СКФ (СКД-ЕП) < 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , абс. (%)	12 (17,1)	28 (40,0)	0,006
Цистатин С, нг/мл	886 ± 108	1256 ± 203	< 0,001
СКФ с <sub>ys</sub> (СКД-ЕП), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	88,5 ± 9,1	57,0 ± 8,6	< 0,001
СКФ с <sub>ys</sub> (СКД-ЕП) < 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , абс. (%)	15 (21,4)	37 (52,9)	< 0,001
Увеличение экскреции альбумина/белка с мочой, абс. (%)	18 (25,7)	54 (77,1)	< 0,001

Примечание: НКВИ – новая коронавирусная инфекция, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Пациенты статистически значимо не отличались до и после перенесенной НКВИ по всем эхокардиографическим показателям, отражающим структурно-функциональные изменения сердца. До и после НКВИ у 34 (48,6 %) и 35 (50,0 %) больных соответственно регистрировалась ГЛЖ ( $p = 0,866$ ), у 56 (80,0 %) и 64 (91,4 %) соответственно – ДДЛЖ ( $p = 0,091$ ), у 8 (11,4 %) и 17 (24,3 %) соответственно – увеличение ИОЛП ( $p = 0,078$ ).

В табл. 5 представлены данные у больных ГБ, отражающие ремоделирование артериальной стенки, до и после заболевания НКВИ.

У больных ГБ после перенесенной НКВИ были статистически значимо выше показатели, отражающие увеличение артериальной жесткости, такие как R-PWV > 18 м/с, L-PWV > 18 м/с, PWVcf, м/с, PWVcf > 10 м/с, CAVI, CAVI > 9. Тем не менее, по данным корреляционного анализа, с аномальными моделями суточного ритма АД у больных ГБ после НКВИ были взаимосвязаны только PWVcf > 10 м/с ( $K = 0,244$ ;  $p = 0,007$ ) и индекс CAVI > 9 ( $K = 0,314$ ;  $p < 0,001$ ) с прямой средней степенью выраженности корреляцией.

В табл. 6 представлены дополнительные лабораторные показатели у больных ГБ, отличающие до и после развития НКВИ.

Среди дополнительных лабораторных показателей, которые отличались у больных до и после заболевания НКВИ, при проведении корреляционного анализа наличие прямой сильной степени зависимости взаимосвязи с аномальными моделями суточного ритма АД у больных ГБ после НКВИ продемонстрировал только показатель концентрации С-реактивного белка в крови ( $K = 0,463$ ;  $p < 0,001$ ).

В табл. 7 представлены показатели, отражающие состояние когнитивных функций, наличие и выраженность тревоги и депрессии у больных ГБ до и после перенесенной НКВИ.

Нарушение когнитивных функций, наличие депрессии у больных ГБ после НКВИ не было связано с развитием аномальных моделей суточного ритма АД. Наличие тревоги показало прямую слабой степени зависимости, но статистически значимую взаимосвязь с аномальными моделями суточного ритма АД у больных ГБ после перенесенной НКВИ ( $K = 0,188$ ;  $p = 0,040$ ).

Таблица 5

**Показатели, отражающие ремоделирование артериальной стенки, у больных гипертонической болезнью до и после заболевания НКВИ, n = 70**

Показатель	Больные до НКВИ	Больные после НКВИ	<i>p</i>
R-ABI	1,06 ± 0,05	1,03 ± 0,08	0,078
R-ABI < 0,9, абс. (%)	1 (1,4)	3 (4,3)	0,612
L-ABI	1,08 ± 0,08	1,04 ± 0,05	0,078
L-ABI < 0,9, абс. (%)	1 (1,4)	3 (4,3)	0,612
R-PWV, м/с	14,2 [12,4; 16,9]	16,1 [13,7; 20,5]	0,148
R-PWV > 18 м/с, абс. (%)	5 (7,1)	24 (34,3)	< 0,001
L-PWV, м/с	13,2 [11,6; 15,1]	16,8 [13,2; 21,1]	0,095
L-PWV > 18 м/с, абс. (%)	6 (8,6)	28 (40,0)	< 0,001
B-PWV, м/с	6,7 [5,9; 7,0]	7,5 [6,4; 8,0]	0,284
C-PWV, м/с	5,1 [4,6; 6,8]	6,0 [4,8; 7,3]	0,261
PWV <sub>ao</sub> , м/с	7,6 [7,1; 8,5]	8,2 [6,5; 8,9]	0,138
PWV <sub>cf</sub> , м/с	9,8 [7,2; 10,5]	11,0 [7,1; 11,6]	0,012
PWV <sub>cf</sub> > 10 м/с, абс. (%)	12 (17,1)	40 (57,1)	< 0,001
R-AI	1,05 [1,00; 1,12]	1,07 [0,99; 1,18]	0,461
CAVI	8,02 [7,43; 8,56]	9,37 [8,12; 11,03]	< 0,001
CAVI > 9	14 (20,0)	45 (64,3)	< 0,001

Примечание: R-ABI и L-ABI – лодыжечно-плечевой индекс справа и слева, R-PWV и L-PWV – скорость пульсовой волны (СПВ) в плечелодыжечном сегменте справа и слева, B-PWV – СПВ плечевой артерии, C-PWV – СПВ в сонной артерии, PWV<sub>ao</sub> – СПВ в аорте, PWV<sub>cf</sub> – СПВ в каротидно-феморальном сегменте, R-AI – индекс аугментации, CAVI – сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс.

Таблица 6

**Дополнительные лабораторные показатели у больных гипертонической болезнью, отличающиеся до и после заболевания НКВИ, n = 70**

Показатель	Больные до НКВИ	Больные после НКВИ	<i>p</i>
Лимфоциты, %	28,5 ± 4,8	21,9 ± 7,6	< 0,001
Лимфоциты < 19 %, абс. (%)	4 (5,7)	22 (31,4)	< 0,001
СОЭ, мм/ч	18,6 ± 5,7	29,6 ± 7,9	< 0,001
СОЭ мм/ч выше нормы у муж. и жен. в зависимости от возраста, абс. (%)	8 (11,4)	34 (48,6)	< 0,001
СРБ, мг/л	4,1 ± 0,9	12,7 ± 1,5	< 0,001
СРБ > 5 мг/л, абс. (%)	5 (7,1)	59 (84,3)	< 0,001
Глюкоза плазмы крови натощак, ммоль/л	5,1 [4,2; 5,8]	5,7 [4,6; 6,7]	0,005
Глюкоза плазмы крови натощак > 5,6–7,0 ммоль/л, абс. (%)	8 (11,4)	17 (24,3)	0,078
Nt-proBNP, пг/мл	36,9 [24,8; 85,4]	89,7 [38,6; 128,3]	< 0,001
Nt-proBNP > 125 пг/мл, абс. (%)	1 (1,4)	12 (17,1)	0,004

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, Nt-proBNP – N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид.

Таблица 7

**Показатели, отражающие состояние когнитивных функций, наличие, выраженность тревоги и депрессии у больных ГБ до и после заболевания НКВИ,  $n = 70$**

Показатель	Больные до НКВИ	Больные после НКВИ	$p$
MMSE, баллы	29,1 [28,6; 30,0]	26,7 [25,4; 28,4]	0,004
MMSE 29–30 баллов, абс. (%)	67 (95,7)	55 (78,6)	0,006
MMSE 28 баллов, абс. (%)	2 (2,9)	8 (11,4)	0,101
MMSE 25–27 баллов, абс. (%)	1 (1,4)	4 (5,7)	0,363
MMSE 20–24 балла, абс. (%)	0 (0)	2 (2,9)	0,477
MMSE 10–19 баллов, абс. (%)	0 (0)	1 (1,4)	0,998
Когнитивные нарушения+деменция, абс. (%)	3 (4,3)	15 (21,4)	0,006
HADS тревога, баллы	6,8 [2,4; 10,8]	9,7 [6,1; 12,7]	< 0,001
HADS тревога 0–7 баллов, абс. (%)	51 (72,9)	34 (48,6)	0,006
HADS тревога 8–10 баллов, абс. (%)	14 (20,0)	18 (25,7)	0,546
HADS тревога 11 баллов и выше, абс. (%)	5 (7,1)	18 (25,7)	0,007
Наличие тревоги, абс. (%)	19 (27,1)	36 (51,4)	0,006
HADS депрессия, баллы	5,7 [2,8; 9,2]	7,0 [4,1; 10,9]	< 0,001
HADS депрессия 0–7 баллов, абс. (%)	62 (88,6)	48 (68,6)	0,008
HADS депрессия 8–10 баллов, абс. (%)	7 (10,0)	17 (24,3)	0,044
HADS депрессия 11 баллов и выше, абс. (%)	1 (1,4)	5 (7,1)	0,211
Наличие депрессии, абс. (%)	8 (11,4)	22 (31,4)	0,008

В табл. 8 представлена частота встречаемости полиморфизмов генов у обследуемых пациентов с ГБ и аномальными моделями суточного профиля АД.

При проведении корреляционного анализа получены прямые средней силы взаимосвязи между наличием аномальных моделей суточного ритма АД у больных ГБ после НКВИ и частотой полиморфизма гена AGT – генотипом Т/Т ( $K = 0,211$ ;  $p = 0,018$ ), и частотой полиморфизмом гена MTHFR – генотипом С/С ( $K = 0,202$ ;  $p = 0,027$ ).

При проведении логистического регрессионного анализа из 8 кандидатов-предикторов прогностическую значимость развития аномальных моделей суточного ритма АД у больных ГБ после перенесенной НКВИ показали только три качественных показателя: СКФ<sub>сус</sub> < 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, САVI > 9 и высокая частота полиморфизма гена AGT – генотип Т/Т (рис. 1–3).

Таблица 8

**Частота встречаемости полиморфизмов генов у обследованных больных,  $n = 70$**

Полиморфизм гена	Генотип	Все больные ГБ, $n = 70$
AGT, абс. (%)	С/С	8 (11,4)
	С/Т	7 (10,0)
	Т/Т	38 (54,3)
GNB3, абс. (%)	С/С	12 (17,1)
	С/Т	8 (11,4)
	Т/Т	7 (10,0)
MTHFR, абс. (%)	С/С	37 (52,9)
	С/Т	7 (10,0)
	Т/Т	35 (50,0)
MTRR, абс. (%)	А/А	6 (8,6)
	А/Г	5 (7,1)
	Г/Г	11 (15,7)
ApoE, абс. (%)	Т/Т	12 (17,1)
	Т/С	4 (5,7)
	С/С	3 (4,3)
PPAR $\alpha$ , абс. (%)	Г/Г	9 (12,9)
	Г/С	3 (4,3)
	С/С	3 (4,3)

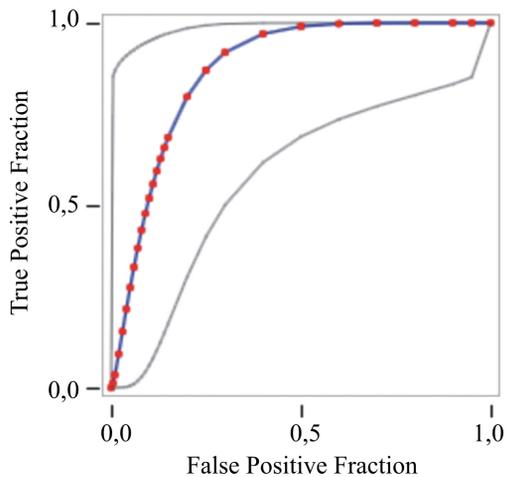


Рис. 1. ROC-кривая для СКФ<sub>с</sub> < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> как предиктора развития аномальных моделей суточного ритма АД у больных ГБ после НКВИ (AUG = 0,873 ± 0,073, p = 0,005; чувствительность – 81 %, специфичность – 76 %); False Positive Fraction – ложноположительный результат, TruePositive Fraction – ложноотрицательный результат

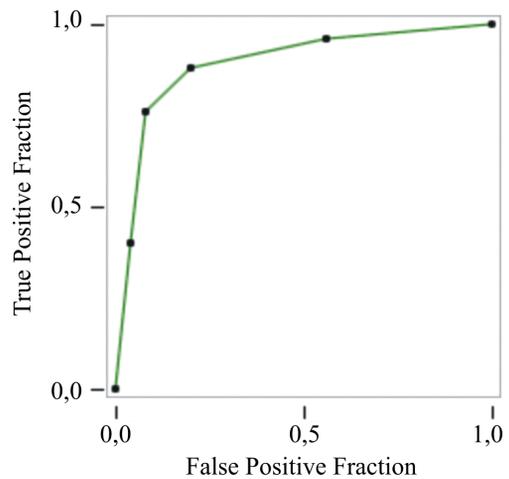


Рис. 3. ROC-кривая для полиморфизма гена AGT – генотип T/T как предиктора развития аномальных моделей суточного ритма АД у больных ГБ после НКВИ (AUG = 0,906 ± 0,043, p < 0,001; чувствительность – 88 %, специфичность – 80 %); False Positive Fraction – ложноположительный результат, TruePositive Fraction – ложноотрицательный результат

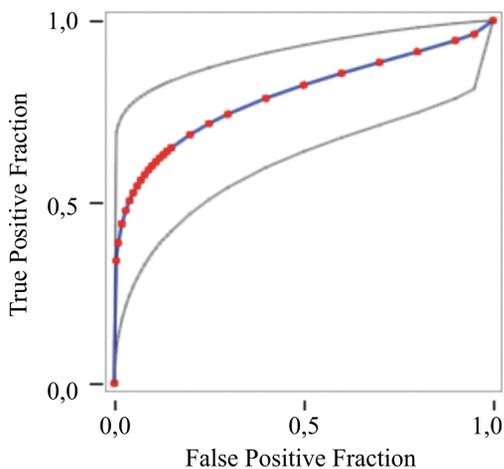


Рис. 2. ROC-кривая для индекса CAVI как предиктора развития аномальных моделей суточного ритма АД у больных ГБ после НКВИ (AUG = 0,794 ± 0,071, p = 0,002; чувствительность – 78 %, специфичность – 84 %); False Positive Fraction – ложноположительный результат, TruePositive Fraction – ложноотрицательный результат

Есть мнение, что повышение АД у больных ГБ после перенесенной НКВИ не столько связано с инфекцией, сколько с совокупностью факторов сердечно-сосудистого риска, особенно у пожилых пациентов, а COVID-19 лишь выступает их триггером [8]. Но в нашем исследовании присутствовали пациенты молодого и среднего возраста, которые были привержены не только антигипертензивной терапии, но здоровому образу жизни.

Многие исследователи доказали, что перенесенная НКВИ связана с развитием сахарного диабета, нарушением функции почек [9; 10].

Мы предполагаем, что, с одной стороны, ухудшение функции почек после НКВИ может быть предиктором повышения АД и развития аномальных моделей суточного ритма АД, особенно маскированной ночной гипертонии, с другой стороны, активация ренин-ангиотензин-альдостероно-

вой системы, доказанная при НКВИ, может быть причиной АГ, которая, в свою очередь, негативно влияет на функцию клубочков почек.

В одном из метаанализов выявлено, что более высокая распространенность депрессии, тревоги, бессонницы, психологический стресс и посттравматическое стрессовое расстройство среди групп населения, пострадавших от пандемии, могли быть причиной повышения АД [11]. В нашем исследовании мы не получили этой взаимосвязи, что, вероятно, связано тщательным мониторингом больных в исследовании и коррекцией факторов риска. В исследовании М. Акрек также не было найдено зависимости повышения АД после перенесенной НКВИ от показателей стресса [12].

В российском исследовании госпитализированных пациентов с COVID-19 обнаружены значительно более высокие значения индекса САVI [13]. Была выявлена связь между повышенным индексом САVI и COVID-19 независимо от возраста, АГ, уровня глюкозы в плазме крови, СКФ и сахарного диабета. Данные нашего исследования поддерживают гипотезу, что SARS-CoV-2 влияет на эндотелиальные клетки, инфицированные этим вирусом, увеличивая выработку провоспалительных цитокинов и протромботических факторов, которые могут вызвать раннее старение сосудов и увеличение артериальной жесткости, что, в свою очередь, способствует повышению АД [14].

Нами найдено всего 12 работ, в которых изучался полиморфизм генов AGT в совокупности с тяжестью COVID-19. Мы попытались доказать, что патологический полиморфизма гена AGT – генотип Т/Т связан не только с развитием НКВИ, но и с возникновением аномальных моделей суточного профиля АД в постковидный период.

## ВЫВОДЫ

После перенесенной НКВИ у больных ГБ, у которых до ее развития были достигнуты целевые диапазоны офисного АД, при домашнем измерении и СМАД на фоне постоянно антигипертензивной терапии при высокой приверженности лечению, выявлено что более чем у 50 % пациентов показатели АД не были в целевых значениях, более чем у 50 % обследуемых вариабельность АД была выше допустимых значений, у 73 % больных среднесуточное ПАД было выше 53 мм рт. ст. Аномальные модели суточного ритма АД были выявлены у 61,5 % пациентов с ГБ после НКВИ: non-dipper – у 28,6 %; night-dipper – у 21,9 %, маскированная ночная АГ – у 17,1 %. Придикторную значимость развития аномальных моделей суточного ритма АД у больных ГБ после НКВИ проявили три качественных показателя: СКФ<sub>сус</sub> < 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, САVI > 9 и высокая частота полиморфизма гена AGT – генотип Т/Т (у 54,3 % больных).

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. *Davis H.E., McCorkell L., Vogel J.M., Topol E.J.* Long COVID: Major findings, mechanisms and recommendations. *Nat. Rev. Microbiol.* 2023; 21: 133–146. DOI: 10.1038/s41579-022-00846-2.
2. *Bielecka E., Sielatycki P., Pietraszko P., Zapora-Kurel A., Zbroch E.* Elevated Arterial Blood Pressure as a Delayed Complication Following COVID-19-A Narrative Review. *Int J Mol Sci.* 2024; 25 (3): 1837. DOI: 10.3390/ijms25031837.
3. *Schmidt-Lauber C., Alba Schmidt E., Hänzelmann S., Petersen E.L., Behrendt C.A., Twerenbold R. et al.* Increased blood pressure after nonsevere COVID-19. *J Hypertens.*

2023; 41 (11): 1721–1729. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003522.

4. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арutyunov Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал 2020; 25 (3): 3786. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786 / Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology* 2020; 25 (3): 3786. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786 (in Russian).

5. Gorbunov V.M. Position of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in modern practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2022; 21 (12): 3456. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3456.

6. Mancia G., Kreutz R., Brunström M., Burnier M., Grassi G., Januszewicz A. et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens.* 2023; 41 (12): 1874–2071. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003480.

7. Морозова М.А., Потанин С.С., Бениашвили А.Г., Бурминский Д.С., Лепилкина Т.А., Рупчев Г.Е., Кибитов А.А. Валидация русскоязычной версии Госпитальной шкалы тревоги и депрессии в общей популяции. *Профилактическая медицина* 2023; 26 (4): 7–14. DOI: 10.17116/profmed2023260417 / Morozova M.A., Potanin S.S., Beniasvili A.G., Burminsky D.S., Lepilkina T.A., Rupchev G.E., Kibitov A.A. Validation of the Russian-language version of the Hospital Anxiety and Depression Scale in the general population. *Preventive medicine* 2023; 26 (4): 7–14. DOI: 10.17116/profmed20232604177 (in Russian).

8. Ogunbe O., Gilotra N.A., Davidson P.M., Farley J.E., Himmelfarb C.R.D., Post W.S., Com-modore-Mensab Y. Cardiac postacute sequelae symptoms of SARS-CoV-2 in community-dwelling adults: Cross-sectional study. *Open Heart.* 2022; 9: e002084. DOI: 10.1136/openhrt-2022-002084.

9. Coben K., Ren S., Heath K., Dasmariñas M.C., Jubilo K.G., Guo Y., Lipsitch M., Daugherty S.E. Risk of persistent and new clinical sequelae among adults aged 65 years and older during the post-acute phase of SARS-CoV-2 infection: Retrospective cohort study. *BMJ.* 2022; 376: e068414. DOI: 10.1136/bmj-2021-068414.

10. Jennifer K., Shirley S.B.D., Avi P., Daniella R.-C., Naama S.S., Anat E.Z., Miri M.-R. Post-acute sequelae of COVID-19 infection. *Prev. Med. Rep.* 2023; 31: 102097. DOI: 10.1016/j.pmedr.2022.102097.

11. Cénat J.M., Blais-Rochette C., Kokou-Kpolou C.K., Noorishad P.-G., Mukunzi J.N., McIntee S.-E., Dalexis R.D., Goulet M.-A., Labelle P.R. Prevalence of symptoms of depression, anxiety, insomnia, posttraumatic stress disorder, and psychological distress among populations affected by the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2021; 295: 113599. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.113599.

12. Akpek M. Does COVID-19 Cause Hypertension? *Angiology.* 2022; 73: 682–687. DOI: 10.1177/00033197211053903.

13. Podzolkov V., Bragina A., Tarzimanova A., Vasilyeva L., Shvedov I., Druzhbinina N. et al. Association of COVID-19 and Arterial Stiffness Assessed using Cardiovascular Index (CAVI). *Curr Hypertens Rev.* 2024; 20 (1): 44–51. DOI: 10.2174/0115734021279173240110095037.

14. Gómez-Sánchez L, Tamayo-Morales O., Suárez-Moreno N., Bermejo-Martín J.F., Domínguez-Martín A., Martín-Oterino J.A. et al. ICOPER investigators group. Relationship between the structure, function and endothelial damage, and vascular ageing and the biopsychological situa-

tion in adults diagnosed with persistent COVID (BioICOPER study). A research protocol of a cross-sectional study. *Front Physiol.* 2023; 14: 1236430. DOI: 10.3389/fphys.2023.1236430.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов** равноценен.

Поступила: 01.07.2024

Одобрена: 02.07.2024

Принята к публикации: 04.07.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Предикторы развития аномальных моделей суточного ритма артериального давления у больных гипертонической болезнью, перенесших новую коронавирусную инфекцию / Н.М. Сюзева, О.В. Масалкина, Н.А. Козиолова, А.И. Чернявина // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 4. – С. 87–100. DOI: 10.17816/pmj41487-100

Please cite this article in English as: Syuzeva N.M., Masalkina O.V., Koziolova N.A., Chernyavina A.I. Predictors of the development of abnormal patterns of circadian blood pressure rhythm in patients with hypertension after a new coronavirus infection. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 4, pp. 87-100. DOI: 10.17816/pmj41487-100

Научная статья

УДК 611.714.7

DOI: 10.17816/pmj414101-110

## АНАЛИЗ ИНФОРМАТИВНОСТИ ВИЗУАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПАТОЛОГИИ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ

*А.А. Идрисова<sup>1</sup>, Х.М. Магомедова<sup>1\*</sup>, А.К. Шахбанов<sup>1</sup>, Х.А. Ордашев<sup>1</sup>, С.А. Шахбанов<sup>1</sup>,  
К.С. Гандылян<sup>2</sup>, И.А. Шахбанов<sup>1</sup>, О.Н. Белоусова<sup>3</sup>, А.А. Слетов<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Дагестанский государственный медицинский университет, г. Махачкала,

<sup>2</sup>Ставропольский государственный медицинский университет,

<sup>3</sup>Белгородский государственный университет, Российская Федерация

## ANALYSING THE INFORMATIVE CONTENT OF THE UPPER JAW PATHOLOGY VISUAL EXAMINATION

*A.A. Idrisova<sup>1</sup>, Kh.M. Magomedova<sup>1\*</sup>, A.K. Shakhbanov<sup>1</sup>, Kh.A. Ordashev<sup>1</sup>, S.A. Shakhbanov<sup>1</sup>,  
K.S. Gandylyan<sup>2</sup>, I.A. Shakhbanov<sup>1</sup>, O.N. Belousova<sup>3</sup>, A.A. Sletov<sup>3</sup>*

---

© Идрисова А.А., Магомедова Х.М., Шахбанов А.К., Ордашев Х.А., Шахбанов С.А., Гандылян К.С., Шахбанов И.А., Белоусова О.Н., Слетов А.А., 2024

тел. +7 989 673 94 45

e-mail: sshakbanov789@mail.ru

[Идрисова А.А. – преподаватель кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, ORCID: 0009-0007-2734-0725; Магомедова Х.М. (\*контактное лицо) – преподаватель кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, ORCID: 0000-0001-8744-2976; Шахбанов А.К. – заведующий отделением челюстно-лицевой хирургии, ORCID: 0009-0006-6637-3223; Ордашев Х.А. – кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, ORCID: 0000-0002-4290-2665; Шахбанов С.А. – челюстно-лицевой хирург, ORCID: 0009-0001-3313-3729; Гандылян К.С. – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, ORCID 0000-0001-8682-6986; Шахбанов И.А. – преподаватель кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, ORCID: 0009-0008-3483-0287; Белоусова О.Н. – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры госпитальной терапии, врач-эндокринолог, ORCID: 0000-0001-6862-0892; Слетов А.А. – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей стоматологии, ORCID: 0000-0001-5183-9330].

© Idrisova A.A., Magomedova Kh.M., Shakhbanov A.K., Ordashev Kh.A., Shakhbanov S.A., Gandylyan K. S., Shakhbanov I.A., Belousova O. N., Sletov A. A. 2024

tel. +7 989 673 94 45

e-mail: sshakbanov789@mail.ru

[Idrisova A.A. – Lecturer of the Department of Dental Surgery and Maxillofacial Surgery, ORCID: 0009-0007-2734-0725; Magomedova Kh.M. (\*contact person) – Lecturer of the Department of Dental Surgery and Maxillofacial Surgery, ORCID: 0000-0001-8744-2976; Shakhbanov A.K. – Head of the Department of Maxillofacial Surgery, ORCID: 0009-0006-6637-3223; Ordashev Kh.A. – PhD (Medicine), Head of the Department of Dental Surgery and Maxillofacial Surgery, ORCID: 0000-0002-4290-2665; Shakhbanov S.A. – Maxillofacial Surgeon, ORCID: 0009-0001-3313-3729; Gandylyan K.S. – PhD (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Dental Surgery and Maxillofacial Surgery, ORCID 0000-0001-8682-6986; Shakhbanov I.A. – Lecturer of the Department of Dental Surgery and Maxillofacial Surgery, ORCID: 0009-0008-3483-0287; Belousova O.N. – DSc (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy, Endocrinologist, ORCID: 0000-0001-6862-0892; Sletov A.A. – DSc (Medicine), Professor of the Department of General Dentistry, ORCID: 0000-0001-5183-9330].

<sup>1</sup>Dagestan State Medical University, Makhachkala,

<sup>2</sup>Stavropol State Medical University,

<sup>3</sup>Belgorod National Research University, Russian Federation

**Цель.** Воспалительно-деструктивные заболевания верхней челюсти различны по этиологии, о чём свидетельствует разнообразие патогенетических проявлений. Нередко на этапе диагностики необходимо дифференцировать патологические состояния, что весьма проблематично без участия смежных специалистов и дополнительных диагностических методов исследования, информативность которых предопределена мнением узкого специалиста. Разнообразие интерпретационной результирующей одного и того же метода исследования чрезвычайно важно учитывать при изучении патологии, локализуемой в сложной анатомо-топографической области. Всё вышеуказанное определяет актуальность настоящего исследования, обосновывающего необходимость всестороннего коллегиального взаимодействия во имя достижения общей цели – правильной постановки диагноза и успешного излечения болезни.

**Материалы и методы.** Осуществлен сравнительный анализ информативности конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ) и мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), рентгенограмм придаточных пазух носа в полуаксиальной проекции при диагностике патологии верхней челюсти. Проанализировано 96 КЛКТ- и МСКТ-исследований верхней челюсти и аналогичное количество рентгенологических исследований у тех же пациентов.

**Результаты.** Анализ трехмерного изображения и чтение нативных срезов в программе Planmeca позволяют достоверно определить метрические параметры, локализацию, распространённость патологического процесса и вовлечённость в него структур верхней челюсти. Программный функционал Radiant и OneDemand3D при анализе аналогичных критериев характеризовался наличием погрешностей с достоверно значимым интервалом  $p \geq 0,2$  мм. Рентгенологические исследования той же патологии в полуаксиальной проекции характеризуются минимальной информативностью.

**Выводы.** Наиболее информативным методом визуализации соединительнотканых структур верхней челюсти, патологических процессов, их границ и взаимной вовлечённости является КЛКТ, что предопределено функциональными возможностями интерфейса.

**Ключевые слова.** Верхнечелюстная пазуха, конусно-лучевая компьютерная томография, мультиспиральная компьютерная томография, соединительнотканые структуры.

**Objective.** To conduct a comparative analysis of the informative content of cone beam computed tomography (CBCT), multispiral computed tomography (MSCT) and paranasal sinuses half-axial X-ray images in the upper jaw pathology diagnosis.

**Materials and methods.** 96 CBCT and MSCT scans of the upper jaw and the similar number of X-ray images of the same patients were analyzed.

**Results.** The analysis of a three-dimensional image and native slice reading in the Planmeca programme makes it possible to determine metric parameters, localization, prevalence of the pathological process and involvement of the upper jaw structures validly. Software features of the Radiant and OneDemand3D had error interval of  $p \geq 0,2$  mm while analyzing the same criteria. Half-axial X-ray examination demonstrated the lowest informative content.

**Conclusion.** The most informative method of visualization of the upper jaw connective tissue structures, pathological processes, their borders and mutual involvement is CBCT. This is predetermined by the interface functionalities.

**Keywords.** Maxillary sinus, cone beam computed tomography, multispiral computed tomography, connective tissue structures.

## ВВЕДЕНИЕ

По мнению отечественных и зарубежных авторов, мультиспиральная компьютер-

ная томография (МСКТ) является золотым стандартом для диагностики патологии соединительнотканых структур в организме человека, в том числе в челюстно-лицевой

области [1; 2]. Интерфейс и программное обеспечение МСКТ-аппаратов у различных фирм-производителей чрезвычайно вариabельны как по количественному многообразию, так и качественному наполнению, от возможности примитивного «прорисовывания» силуэтов до детальной проработки метрики объектов с их интерпретацией, дифференцировкой по плотности в единицах Хаунсфилда, пошагового анализа нативных срезов и трехмерной реконструкцией [3]. Каждая программа, по мнению специалистов, имеет достоинства и недостатки, погрешности, которые нужно учитывать, что возможно при достаточном практическом опыте и теоретических знаниях [4]. Высокие разрешающие характеристики большинства аппаратов МСКТ мало пригодны для детального анализа анатомических структур корней зубов, в том числе на верхней челюсти, и тканях, примыкающих к дну верхнечелюстной пазухи. Учитывая анатомо-топографические особенности верхней челюсти, по многочисленным рекомендациям и просьбам хирургов-стоматологов, челюстно-лицевых хирургов, разработчики направили свои усилия на создание конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ), имеющей ряд преимуществ. Программное обеспечение и другие конструкторские решения выполнены для работы с максимально тончайшими структурами костей лица. Они также позволяют детализировать мельчайшие детали альвеолярного отростка и покрывающих его слизистых, корней зубов, дефекты костей и внутреннюю выстилку полости пазухи [5]. Каждый метод дополнительного исследования имеет определенные достоинства и недостатки: так, основным преимуществом КЛКТ является возможность построения и просмотра 3 реформатов со структурными элементами объема (вокселями) заданного размера, которые в зависимости от аппарата варьируются от 1,125 до

0,3 мм на шаг исследования. Чем меньше шаг, тем выше визуальная информативность исследования, необходимая для дифференцировки патологических процессов в мельчайших структурах верхней челюсти [6]. Результаты современных исследований свидетельствуют о высокой точности любого компьютерного томографа при оценке сложных структур верхнечелюстной пазухи (ВП) с точки зрения визуализации в сравнении с рентгенологическим исследованием в любой укладке. Последний метод (ввиду огромного количества накладок анатомических структур) даже в норме требует от специалиста достаточно высокой квалификации с обязательным курсом занятий в «анатомичке» с распилом скелетированного черепа. Этот подход трудоёмок, ресурсозатратен, а с учётом вариabельности патологии и разнообразия строения человеческого организма становится менее востребованным. Кроме того, тому подтверждением стали результаты исследования А.А. Иванова (2010), полученные после определения средней ошибки измеряемого (СОИ) объема верхнечелюстной пазухи, она не превысила  $0,6 \pm 0,1 \text{ мм}^3$  при пределе согласия показателей (ПСП) –  $1,2 \pm 0,2 \text{ мм}^3$  [7]. В работе С.С. Петровой (2011) установлено, что СОИ при измерении длины пазухи составило  $0,5 \pm 0,2 \text{ мм}$ , а ПСП –  $1,0 \pm 0,3 \text{ мм}$  [8]. На основании полученных результатов исследователи отмечают уникальность эволюционно обусловленных особенностей трансформации пазух, благоприятно повлиявших на адаптационные механизмы всей челюстно-лицевой области [9]. С практической точки зрения, при установке дентальных имплантатов, в частности, значение имеет объем, высота, соотношение корней зубов к нижней стенке пазухи, степень пневматизации, а также тип костной ткани и состояние пристеночных слизистых. Объем ВП может варьироваться от 2 до  $18 \text{ мм}^3$  в зависимости от половой при-

надлежности, возраста и расовых особенностей индивидуума [10; 11]. Анализ антропометрических особенностей ВП позволяет специалисту определить степень пневматизации, соотношение верхушек корней зубов с дном полости носа, пазух слева и справа, что необходимо при планировании операций по немедленной имплантации, увеличению объема костной ткани. Необходимость поиска наиболее информативного метода визуальной диагностики определила цель и задачи настоящего исследования.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализированы 96 CD-дисков пациентов с данными КЛКТ и МСКТ верхней челюсти из базы архива ГБУЗ СК «ПГКБ», РКБ им. Вишневого, г. Махачкала, ГБУЗ СК «СККБ», г. Ставрополь, БСМП № 1, г. Ростов-на-Дону, с 2010 по 2024 г. В исследование включены пациенты, которым осуществлены два метода исследования: МСКТ и КЛКТ при наличии рентгенограмм. Основной причиной выполнения двух методов диагностики являлась недостаточная информативность одного из них. МСКТ 48 пациентам выполнена на аппарате Toshiba Aquilion CXL 128 с интерпретацией в программе Radiant 3.0, 2023, исследование назначалось по тем или иным причинам специалистами нестоматологического профиля. Рентгенологи после случайных «находок» направляли пациентов на консультацию стоматолога или челюстно-лицевого хирурга. Дефицит информации по данным МСКТ являлся основанием для выполнения 48 КЛКТ-исследований. КЛКТ выполнены на аппарате Planmeca ProMax 3DClassic с последующим прочтением в программе Planmeca Romexis Viewer Win. Объем верхнечелюстных пазух измеряли с детализацией высоты, глубины и ширины синусов,

что позволяло детализировать тип пневматизации и симметричность пазух. Сравнивали пристеночные соединительнотканые структуры, определяя высоту и толщину кости в проекции отсутствующих зубов виртуальной линейкой с определением длины корней зубов и расстояний от анатомической верхушки корня до дна ВП.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета Statistica, version 10.0 (StatSoft, Inc.). Количественные данные представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднее значение,  $\sigma$  – стандартное отклонение. Сравнение количественных показателей между группами проводилось с помощью критерия Стьюдента. Все различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Объем верхнечелюстного синуса в среднем составил  $7,94 \pm 0,33$  см<sup>3</sup>. По данным КЛКТ, расположение верхушек корней зубов 14, 15, 16, 17, 24, 25, 26, 27 к дну пазух достаточно вариабельно. Апексы корня зуба 1.4 у 66 % (32 обследованных) имели среднее расстояние  $2,16 \pm 0,17$  мм до дна ВП по данным МСКТ. По данным КЛКТ в этой же группе обследованных среднее расстояние составило  $1,81 \pm 0,26$  мм.

Верхушки корней зубов 15, 16, 17, 25, 26, 27 у 38 % (18 обследованных) по КЛКТ имели признаки расположения апексов в верхнечелюстной пазухе. У тех же пациентов, по данным МСКТ, детализация отношения верхушек корней зубов, их проходимости и обтурации затруднительна ввиду множественных артефактов, не поддающихся срезанию в интерфейсе программы Radiant, метрические измерения имели низкий достоверный уровень из-за множественных наложенных структур и невозможности смены шага исследования в программе.

У 83,64 % обследованных выявлены признаки снижения пневматизации различной степени. Верификация признаков снижения по данным МСКТ заключалась в определении плотности содержимого в полости ВЧП у 35,2 % 20 ЕД Хаунсфилда, что свидетельствовало о наличии экссудата (транссудата) у 64,8 % от 40 до 50 ЕД Хаунсфилда, что расценивалось как неопластический процесс.

У 11,71 % – гиперпневматизация, толщина костной пластинки, отделяющей собственно полость ВЧП от верхней челюсти, не превышала  $3,2 \pm 1,8$  мм у 40 % обследуемых, у 60 % толщина достигала  $5,62 \pm 3,4$  мм, при этом определялись множественные крипты, выстоящие в полость ВЧП.

У 4,65 % обследуемых умеренная пневматизация, патологии со стороны ВЧП не обнаружено.

В ходе сравнительного анализа уделено внимание состоянию пристеночного слоя слизистой, особенно у пациентов с бухтами, криптами, иными дефектами и деформациями костных структур, причины которых установить не удалось. Дифференциальная диагностика анатомических особенностей и патологий соединительнотканых структур верхней челюсти и прилежащих к ней структур требует всестороннего анализа. На МСКТ с шагом в 64 среза установить конфигурацию крипт, бухт, шиповидных деформаций фактически невозможно, тонкие струк-

туры, не превышающие в диаметре 1,5 мм, визуализируются как очаги гипопневматизации, которые ошибочно могут быть расценены как мягкотканый или жидкостный компонент, кроме того, множественные артефакты также затрудняют прицельную диагностику. Рентгенографические снимки в любых проекциях также не позволяют достоверно визуализировать мельчайшие подробности анатомических особенностей верхней челюсти за счет наслаивания структур. Точность, чувствительность и специфичность рентгенологических исследований в сравнительном аспекте оценивались субъективно по визуальным параметрам и объективно по результатам проведенного оперативного вмешательства [12].

### Клинический случай 1

Пациентка Э., МСКТ выполнялась в предоперационном периоде. По результатам исследования получено следующее заключение: КТ-картина новообразования верхнечелюстной пазухи слева на фоне гиперостоза ее стенок, деформация нижней стенки глазницы, утолщение слизистой ячеек решетчатой кости (рис. 1). Интерпретация рентгенологами данных предвещала агрессивное хирургическое вмешательство с широким операционным доступом к нижней стенке орбиты и созданию костного окна более чем в 1 см диаметром.

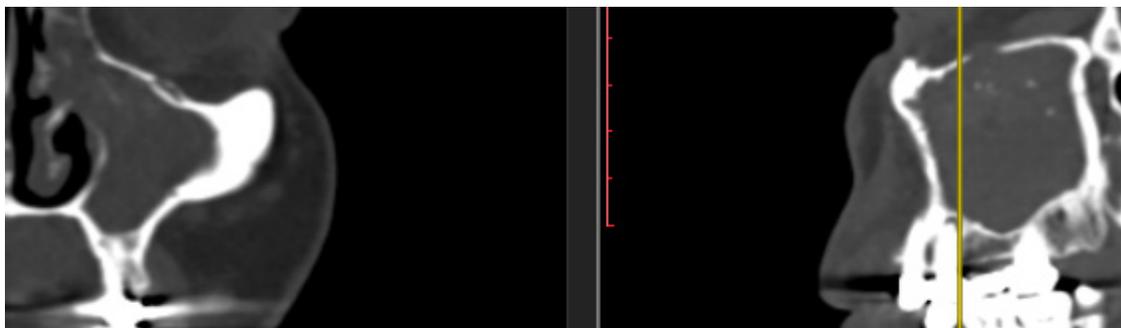


Рис. 1. Пациентка Э., предоперационное МСКТ, вид ВЧП слева

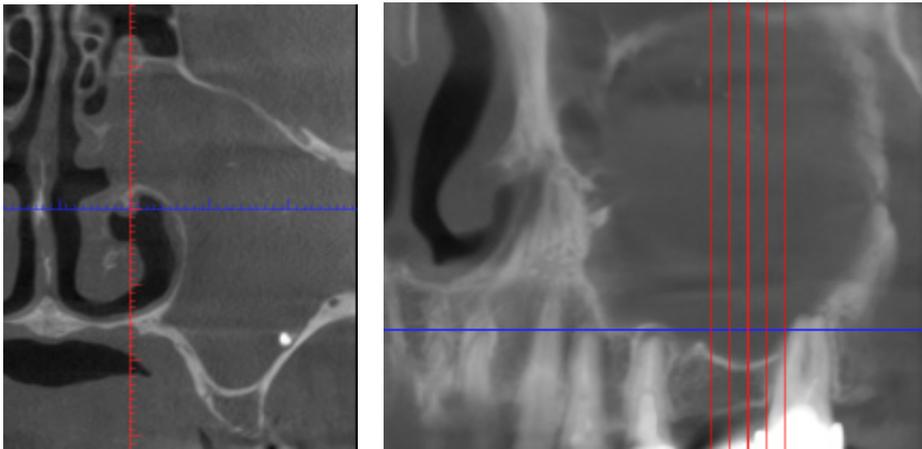


Рис. 2. Пациентка Э., предоперационное КЛКТ, вид ВЧП слева

По данным КЛКТ получен следующий интерфейс: диффузное снижение пневматизации ВЧП слева, инородное тело (вероятнее всего, пломбировочный материал) в дистальной трети дна ВЧП слева, кистогранулемы в проекции верхушек корней зубов 2.5 и 2.7, целостность нижней стенки орбиты не нарушена, костно-дистрофической картины не визуализировано (рис. 2).

После проведенных исследований тактика оперативного вмешательства (классическая гайморотомия с цистэктомией в проекции верхушек корней зубов 2.5 и 2.7) предлагалась с учетом диагноза: хронический одонтогенный верхнечелюстной синусит слева, с согласия пациентки проведено

оперативное вмешательство с последующим гистологическим исследованием полученных материалов (пломбировочный материал в полости ВЧП, признаки хронического гайморита в стадии обострения).

Визуализация костных структур средней трети лица по данным МСКТ имела погрешности ввиду фонового ответа на наличие инородных тел в полости рта (ортопедические конструкции), что вызывало ряд вопросов к состоянию соединительнотканых структур (рис. 3).

Данные КЛКТ позволили детализировать нюансы зубочелюстной системы, в частности корней зубов, которые являлись причиной патологического процесса в полости ВЧП (рис. 4).

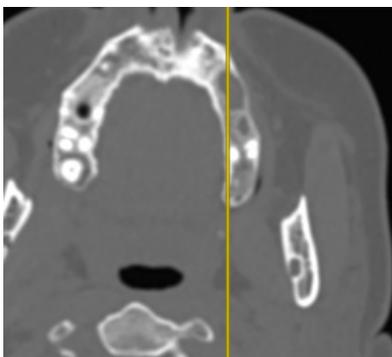


Рис. 3. Пациентка Э., предоперационное МСКТ, вид ВЧП слева

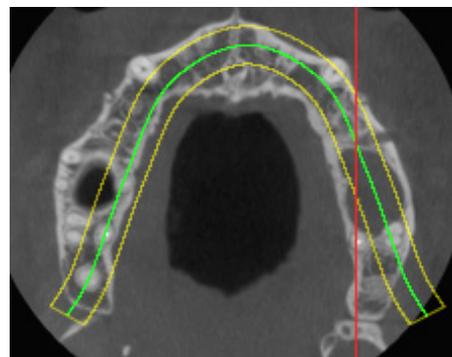


Рис. 4. Пациентка Э., предоперационное КЛКТ, вид ВЧП слева

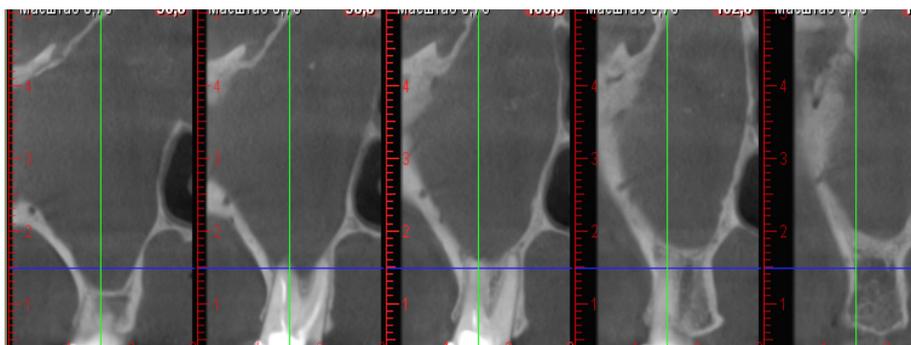


Рис. 5. Пациентка Э., предоперационное КЛКТ, вид ВЧП слева

Возможности реформатора КЛКТ позволили визуализировать максимальное количество сечений ВЧП и окружающих ее структур для дифференциальной диагностики и последующего успеха оперативного вмешательства (рис. 5).

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациент С. МСКТ выполнялась в предоперационном периоде. По результатам исследования получено следующее заключение: участки фиброзной остеодисплазии левой ВЧП, левая ВЧП гипоплазирована, деформирована, в переднем отделе пазухи костная перемычка, в полости ВЧП небольшой объем жидкости, неравномерная гипертрофия слизистой, гаймороназальное соустье не определяется (рис. 6). Интерпретация данных врачами-оториноларингологами расце-

нивалась в объеме агрессивного хирургического вмешательства с широким операционным доступом с вовлечением костных структур верхней челюсти.

По данным КЛКТ визуализировано: отсутствие дистрофических изменений соединительнотканых структур, левая ВЧП гипоплазирована, деформирована, в переднем отделе пазухи костная перемычка, в дистальной трети дна ВЧП визуализировано новообразование, вероятнее всего, истинная киста ВЧП диаметром 13,46 мм, гаймороназальное соустье не определяется (рис. 7).

После проведения КЛКТ пациенту установлен диагноз: обострение хронического верхнечелюстного синусита слева, киста ВЧП слева. В условиях местной анестезии пациенту выполнялось малоинвазивное дренирование ВЧП с цистэктомией и формированием гаймороназального соустья.



Рис. 6. Пациент С., предоперационное КЛКТ, вид ВЧП слева

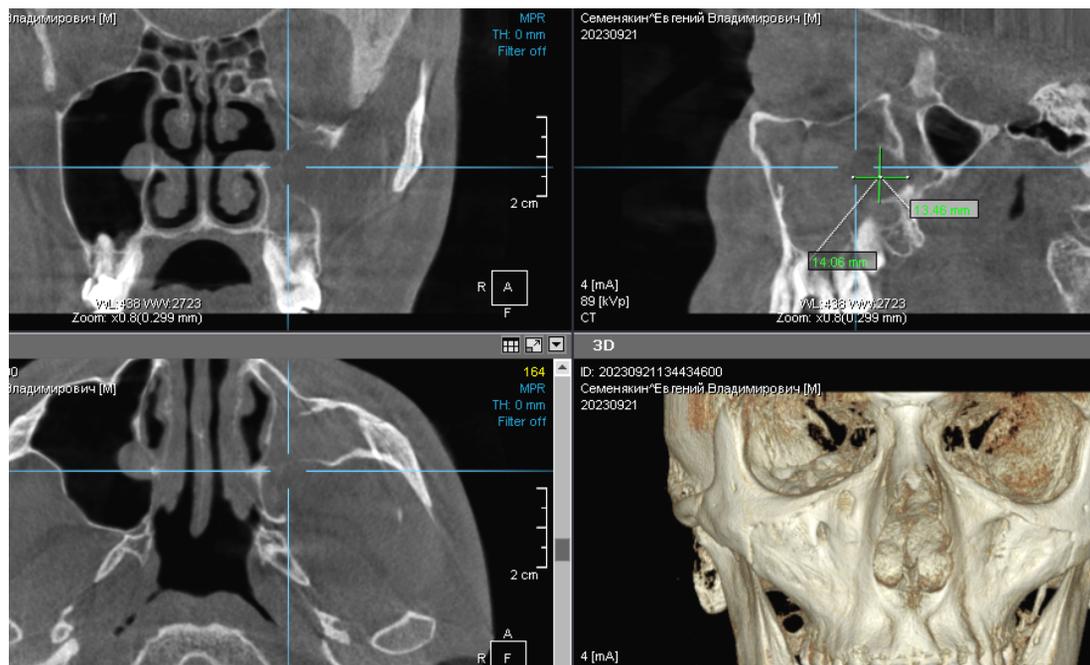


Рис. 7. Пациент С., предоперационное КЛКТ, вид ВЧП слева

## ВЫВОДЫ

КЛКТ при диагностике патологии зубочелюстной системы характеризуется наличием преимуществ в сравнении с МСКТ. Программное обеспечение КЛКТ позволяет детально изучать анатомические структуры, их целостность, визуализировать в полости коронковой и корневой частей зуба, инородные тела (вкладки, пломбирочный материал), дифференцировать целостность и дефекты твёрдых тканей, с максимальной точностью предполагать этиологию, патогенез процесса, пошагово анализируя их микроразмеры. При возникновении спорных случаев повторное исследование с большей разрешающей способностью и более современными программами, обеспеченными аппаратами КЛКТ, позволило избежать необоснованных хирургических вмешательств или снизить их объём, тем самым повысить качество жизни в послеоперационном периоде.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ким И.А., Носуля Е.В., Максимов В.А., Шевченко Ю.В. Линейные размеры анатомических структур полости носа при кисте верхнечелюстной пазухи. *Российская ринология* 2019; 27 (4): 189–194. DOI: 10.17116/rosrino201927041189. EDNRQZWMN / Kim I.A., Nosulya E.V., Maksimov V.A., Shevchenko Yu.V. Linear dimensions of anatomical structures of the nasal cavity in case of maxillary sinus cyst. *Russian Rhinology* 2019; 27 (4): 189–194. DOI: 10.17116/rosrino201927041189. EDNRQZWMN (in Russian).
2. Щербаков Д.А., Симонов А.В., Кокарева В.В., Кротова А.С., Мальшиева Т.Ю. Дефиниция гипоплазии верхнечелюстной пазухи. *Российская ринология* 2020; 28 (1): 32–36. DOI: 10.17116/rosrino20202801132. EDNFKGQPX / Shcherbakov D.A., Simonov A.V., Kokareva V.V., Krotova A.S., Malysheva T.Y. Definition of maxillary sinus hypoplasia. *Rus-*

*sian rhinology* 2020; 28 (1): 32–36. DOI: 10.17116/rostrino20202801132. EDNKFGQPX (in Russian).

3. *Lezbnina O.Yu., Mazbarov V.N., Korobkeev A.A.* Anatomical features of the maxillary sinus in people with a leptoprosopic form of the facial skull. *Medical News of North Caucasus* 2023; 18 (2): 181–183. DOI: 10.14300/mnnc.2023.18040. EDN EJRLFG.

4. *Алиев М.Х., Шпотин В.П., Сайдулаев В.А., Алидаров Т.М.* Редкий клинический случай аденомы верхнечелюстной пазухи. *Врач* 2022; 33 (7): 66–68. DOI: 10.29296/25877305-2022-07-13. EDNПYBJWT / *Aliyev M.H., Shpotin V.P., Saidulaev V.A., Alidarov T.M.* A rare clinical case of maxillary sinus adenoma. *Doctor* 2022; 33 (7): 66–68. DOI: 10.29296/25877305-2022-07-13. EDNПYBJWT (in Russian).

5. *Шавель Ж.А.* Анатомия верхнечелюстной и лобной пазух человека. Актуальные проблемы медицины: материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции, Гродно, 26–27 января 2017 года. Гродно: Гродненский государственный медицинский университет 2017: 984–986. EDNYKIKLB / *Chavel J.A.* Anatomy of the maxillary and frontal sinuses of man. Actual problems of medicine: materials of the annual final scientific and practical conference, Grodno, January 26–27, 2017. Grodno: Grodno State Medical University 2017: 984–986. EDNYKIKLB (in Russian).

6. *Мельниченко Ю.М., Мехтиев Р.С., Кабак С.Л., Саврасова Н.А.* Топография септ верхнечелюстной пазухи по данным конусно-лучевой компьютерной томографии. *Стоматология* 2020; 99 (3): 52–56. DOI: 10.17116/stomat20209903152. EDNQEQCJV / *Melnichenko Yu.M., Mehdiyev R.S., Kabak S.L., Savrasova N.A.* Topography of the maxillary sinus septa according to cone-beam computed tomography. *Dentistry* 2020; 99 (3): 52–56. DOI: 10.17116/stomat20209903152. EDNQEQCJV (in Russian).

7. *Красножен В.Н., Халитов Р.Р., Щербачков Д.А.* Комбинированный доступ при эндоскопической цистэктомии верхнечелюстной пазухи у пациентки с односторонней атрезией хоаны. *Российская ринология* 2021; 29 (3): 173–177. DOI: 10.17116/rostrino202129031173. EDNTDROCZ / *Krasnozhen V.N., Khalitov R.R., Shcherbakov D.A.* Combined access during endoscopic cystectomy of the maxillary sinus in a patient with unilateral choana atresia. *Russian rhinology* 2021; 29 (3): 173–177. DOI: 10.17116/rostrino202129031173. EDNTDROCZ (in Russian).

8. *Локтионова М.В., Габбасова И.В., Слетова В.А., Магомедова Х.М., Узденов Э.М., Захарян В.С., Слетов А.А.* Экспериментальное моделирование дефекта челюстных костей и анализ функциональной эффективности экзоскелета челюсти. *Врач* 2023; 34 (2): 59–62. DOI: 10.29296/25877305-2023-02-13 / *Loktionova M.V., Gabbasova I.V., Sletova V.A., Magomedova H.M., Uzdenov E.M., Zakbaryan V.S., Sletov A.A.* Experimental modeling of jaw bone defect and analysis of the functional effectiveness of the jaw exoskeleton. *Doctor* 2023; 34 (2): 59–62. DOI: 10.29296/25877305-2023-02-13 (in Russian).

9. *Lyu M., Xu D., Zhang X.* Maxillary sinus floor augmentation: a review of current evidence on anatomical factors and a decision tree. *International Journal of Oral Science* 2023; 15: 41–49. DOI: 10.1038/s41368-023-00248-x

10. *Osbon S.A., Butaric L.N.* Investigating the relationship between infraorbital canal morphology and maxillary sinus size. *The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology* 2022; 306 (1): 110–123. DOI: 10.1002/ar.25007

11. *Coyac B.R., Wu M., Babat D.J., Wolf B.J., Helms J.A.* Biology of sinus floor augmentation with an autograft versus a bone graft substitute in a preclinical in vivo experimental model. *Clinical Oral Implants Research* 2021; 32 (8): 916–927. DOI: 10.1111/clr.13781.

12. Сманалиев М.Д., Рахманов А.Т., Юлдашева Г.И., Сманалиева Д.Д. Диагностические возможности рентгенологических лучевых методов исследования в стоматологии. Известия вузов Кыргызстана 2021; 2: 66–70. DOI: 10.26104/IVK.2019.45.557. EDNVMSTYE / Smanaliev M.D., Rakbmanov A.T., Yuldasheva G.I., Smanalieva D.D. Diagnostic capabilities of X-ray radiological research methods in dentistry. *News of universities of Kyrgyzstan* 2021; 2: 66–70. DOI: 10.26104/IVK.2019.45.557. EDNVMSTYE (in Russian).

13. Кононенко В.И., Сумкина О.Б., Доменюк Д.А., Кочконян Т.С., Слётова В.А., Магомедова Х.М., Дмитриенко Д.С., Домениук С.Д., Слётов А.А. Топографо-анатомическое обоснование использования васкуляризированных лоскутов для пластической реконструкции мягких тканей альвеолярного гребня. *Медицинский алфавит* 2023; 1:

50–60. DOI: 10.33667/2078-5631-2023-1-50-60. EDN ZARRAS / Kononenko V.I., Sumkina O.B., Domenyuk D.A., Kochkonyan T.S., Sletova V.A., Magomedova H.M., Dmitrienko D.S., Domenyuk S.D., Sletov A.A. Topographic and anatomical justification of the use of vascularized flaps for plastic reconstruction of soft tissues of the alveolar ridge. *Medical alphabet* 2023; 1: 50–60. DOI: 10.33667/2078-5631-2023-1-50-60. EDN ZARRAS (in Russian).

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов** равноценен.

Поступила: 14.07.2024

Одобрена: 04.08.2024

Принята к публикации: 06.08.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Анализ информативности визуальных исследований патологии верхней челюсти / А.А. Идрисова, Х.М. Магомедова, А.К. Шахбанов, Х.А. Ордашев, С.А. Шахбанов, К.С. Гандылян, И.А. Шахбанов, О.Н. Белоусова, А.А. Слетов // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 4. – С. 101–110. DOI: 10.17816/pmj414101-110

Please cite this article in English as: Idrisova A.A., Magomedova Kh.M., Shakhbanov A.K., Ordashev Kh.A., Shakhbanov S.A., Gandylyan K.S., Shakhbanov I.A., Belousova O.N., Sletov A.A. Analysing the informative content of the upper jaw pathology visual examination. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 4, pp. 101-110. DOI: 10.17816/pmj414101-110

Научная статья

УДК 616.314-002-02

DOI: 10.17816/pmj414111-121

## ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА РАМАН-ФЛЮОРЕСЦЕНЦИИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ ХИМИЧЕСКИХ, ФИЗИЧЕСКИХ И ЛУЧЕВЫХ ФАКТОРОВ НА МИНЕРАЛИЗАЦИЮ ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБОВ

*Г.И. Беляков\**, *Н.С. Нуриева*, *Д.А. Тезиков*

*Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск,  
Российская Федерация*

## APPLICATION OF THE RAMAN FLUORESCENCE METHOD TO STUDY THE EFFECTS OF CHEMICAL, PHYSICAL AND RADIATION FACTORS ON THE MINERALIZATION OF HARD DENTAL TISSUES

*G.I. Belyakov\**, *N.S. Nurieva*, *D.A. Tezikov*

*South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation*

**Цель.** Изучить воздействие физических, химических и лучевых факторов на степень минерализации поверхности твердых тканей зуба с помощью спектроскопии.

**Материалы и методы.** Для решения поставленной цели была изучена степень минерализации поверхности твердых тканей зуба с помощью Раман-флюоресцентной спектроскопии с применением аппаратно-программного комплекса «ИнСпектр М» на удаленных по клиническим показаниям зубах (*in vitro*): в разной степени увлажненности (сухие и влажные); до, после воздействия кислоты и реминерализующего препарата; до и после воздействия лучевого фактора

**Результаты.** Полученные данные позволяют увидеть разницу показателей в сухом (1801 [1800; 1802] отн. ед.) и увлажненном виде (591,5 [591; 592]). В результате изучения зубов до воздействия лимонной кислоты минерализация по интенсивности Рамана составляет 602 [601; 602] отн. ед., после воздействия лимонной кислоты – 152 [152; 153] отн. ед., после аппликация пластины ЦМ-2 – 423 [422; 423] отн. ед.

© Беляков Г.И., Нуриева Н.С., Тезиков Д.А., 2024

тел. +7 963 474 97 59

e-mail: belyakov-95@mail.ru

[Беляков Г.И. (\*контактное лицо) – аспирант кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии, ORCID: 0000-0002-1927-0751; Нуриева Н.С. – доктор медицинских наук, профессор кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии, ORCID: 0000-0002-5656-2286; Тезиков Д.А. – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии, ORCID: 0009-0007-2056-155X].

© Belyakov G.I., Nurieva N.S., Tezikov D.A., 2024

tel. +7 963 474 97 59

e-mail: belyakov-95@mail.ru

[Belyakov G.I. (\*contact person) – Postgraduate Student of the Department of Orthopedic Dentistry and Orthodontics, ORCID: 0000-0002-1927-0751; Nurieva N.S. – DSc (Medicine), Professor of the Department of Orthopedic Dentistry and Orthodontics, ORCID: 0000-0002-5656-2286; Tezikov D.A. – PhD (Medicine), Assistant of the Department of Orthopedic Dentistry and Orthodontics, ORCID: 0009-0007-2056-155X].

Выявленные различия достоверны ( $p < 0,001$ ). Таким образом подтверждается, что органические кислоты (лимонная кислота) способствуют деминерализации эмали более чем в два раза, а применение кальцийсодержащих пластин способствует реминерализации практически до исходного состояния. В то же время не выявлено достоверных различий уровня минерализации (по методу Раман-флюоресцентной спектроскопии) зубов до и после прямого лучевого воздействия вне зависимости от дозы (2; 70; 110 Гр) ни в одной из функциональных групп (резцы, клыки, премоляры, моляры).

**Выводы.** Раман-флюоресцентная спектроскопия обладает высокой чувствительностью и способна регистрировать минерализацию, де- и реминерализацию твердых тканей зуба. Определение минерализации твердых тканей зуба методом Раман-флюоресцентной спектроскопии рекомендуется проводить в увлажненном, а не в сухом виде. Органические кислоты способствуют деминерализации эмали, а применение кальцийсодержащих пластин способствует реминерализации. Прямое лучевое воздействие не оказывает прямого влияния на минерализацию поверхности твердых тканей зуба вне зависимости от применяемой дозы во всех функциональных группах (резцы, клыки, премоляры, моляры), во всех участках зубов (экватор, режущий край, пришеечная область).

**Ключевые слова.** Раман-флюоресценция, твердые ткани, минерализация, лучевой кариес, эмаль.

**Objective.** To study the effect of physical, chemical and radiation factors on the degree of mineralization of the hard dental tissues surface using spectroscopy.

**Materials and methods.** The degree of mineralization of hard dental tissues was studied by the Raman spectroscopy using hardware-software complex InSpectrum M on the teeth removed according to clinical indications (*in vitro*): in varying degrees of moisture (dry and wet); before and after exposure to acid and remineralizing drug; before and after exposure to radiation

**Results.** The data obtained demonstrated the difference in the indicators in dry (1801 [1800; 1802]) relative units, and moistened (591.5 [591; 592]) teeth. The mineralization of teeth according to Raman Intensity before exposure to citric acid, was (602 [601; 602]) rel. units, and after the exposure it was (152 [152; 153]) rel. units, after application of the cm-2 plate it was (423 [422; 423]) rel. units. The identified differences are reliable ( $p < 0.001$ ). Thus, it is confirmed that organic acids (citric acid) contribute to the enamel demineralization by more than two times, and the use of calcium-containing plates contributes to remineralization almost to the initial state. At the same time, there were no significant differences in the level of mineralization (according to the Raman method of fluorescence spectroscopy) in teeth before and after direct radiation exposure, regardless of dose (2 Gy, 70 Gy, 110 Gy) in any of the functional groups (incisors, canines, premolars, molars).

**Conclusions.** 1. Raman-fluorescence spectroscopy has a high sensitivity and is capable of detecting mineralization, de- and re-mineralization of hard dental tissues. 2. It is recommended to determine the hard tooth tissues mineralization by Raman-fluorescence spectroscopy in a moistened rather than a dry form. 3. Organic acids contribute to the demineralization of enamel, and the use of calcium-containing plates promotes its remineralization. 4. Direct radiation exposure does not have a direct effect on the mineralization of the surface of the hard dental tissues, regardless of the dose applied in all functional groups (incisors, canines, premolars, molars), in all areas of the teeth (equator, cutting edge, gum border).

**Keywords.** Raman fluorescence, hard tissues, mineralization, radiation caries, enamel.

## ВВЕДЕНИЕ

Факторы и процессы, приводящие к деминерализации твердых тканей зуба, многообразны. Одним из таких факторов является лучевая терапия. Применение методов лучевой терапии играет большую роль в клинической практике лечения онкологических заболеваний. Стоит отметить, что данный

вид терапии может вызывать тяжелые осложнения, которые уменьшают возможности его использования. Актуальным направлением улучшения лучевой терапии считается снижение негативных последствий: поражений, реакций. В то же время ионизирующее облучение влияет на ткани полости рта, вызывая осложнения. Чаще всего врачи-стоматологи в своей клинической практике встре-

чаются с такими осложнениями, как телеангиоэктазии, ксеростомия, синдром хронической боли, атрофия и изменение чувствительности слизистой оболочки, изменения зубов [1–3]. Учитывая растущие успехи работы онкологов по лечению злокачественных новообразований (ЗНО), ожидаемо увеличивается продолжительность жизни таких пациентов [4] и возрастает их общее количество на стоматологическом приеме.

После воздействия лучевого фактора снижается минерализация и резистентность твердых тканей зуба к кариесу за счет многих факторов. Одним из них является ухудшение качества индивидуальной гигиены полости рта. Благодаря этому на поверхности твердых тканей остается больше налета, создается благоприятная среда для развития микроорганизмов, в том числе кариесогенная, происходит увеличение кислотности (рН 4–5 под налетом), что в итоге запускает процесс деминерализации твердых тканей зуба. В первую очередь на могут появляться признаки повышенной чувствительности (реакция на температурные, тактильные, пищевые раздражители) и изменения цвета зубов (от светло-серого до темно-серого и потеря блеска). С дальнейшим ухудшением ситуации увеличивается количество плотного липкого налета. В результате зубы могут становиться хрупкими. Особенностью лучевых поражений зубов является быстрая скорость прогрессирования и расположения в нетипичных локализациях, таких как бугры жевательной группы зубов, режущий край резцов, пришеечная область [5; 6].

Как в России, так и за рубежом диагностика, лечение и профилактика изменений зубов после воздействия лучевых методов терапии онкологических заболеваний считаются очень востребованными направлениями в стоматологической практике. В то же время с проблемой возникновения лучевых поражений зубов сталкиваются около

50 % пациентов после лучевых методов лечения.

Учитывая высокие показатели, следует считать актуальной проблему изменений твердых тканей зубов, обусловленных облучением. Однако еще не предложено объективных, патогенетически ориентированных исследований и цифровых технологий, адекватно и экспрессно оценивающих основные проявления механизмов развития кариеса у пациентов с ЗНО челюстно-лицевой области (ЧЛО) на фоне лучевой терапии. В частности, таких его проявлений, как уровень гигиены и качественный состав микроорганизмов полости рта, процессы саливации, минерализации/деминерализации в комплексе и в их взаимосвязи [7]. Экспериментально и клинически не проработаны для указанных выше целей количественные экспрессные медицинские технологии «по месту», подтверждающие эффективность того или иного реминерализующего препарата *in situ* для каждого пациента при лучевой терапии ЧЛО при онкологической патологии.

Благодаря развитию квантовой электроники создаются предпосылки для внедрения в медицину для реализации практических и научных целей различных лазерных технологий. В стоматологию активно внедряются лазерные методы, имеющие диагностическую, профилактическую, терапевтическую направленность [8]. Перед стоматологами стоит проблема ранней мгновенной диагностики изменения твердых тканей зубов с высокой чувствительностью [9].

Одни из существующих методов оценки спектра, основанные на инфракрасном, флюоресцентном и Рамановском поле, являются в настоящее время основными экспресс-технологиями «по месту» в изучении особенностей структуры, клинического статуса, органно-минеральных компонентов ЧЛО, в частности костных и зубных тканей. Эти экспресс-методы рекомендованы к их

освоению и внедрению в клинику Президиумом РАМН РФ.

Таким образом, представляет научный интерес на принципиально новой технической и методической базе исследовать экспрессно, «по месту», объективно (цифровая методика), во взаимосвязи основные патогенетические факторы, влияющие на минерализацию твердых тканей зубов у пациентов с ЗНО ЧЛО на этапах лучевой терапии, и разработать на этой основе эффективный алгоритм саногенетической профилактики. При этом методологически и методически для получения объективных результатов и исключения иных их толкований необходимо проводить измерения и их регистрацию одновременно для всех указанных компонентов взаимодействия. Для решения этой важной для стоматологии задачи использовали современные отечественные технологии – Раман-флюоресцентную диагностику. Исходя из представленной концепции, была сформулирована цель исследования. *Цель работы* – изучить воздействие физических, химических и лучевых факторов на степень минерализации поверхности твердых тканей зуба с помощью спектроскопии.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с целью работы было проведено многофакторное многоэтапное исследование на базе кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии ГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (ЮУГМУ).

Временной интервал исследования охватывает период с 2020 по 2024 г.

На экспериментальном этапе было произведено исследование на удаленных по клиническим показаниям зубов (*in vitro*):

– в разной степени увлажненности (сухие и влажные);

– до, после воздействия кислоты и реминерализующего препарата;

– до и после воздействия лучевого фактора в трех разных суммарных дозах (2; 70; 110 Гр).

В исследование включали зубы без дефектов твердых тканей, удаленные у пациентов среднего возраста (от 30 до 50 лет), не имеющих тяжелой соматической патологии.

На первом этапе исследования было необходимо выбрать пригодные для дальнейших исследований параметры изучаемых объектов. Для этого произвели изучение минерализации зубов методом Рамановской спектроскопии на АПК «ИнСпектр М» в разной степени увлажненности (сухие и влажные). Были изучены 10 сухих (высушенные зубы на воздухе в течение не менее 3 сут) и 10 влажных (зубы, находившиеся в физиологическом растворе, в течение не менее 600 с).

На втором этапе для понимания процесса изменения уровня минерализации твердых тканей зуба под воздействием химических факторов было принято решение использовать фактор деминерализации (лимонную кислоту) и комплекс реминерализующей терапии. Зубы (резцы, 20 шт.) были изучены в области экватора методом Рамановской спектроскопии на АПК «ИнСпектр М». Далее поочередно их подвергли воздействию лимонной кислоты (экспозиция – одни сутки) и комплексу реминерализации (пластины ЦМ-2), повторяя исследование на каждом этапе.

На третьем этапе для понимания влияния прямого воздействия лучевого фактора на поверхность твердых тканей зубов, в частности на уровень минерализации, необходимо было его проверить в отсутствии возможных влияющих вторично факторов (таких как саливация, уровень гигиены и т. д.). Для решения поставленной задачи было произведено исследование на удаленных

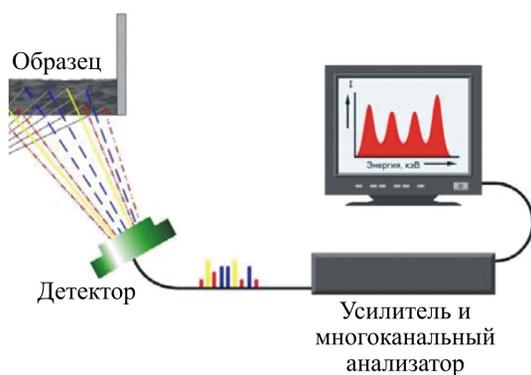


Рис. 1. Схема работы АПК «ИнСпектр М» со световодной насадкой

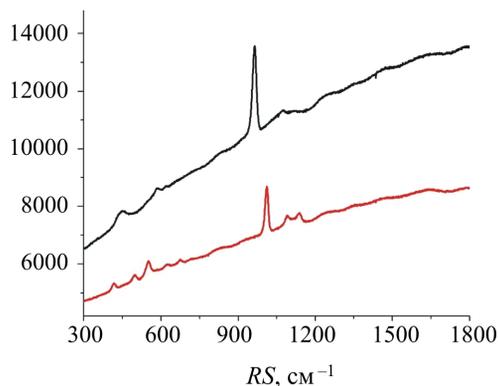


Рис. 2. Нахождение Рамановских линий

зубах (*in vitro*), подвергнутых облучению в трех разных дозах (2; 70; 110 Гр). Зубы сразу после удаления были разделены на три группы исследования: 280 зубов были подвергнуты Рамановской спектроскопии в трех участках: экватор, пришеечная область, режущий край (резцы, клыки) или окклюзионная поверхность (премоляры, моляры) на АПК «ИнСпектр М», и разделены на 3 подгруппы (по 20 шт. в зависимости от планируемой дальнейшей лучевой дозой воздействия в 2; 70; 110 Гр). В дальнейшем на базе ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» специалистом по лучевой терапии исследуемые зубы подверглись лучевому воздействию на рентгеновской установке ЛНК-268. После проведения облучения зубов согласно дозе в каждой группе, зубы были подвергнуты повторному исследованию Рамановской спектроскопии в тех же участках.

В ходе исследования использовали АПК «ИнСпектр М» (длина волны – 514 нм) по предложенной схеме [2] (рис. 1).

Для анализа Рамановского излучения поверхности твердых тканей была произведена фиксация данных в разной мощности (минимальной и максимальной). Интенсивность Рамана ( $M_{cp}$ ) была рассчитана как разница данных с различной мощностью (рис. 2) [4].

В результате исследования были получены данные, которые отображены в виде графиков и таблиц. Расчёты произведены по правилам медицинской статистики с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 22 и Microsoft Excel 2020. Количественные и порядковые показатели высчитывались с использованием описательных статистических методов и отображены в виде среднего значения ( $M$ ) и стандартного отклонения ( $m$ ). Результаты вычисления представлены в форме  $M \pm m$ . В случаях, когда распределение показателей отличается от нормального (по критерию Шапиро – Уилка), представлены медианы и квартили ( $Me [Q_1; Q_3]$ ). Для сравнения использовали критерий Манна – Уитни, так как две несвязанные группы сравнивают по количественному признаку. Весь материал, представленный в исследовании, получен и проанализирован лично авторами. Работа выполнена в соответствии с современными принципами доказательной медицины.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Информация, которую мы получили в исследовании, помогла глубже понять процесс изменения минерализации поверхности твердых тканей зубов. Полученные дан-

ные исследования зубов с различной степенью увлажненности (табл. 1) позволяют увидеть разницу показателей в сухом (1801 [1800; 1802] отн. ед.), увлажненном виде (591,5 [591; 592]). По полученным результатам выбрано в дальнейшем производить исследования в увлажненном виде, учитывая их большее соответствие клиническим измерениям минерализации.

Таким образом, на первом этапе с использованием АПК «ИнСпектр М» было проведено обоснование исследования Раман-флюоресцентного спектра в увлажненном, а не в сухом виде.

На втором этапе исследования (изучение зубов до, после воздействия кислоты и реминерализующего препарата) получены данные изменения минерализации (табл. 2).

До воздействия лимонной кислоты минерализация по интенсивности Рамана составляет 602 [601; 602] отн. ед., после воздействия лимонной кислоты – 152 [152; 153] отн. ед., после аппликация пластины ЦМ-2 – 423 [422; 423] отн. ед. Выявленные различия достоверны ( $p < 0,001$ ). Таким образом, подтверждается, что органические кислоты (лимонная кислота) способствуют деминерализации эмали более чем в два раза, а применение кальцийсодержащих пластин способствует реминерализации практически до исходного состояния. То есть показано, что АПК «ИнСпектр М» действительно обладает высокой чувствительностью и способен регистрировать минерализацию, де- и реминерализацию твердых тканей зуба.

Таблица 1

**Спектральные характеристики твердых тканей зуба в разной степени увлажненности (сухие и влажные)**

Объект сравнения	Верхний уровень	Нижний уровень	Интенсивность Рамана (относительные единицы), $M_{cp}$
Сухой образец	$y = 4021,5$ [4020,75; 4022]; $x = 963 \text{ см}^{-1}$	$y = 2220$ [2220; 2221,25]; $x = 963 \text{ см}^{-1}$	$y = 1801$ [1800; 1802],
Влажный образец	$y = 3503$ [3501,75; 3503]; $x = 963 \text{ см}^{-1}$	$y = 2911,00$ [2912; 2910]; $x = 963 \text{ см}^{-1}$	$y = 591,5$ [591; 592],
$p$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

Таблица 2

**Спектральные характеристики твердых тканей зуба: до, после воздействия кислоты и реминерализующего препарата**

Объект исследования, $n = 20$	Верхний уровень	Нижний уровень	Интенсивность Рамана / абсолютные единицы
Эмаль – до воздействия	$y = 8276$ [8276; 8276]; $x = 963 \text{ см}^{-1}$	$y = 7675$ [7674; 7675]; $x = 963 \text{ см}^{-1}$	$y = 602$ [601; 602]
Эмаль-экспозиция в кислоте (одни сут.)	$y = 3229,5$ [3228,25; 3230]; $x = 963 \text{ см}^{-1}$	$y = 3077$ [3076; 3078]; $x = 963 \text{ см}^{-1}$	$y = 152$ [152; 153]
Эмаль – аппликация пластины ЦМ-2	$y = 6967,5$ [6966,25; 6968]; $x = 963 \text{ см}^{-1}$	$y = 6545$ [6544; 6546]; $x = 963 \text{ см}^{-1}$	$y = 423$ [422; 423]
$p$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

Данные, полученные на третьем этапе, помогли глубже понять процесс изменения минерализации поверхности твердых тканей зубов под прямым воздействием лучевого воздействия в различных дозах. По результатам данного исследования не выявлено достоверных различий уровня минерализации (по методу Раман-флюоресцентной спектроскопии) у зубов до и после прямого лучевого воздействия вне зависимости от дозы (2; 70; 110 Гр) ни в одной из функциональных групп (резцы, клыки, премоляры, моляры). Все

имеющиеся отличия находятся в пределах статистической погрешности. Полученные результаты, разделённые в зависимости от дозы лучевого воздействия, представлены в таблицах (табл. 3–5). В то же время данные минерализации твердых тканей зубов в различных участках зуба во всех функциональных группах сильно отличались. Таким образом, в исследовании показано, что имеется различие минерализации поверхности твердых тканей зубов на различных участках (рис. 3).

Таблица 3

### Спектральные характеристики твердых тканей зуба после лучевого воздействия (2 Гр)

Локализация измерения	Доза облучения	Верхний уровень	Нижний уровень	Интенсивность Рамана (относительные единицы ( $M_{cp}$ ))	Интенсивность флюоресценции в максимуме (относительные ед.)
Окклюзионная поверхность	0 Гр	$y = 8271,6 \pm 22,9;$ $x = 963 \text{ см}^{-1}$	$y = 7898,4 \pm 29;$ $x = 963 \text{ см}^{-1}$	$y = 373 \pm 12,8;$ $x = 963 \text{ см}^{-1}$	$y = 8455 \pm 21,3$
	2 Гр	$y = 8267,85 \pm 24,6;$ $x = 963 \text{ см}^{-1}$	$y = 7892,45 \pm 23,9;$ $x = 963 \text{ см}^{-1}$	$y = 375,4 \pm 13,4;$ $x = 963 \text{ см}^{-1}$	$y = 8458,35 \pm 22,2$
Экватор	0 Гр	$y = 6271,2 \pm 29;$ $x = 963 \text{ см}^{-1}$	$y = 5856,8 \pm 45,9;$ $x = 963 \text{ см}^{-1}$	$y = 414,4 \pm 29,7;$ $x = 963 \text{ см}^{-1}$	$y = 6780,85 \pm 65,5$
	2 Гр	$y = 6259,1 \pm 32,7;$ $x = 963 \text{ см}^{-1}$	$y = 5852,7 \pm 45,3;$ $x = 963 \text{ см}^{-1}$	$y = 406,4 \pm 23,6;$ $x = 963 \text{ см}^{-1}$	$y = 6772,35 \pm 70,2$
Пришеечная область вестибулярная поверхность	0 Гр	$y = 5109,85 \pm 19,2;$ $x = 963 \text{ см}^{-1}$	$y = 4964,75 \pm 19,3;$ $x = 963 \text{ см}^{-1}$	$y = 145 \pm 8,8;$ $x = 963 \text{ см}^{-1}$	$y = 6043 \pm 25,12$
	2 Гр	$y = 5104,25 \pm 15,4;$ $x = 963 \text{ см}^{-1}$	$y = 4958,25 \pm 16,4;$ $x = 963 \text{ см}^{-1}$	$y = 146 \pm 8,8;$ $x = 963 \text{ см}^{-1}$	$y = 6031,4 \pm 24,2$
<i>p</i>		$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

Таблица 4

### Спектральные характеристики твердых тканей зуба после лучевого воздействия (70 Гр)

Локализация измерения	Доза облучения	Верхний уровень	Нижний уровень	Интенсивность Рамана (относительные единицы ( $M_{cp}$ ))
Окклюзионная поверхность	0 Гр	$y = 8253,45 \pm 17,4;$ $x = 963 \text{ см}^{-1}$	$y = 7876,6 \pm 24,5;$ $x = 963 \text{ см}^{-1}$	$y = 376,85 \pm 14,1;$ $x = 963 \text{ см}^{-1}$

Локализация измерения	Доза облучения	Верхний уровень	Нижний уровень	Интенсивность Рамана (относительные единицы ( $M_{sp}$ ))
	70 Гр	$y = 8270,8 \pm 24;$ $x = 963 \text{ см}^{-1}$	$y = 7895,95 \pm 25;$ $x = 963 \text{ см}^{-1}$	$y = 374,85 \pm 14,9;$ $x = 963 \text{ см}^{-1}$
Экватор	0 Гр	$y = 6266,9 \pm 30,2;$ $x = 963 \text{ см}^{-1}$	$y = 5855 \pm 44,7;$ $x = 963 \text{ см}^{-1}$	$y = 411 \pm 25,5;$ $x = 963 \text{ см}^{-1}$
	70 Гр	$y = 6277,1 \pm 27,2;$ $x = 963 \text{ см}^{-1}$	$y = 5867,25 \pm 47,3;$ $x = 963 \text{ см}^{-1}$	$y = 409,85 \pm 29,3;$ $x = 963 \text{ см}^{-1}$
Пришеечная область вестибулярная поверхность	0 Гр	$y = 5109,4 \pm 21,12;$ $x = 963 \text{ см}^{-1}$	$y = 4965 \pm 22,7;$ $x = 963 \text{ см}^{-1}$	$y = 144,4 \pm 9,7;$ $x = 963 \text{ см}^{-1}$
	70 Гр	$y = 5105,85 \pm 14,4;$ $x = 963 \text{ см}^{-1}$	$y = 4958,8 \pm 16,8;$ $x = 963 \text{ см}^{-1}$	$y = 147 \pm 8,6;$ $x = 963 \text{ см}^{-1}$
<i>p</i>		$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

Таблица 5

**Спектральные характеристики твердых тканей зуба после лучевого воздействия (110 Гр)**

Локализация измерения	Доза облучения	Верхний уровень	Нижний уровень	Интенсивность Рамана (относительные единицы ( $M_{sp}$ ))
Окклюзионная поверхность	0 Гр	$y = 8266,95 \pm 25,4;$ $x = 963 \text{ см}^{-1}$	$y = 7894 \pm 27,8;$ $x = 963 \text{ см}^{-1}$	$y = 372,95 \pm 14,1;$ $x = 963 \text{ см}^{-1}$
	110 Гр	$y = 8264,35 \pm 16,8;$ $x = 963 \text{ см}^{-1}$	$y = 7889,55 \pm 20,7;$ $x = 963 \text{ см}^{-1}$	$y = 374,8 \pm 5,7;$ $x = 963 \text{ см}^{-1}$
Экватор	0 Гр	$y = 6279,6 \pm 19,4;$ $x = 963 \text{ см}^{-1}$	$y = 5865,7 \pm 34,8;$ $x = 963 \text{ см}^{-1}$	$y = 413,9 \pm 27,6;$ $x = 963 \text{ см}^{-1}$
	110 Гр	$y = 6271,75 \pm 32;$ $x = 963 \text{ см}^{-1}$	$y = 5869,8 \pm 38,3;$ $x = 963 \text{ см}^{-1}$	$y = 402 \pm 25,6;$ $x = 963 \text{ см}^{-1}$
Пришеечная область вестибулярная поверхность	0 Гр	$y = 5113,8 \pm 20,5;$ $x = 963 \text{ см}^{-1}$	$y = 4969,7 \pm 21,2;$ $x = 963 \text{ см}^{-1}$	$y = 144,1 \pm 9,8;$ $x = 963 \text{ см}^{-1}$
	110 Гр	$y = 5110,55 \pm 17,3;$ $x = 963 \text{ см}^{-1}$	$y = 4967,8 \pm 21,8;$ $x = 963 \text{ см}^{-1}$	$y = 142,75 \pm 8,8;$ $x = 963 \text{ см}^{-1}$
<i>p</i>		$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

Однако выявлено отсутствие прямого влияния облучения (вне зависимости от дозы) на минерализацию поверхности твердых тканей зубов. Эти данные позволяют предполагать, что имеет место опосредованный механизм влияния лучевой терапии на возник-

новение лучевых поражений зубов за счет снижения уровня гигиены, саливации и др.

Данное исследование показывает разный уровень минерализации в разных участках зуба как до, так и после лучевого воздействия. Как видно из результатов исследо-

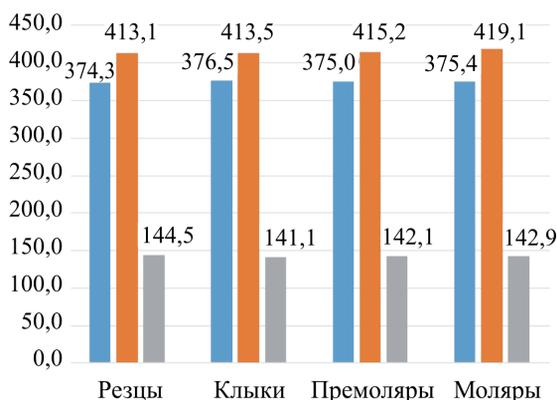


Рис. 3. Спектральные характеристики твердых тканей зуба по участкам интенсивности Рамана ( $M_{cp}$ )

вания, имеются различия в разных участках поверхности твердых тканей зубов (экватор, шейка, режущий край) (см. рис. 3). Наименьшая минерализация согласно данным (интенсивность Рамана) имеется в области шейки зубов (резцы  $-y = 145 \pm 1,5$ ,  $x = 963 \text{ см}^{-1}$ ; клыки  $-y = 141 \pm 1,1$ ,  $x = 963 \text{ см}^{-1}$ ; премоляры  $y = 142 \pm 1,8$ ,  $x = 963 \text{ см}^{-1}$ ; моляры  $-y = 143 \pm 1,3$ ,  $x = 963 \text{ см}^{-1}$ ), средняя в области режущего края и окклюзионной поверхности (резцы  $-y = 374 \pm 1,7$ ,  $x = 963 \text{ см}^{-1}$ ; клыки  $-y = 377 \pm 1,3$ ,  $x = 963 \text{ см}^{-1}$ ; премоляры  $y = 375 \pm 1,2$ ,  $x = 963 \text{ см}^{-1}$ ; моляры  $-y = 375 \pm 1,1$ ,  $x = 963 \text{ см}^{-1}$ ) и максимальная в области экватора (резцы  $-y = 413 \pm 1,1$ ,  $x = 963 \text{ см}^{-1}$ ; клыки  $-y = 414 \pm 1,9$ ,  $x = 963 \text{ см}^{-1}$ ; премоляры  $y = 415 \pm 1,7$ ,  $x = 963 \text{ см}^{-1}$ ; моляры  $-y = 419 \pm 1,6$ ,  $x = 963 \text{ см}^{-1}$ ). В то же время в каждой из областей уровень минерализации не изменяется после лучевого воздействия вне зависимости от дозы.

### Выводы

1. Раман-флюоресцентная спектроскопия обладает высокой чувствительностью и способна регистрировать минерализацию, де- и реминерализацию твердых тканей зуба.

2. Определение минерализации твердых тканей зуба методом Раман-флюоресцентной спектроскопии рекомендуется проводить в увлажненном, а не в сухом виде.

3. Органические кислоты способствуют деминерализации эмали, а применение кальцийсодержащих пластин способствует реминерализации.

4. Прямое лучевое воздействие не оказывает достоверного изменения уровня минерализации твердых тканей зубов вне зависимости от применяемой дозы во всех функциональных группах (резцы, клыки, премоляры, моляры), во всех участках зубов (экватор, режущий край, пришеечная область).

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Александров М.Т., Кукушкин В.И., Маргарян Э.Г., Паишков Е.П., Баграмова Г.Э. Возможности и перспективы применения раман-флюоресцентной диагностики в стоматологии. Российский стоматологический журнал 2018; 22 (1): 4–11 / *Alexandrov M.T., Pashkov E.P., Bagratova G.E., Kukushkin V.I., Margaryan E.G.* Possibilities and perspectives of raman fluorescence diagnostic application in dentistry. *Rossiyskii stomatologicheskii zhurnal* 2018; 22 (1): 4–11. DOI: 10.18821/0206-4952-2018-39-1-4-11 (in Russian).

2. Александров М.Т., Маргарян Э.Г. Применение лазерных технологий в клинике терапевтической стоматологии (обоснование, возможности, перспективы). Российская стоматология 2017; 10 (3): 31–36. DOI: 10.17116/rosstomat201710331-36 / *Alexandrov M.T., Margaryan E.G.* Laser technique application in therapeutic dentistry in clinic (rationale, possibilities, perspectives). *Russian Stomatology* 2017; 10 (3): 31–36. DOI: 10.17116/rosstomat201710331-36 (in Russian).

3. Александров М.Т., Кукушкин В.И., Полякова М.А., Новожилова Н.Е., Бабина К.С.,

Аракелян М.Г., Баграмова Г.Э., Пашков Е.П., Дмитриева Е.Ф. Раман-флюоресцентные характеристики твердых тканей зубов и их клиническое значение. Российский стоматологический журнал 2018; 22 (6): 276–280. DOI: 10.18821/1728-2802-2018-22-6-276-280 / *Aleksandrov M.T., Kukusbkln V.I., Polyakova M.A., Novozhilova N.E., Babina K.S., Arakelyan M.G., Bagratova G.E., Pashkov E.P., Dmitrieva E.F.* Raman fluorescence characteristics of hard dental tissues and their clinical significance. *Rossiyskii stomatologicheskii zhurnal* 2018; 22 (6): 276–280. DOI: 10.18821/1728-2802-2018-22-6-276-280 (in Russian).

4. Нуриева Н.С., Беляков Г.И. Исследование минерализации твердых тканей зубов, пораженных лучевым кариесом, с помощью метода раман-флюоресцентной диагностики. Проблемы стоматологии 2022; 18 (4): 36–40. DOI: 10.18481/2077-7566-2022-18-4-30-34 / *Nurieva N.S., Belyakov G.I.* Study of the mineralization of hard tissues of the teeth affected by radiation caries using the method of raman fluorescent diagnosis. *Actual problems in dentistry* 2022; 18 (4): 36–40. DOI: 10.18481/2077-7566-2022-18-4-30-34 (in Russian).

5. Нуриева Н.С., Беляков Г.И. Исследование минерализации твердых тканей зубов, пораженных лучевым кариесом, с помощью метода раман-флюоресцентной диагностики. Проблемы стоматологии 2023; 4: 30–34. DOI: 10.18481/2077-7566-2022-18-4-30-34 / *Nurieva N.S., Belaykov G.I.* Study of the mineralization of hard tissues of the teeth affected by radiation caries using the method of raman fluorescent diagnosis. *Actual problems in dentistry* 2023; 4: 30–34. DOI: 10.18481/2077-7566-2022-18-4-30-34 (in Russian).

6. Нуриева Н.С., Беляков Г.И., Тезиков Д.А. Изучение влияния различных доз лучевого воздействия на уровень минерализации в разных участках твердых тканей зубов методом раман-флюоресценции. Проблемы

стоматологии 2024; 20 (1): 74–79. DOI: 10.18481/2077-7566-2024-20-1-74-79 / *Nurieva N.S., Belaykov G.I., Tezikov D.A.* To study the effect of different doses of radiation exposure on the level of mineralization in different areas of hard dental tissues by raman fluorescence. *Actual problems in dentistry* 2024; 20 (1): 74–79. DOI: 10.18481/2077-7566-2024-20-1-74-79 (in Russian).

7. Магсумова О.А., Полканова В.А., Тимченко Е.В., Волова Л.Т. Рамановская спектроскопия и ее применение в стоматологии. Стоматология 2021; 100 (4): 137–142. DOI: 10.17116/stomat2021100041137/ *Magsumova O.A., Polkanova V.A., Timchenko E.V., Volova L.T.* Raman spectroscopy and its application in different areas of medicine. *Stomatologiya* 2021; 100 (4): 137–142. DOI: 10.17116/stomat2021100041137 (in Russian).

8. Бажутова И.В., Магсумова О.А., Фролов О.О., Тимченко Е.В., Тимченко П.Е., Трунин Д.А., Комлев С.С., Полканова В.А. Оценка органического и минерального состава эмали зубов методом рамановской спектроскопии: экспериментальное нерандомизированное исследование. Кубанский научный медицинский вестник 2021; 28 (4): 118–132. DOI: 10.25207/1608-6228-2021-28-4-118-132 / *Bazhutova I.V., Magsumova O.A., Frolov O.O., Timchenko E.V., Timchenko P.E., Trunin D.A., Komlev S.S., Polkanova V.A.* Raman spectroscopy analysis of dental enamel organic and mineral composition: an experimental non-randomised study. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik* 2021; 28 (4): 118–132. DOI: 10.25207/1608-6228-2021-28-4-118-132 (in Russian).

9. Нуриева Н.С., Беляков Г.И. Применение раман-флюоресцентной технологии для оценки минерализации твердых тканей зуба при изменениях эмали зуба, обусловленных лучевой терапией. Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия:

Естественные и технические науки 2023; 02: 240–243 / Nurieva N.S., Belyakov G.I. Prime-  
nenie raman-fljuorescentnoj tehnologii dlja  
ocenki mineralizacii tverdyh tkanej zuba pri iz-  
menenijah jemali zuba, obuslovlennyh luchevoj  
terapij. *Sovremennaja nauka: aktual'nye prob-  
lemy teorii i praktiki. Serija: Estestvennye i  
tehnicheskie nauki* 2023; 02: 240–243. DOI:  
10.37882/2223–2966.2023.02.33 (in Russian).

**Финансирование.** Исследование не  
имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заяв-  
ляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов** равноценен.

Поступила: 14.07.2024

Одобрена: 05.08.2024

Принята к публикации: 06.08.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Беляков, Г.И. Применение метода Раман-флюоресценции для изучения воздействия химических, физических и лучевых факторов на минерализацию твердых тканей зубов / Г.И. Беляков, Н.С. Нуриева, Д.А. Тезиков // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 4. – С. 111–121. DOI: 10.17816/pmj414111-121

Please cite this article in English as: Belyakov G.I., Nurieva N.S., Tezиков D.A. Application of the Raman fluorescence method to study the effects of chemical, physical and radiation factors on the mineralization of hard dental tissues. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 4, pp. 111-121. DOI: 10.17816/pmj414111-121

# ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Научная статья

УДК 614.252.5

DOI: 10.17816/pmj414122-130

## ОПЫТ ИНТЕГРАЦИИ БЕРЕЖЛИВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В СИСТЕМУ УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ, ОКАЗЫВАЮЩЕЙ ПЕРВИЧНУЮ МЕДИКО-САНИТАРНУЮ ПОМОЩЬ

*Ю.Н. Беляева<sup>1</sup>, В.А. Пискарёва<sup>1</sup>, А.Ю. Маленова<sup>1</sup>, М.А. Полиданов<sup>2,3\*</sup>, А.С. Мясникова<sup>1</sup>,  
К.А. Волков<sup>1</sup>, С.Р. Зекиев<sup>1</sup>, А.З. Бакарова<sup>1</sup>, А.И. Павленко<sup>1</sup>, Х.С. Джабраилова<sup>4</sup>,  
Т.Б. Бисултанова<sup>4</sup>, Л.Ш.-М. Чинаева<sup>4</sup>*

---

© Беляева Ю.Н., Пискарёва В.А., Маленова А.Ю., Полиданов М.А., Мясникова А.С., Волков К.А., Зекиев С.Р., Бакарова А.З., Павленко А.И., Джабраилова Х.С., Бисултанова Т.Б., Чинаева Л.Ш.-М., 2024  
тел. +7 960 358 74 00

e-mail: maksim.polidanoff@yandex.ru

[Беляева Ю.Н. – ассистент кафедры поликлинической терапии, общей врачебной практики и профилактической медицины, ORCID: 0000-0001-8893-1907; Пискарёва В.А. – студентка VI курса лечебного факультета, ORCID: 0009-0002-3734-3800; Маленова А.Ю. – студентка VI курса лечебного факультета, ORCID: 0009-0006-2891-8501; Полиданов М.А. (\*контактное лицо) – специалист научно-исследовательского отдела, ассистент кафедры медико-биологических дисциплин, аспирант кафедры хирургических болезней, ORCID: 0000-0001-7538-7412; Мясникова А.С. – студентка VI курса лечебного факультета, ORCID: 0009-0000-9333-2757; Волков К.А. – студент II курса лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-3803-2644; Зекиев С.Р. – студент V курса стоматологического факультета, ORCID: 0009-0000-5644-0820; Бакарова А.З. – студентка V курса стоматологического факультета, ORCID: 0009-0002-6548-6147; Павленко А.И. – студент VI курса лечебного факультета, ORCID: 0009-0007-1882-5261; Джабраилова Х.С. – студентка VI курса лечебного факультета, ORCID: 0009-0008-0628-4389; Бисултанова Т.Б. – студентка VI курса лечебного факультета; Чинаева Л.Ш.-М. – студентка VI курса лечебного факультета].

© Belyaeva Yu.N., Piskaryova V.A., Malenova A.Yu., Polidanov M.A., Myasnikova A.S., Volkov K.A., Zekiev S.R., Bakarova A.Z., Pavlenko A.I., Dzhabrailova Kh.S., Bisultanova T.B., Chinaeva L.Sh.-M., 2024  
tel. +7 960 358 74 00

e-mail: maksim.polidanoff@yandex.ru

[Belyaeva Yu.N. – Assistant of the Department of Polyclinic Therapy, General Medical Practice and Preventive Medicine, ORCID: 0000-0001-8893-1907; Piskaryova V.A. – 6<sup>th</sup>-year Student of the Medical Faculty, ORCID: 0009-0006-2891-8501; Malenova A.Yu. – 6<sup>th</sup>-year Student of the Medical Faculty, ORCID: 0009-0006-2891-8501; Polidanov M.A. (\*contact person) – Research Department Specialist, Assistant of the Department of Biomedical Disciplines, Postgraduate Student of the Department of Surgical Diseases, ORCID: 0000-0001-7538-7412; Myasnikova A.S. – 6<sup>th</sup>-year Student of the Medical Faculty, ORCID: 0009-0000-9333-2757; Volkov K.A. – 2<sup>nd</sup>-year Student of the Medical Faculty, ORCID: 0000-0002-3803-2644; Zekiev S.R. – 5<sup>th</sup>-year Student of the Dental Faculty, ORCID: 0009-0000-5644-0820; Bakarova A.Z. – 5<sup>th</sup>-year Student of the Dental Faculty, ORCID: 0009-0002-6548-6147; Pavlenko A.I. – 6<sup>th</sup>-year Student of the Medical Faculty, ORCID: 0009-0007-1882-5261; Dzhabrailova Kh.S. – 6<sup>th</sup>-year Student of the Medical Faculty, ORCID: 0009-0008-0628-4389; Bisultanova T.B. – 6<sup>th</sup>-year Student of the Medical Faculty; Chinaeva L.Sh.-M. – 6<sup>th</sup>-year Student of the Medical Faculty].

<sup>1</sup>Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского,

<sup>2</sup>Медицинский университет «Реавиз», г. Саратов,

<sup>3</sup>Университет «Реавиз», г. Санкт-Петербург,

<sup>4</sup>Медицинская академия Кабардино-Балкарского государственного университета имени Х.М. Бербекова, г. Нальчик, Российская Федерация

## EXPERIENCE OF INTEGRATING LEAN TECHNOLOGIES INTO THE QUALITY MANAGEMENT SYSTEM OF A MEDICAL ORGANIZATION PROVIDING PRIMARY MEDICAL AND SANITARY CARE

*Yu.N. Belyaeva<sup>1</sup>, V.A. Piskaryova<sup>1</sup>, A.Yu. Malenova<sup>1</sup>, M.A. Polidanov<sup>2,3</sup>, A.S. Myasnikova<sup>1</sup>, K.A. Volkov<sup>1</sup>, S.R. Zekiev<sup>1</sup>, A.Z. Bakarova<sup>1</sup>, A.I. Pavlenko<sup>1</sup>, Kb.S. Dzhabrailova<sup>4</sup>, T.B. Bisultanova<sup>4</sup>, L.Sh.-M. Chinaeva<sup>4</sup>*

<sup>1</sup>Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky,

<sup>2</sup>Medical University «Reaviz», Saratov

<sup>3</sup>University «Reaviz», Saint Petersburg,

<sup>4</sup>Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov, Medical Academy, Nalchik, Russian Federation

**Цель.** Оценка эффективности внедрения методов бережливого производства в практическую деятельность первичного звена здравоохранения на примере ГУЗ «Саратовская городская поликлиника № 2».

**Материалы и методы.** Исследование было разделено на три этапа: сбор данных при помощи анонимных социологических опросов с использованием телефонов или планшетов, хронометраж и улучшение процесса, а также повторный опрос участников для оценки удовлетворенности. Опросом было охвачено 296 жителей г. Саратова, получающих первичную медицинскую помощь в поликлинике. Опрос проводился с использованием специально созданной анкеты в электронном формате через Google Form. Для математической обработки результаты исследования изначально заносили в электронную базу данных; анализ результатов исследования проводился с использованием метода описательной статистики.

**Результаты.** Согласно исследованию, большинство респондентов выразили удовлетворение качеством медицинской помощи, предоставляемой в амбулаторных условиях, что свидетельствует о фокусе организации медицинской помощи на потребностях пациентов и стремлении к удовлетворению их запросов. Организация фронт-офиса и помещений поликлиники в соответствии с требованиями, предъявляемыми к новой модели организации, оказывающей первичную медицинскую помощь, позволила добиться высокой оценки пациентами информационных стендов и зоны ожидания приема специалистов. Исследования показали, что в низкую степень удовлетворенности пациентов значительный вклад внесла неэффективная организация работы регистратуры. Для решения проблемы необходимо оптимизировать работу регистратуры путем внедрения современных технологий и обеспечения равномерного распределения обязанностей среди сотрудников.

**Выводы.** Для улучшения качества и доступности медицинских услуг необходимо внести определенные изменения в организацию медицинской помощи. Уровень удовлетворенности пациентов работой медицинских учреждений может зависеть от различных факторов, таких как время ожидания врача, сроки предоставления медицинских услуг после записи, доступность необходимых диагностических исследований и специалистов.

**Ключевые слова.** Бережливые технологии производства, бережливая поликлиника, первичное звено здравоохранения, качество оказания медицинской помощи, внедрение новых технологий.

**Objective.** To evaluate the effectiveness of implementation of lean production methods into the practical activity of primary health care on the example of the State Institution of Health Care «Saratov City Polyclinic № 2».

**Materials and methods.** The study was divided into three stages: data collection through anonymous sociological surveys using phones or tablets, timing and improvement of the process, and a follow-up questioning of participants to assess their satisfaction. 296 residents of Saratov receiving primary health care at the polyclinic took part in the survey. The survey was conducted using a specially developed electronic questionnaire via Google Form. For mathematical processing, the results of the study were initially transferred into an electronic database; the results of the study were analyzed using the descriptive statistics method.

**Results.** According to the survey, the majority of respondents are satisfied with the quality of outpatient medical care. This shows that organization of the medical care is focused on the patients' needs and desire to meet their demands. The organization of the front office and the premises of the polyclinic in accordance with the requirements for the new model of the organization providing primary medical care made it possible to achieve a high evaluation of the information stands and the waiting area. The study showed that ineffective organization of the registry office contributed significantly to the patients' low assessment. In our opinion, in order to solve the problem, it is necessary to optimize the work of the registry office by introducing modern technologies and equal distribution of duties among the employees.

**Conclusions.** In order to improve the quality and accessibility of medical services, it is necessary to make certain changes in the organization of medical care. The level of patient satisfaction with the work of medical institutions may depend on various factors, such as waiting time for a doctor, the timing of medical services provision after the appointment, the availability of necessary diagnostic tests and specialists.

**Keywords.** Lean production technologies; lean polyclinic, primary health care, quality of medical care, introduction of new technologies.

---

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время показателю «удовлетворенность качеством оказания медицинской помощи» уделяется значительное внимание. Используются новейшие технологии, в том числе опыт бережливого производства для внедрения новых моделей, улучшения процессов, проходящих в первичном звене здравоохранения и повышения качества оказания первичной медицинской помощи. Для оценки качества традиционно используется понятие «удовлетворенность». Однако эти понятия не тождественны. Качество медицинской помощи с позиции организаторов здравоохранения и надзорных ведомств – это соответствие стандартам, клиническим рекомендациям, то есть тому, что было заложено в правилах лечения. В удовлетворенности медицинской помощью большую роль играет субъективная оценка пациентом происходящего в поликлинике, но он не всегда может знать и правильно оценить назначен-

ное лечение [1]. Поэтому для постоянного совершенствования работы медицинских организаций важно знать, как оценивают лечение и пребывание в медицинском учреждении сами пациенты. Традиционно наибольшую нагрузку пациентами принимает на себя первичное звено: городские поликлиники. Там же обнаруживается большинство проблем с качеством и удовлетворенностью. Причем проблемы идентичны в разных регионах нашей страны. Так, в Томской области в результате опроса пациентов выяснились следующие проблемы: длинные очереди в регистратуру, дефицит кадров, проблемы навигации пациентов в поликлинике, большая загруженность врачей [7]. В 2018 г. в Москве пациенты Клинического госпиталя ФКУЗ «МС МВД России по г. Москве» оценили общий уровень удовлетворенности на 70 % [2]. В 2019 г. в Республике Башкортостан в результате анкетирования выяснилось, что пациенты в целом остались довольны медицинским учреждением, показав результат в

77 %. Однако были замечания о нехватке врачей, что в целом является довольно частой проблемой для всего поликлинического звена [5]. В многочисленных исследованиях выявлена главная причина, которая мешает россиянам более часто обращаться в поликлиники: постоянные очереди, неудовлетворительный уровень обслуживания со стороны государственных учреждений, а также бюрократический характер процесса [3]. С целью оптимизации системы в последние годы правительство Российской Федерации активно ведет реформы в здравоохранении. Одной из главных задач является перенаправление фокуса медицинской помощи с дорогостоящих стационаров на более доступный амбулаторный этап.

Стартовавший в 2016 г. пилотный, затем приоритетный проект «Бережливая поликлиника» был призван повысить доступность и качество медицинской помощи населению путем оптимизации процессов и устранения потерь. В настоящий момент это федеральный проект, устойчиво работающий в 85 субъектах РФ [4]. Имеются позитивные итоги внедрения мероприятий. В Удмуртской Республике при анкетировании 352 пациентов установлено, что 88 % посетителей остались полностью удовлетворены услугами, предоставляемыми в новой поликлинике, реализовавшей проект «Бережливая поликлиника». Основными изменениями, которые отметили респонденты, являются сокращение времени ожидания в очереди в регистратуре, возможность записи на прием через Интернет, что значительно упрощает процесс для потенциальных пациентов и способствует экономии их времени [6].

Интересен факт, что изучением удовлетворенности как маркера качества медицинской помощи занимаются наши зарубежные коллеги. Например, в 2018 г. в Китае в провинции Хэнань было проведено исследова-

ние удовлетворенности 630 пациентов, находящихся на амбулаторном лечении, оказанием медицинской помощи. Выявлено, что общая удовлетворенность таких пациентов достаточно низкая, однако наибольшие баллы получило общение между врачом и пациентом. Исследование также показало, что расширение масштаба больницы оказало положительное влияние на удовлетворенность амбулаторных пациентов, но удовлетворенность будет снижаться, когда масштаб больницы будет расширен до максимального. Это связано с тем, что в небольших больницах у пациентов, находящихся на амбулаторном лечении, больше времени и возможностей для общения с врачами, что оказало прямое влияние на удовлетворенность амбулаторными услугами [8; 9].

В современном мире качество медицинского обслуживания является одним из ключевых показателей успеха системы здравоохранения. Главными аспектами оценки являются доступность, эффективность, безопасность и пациенто-ориентированность поликлиники. Пациенты должны иметь доступ к квалифицированным врачам общей практики в разумные сроки и без излишней бюрократии; достигать максимальных результатов лечения при минимальных затратах ресурсов с использованием современных методов диагностики и лечения; быть защищены от нежелательных событий и ошибок, а также иметь возможность получить информацию о своих правах и обязанностях. Пациенты должны быть вовлечены в принятие решений о своем лечении и иметь возможность получить информацию о своем состоянии здоровья.

*Цель исследования* – оценка эффективности внедрения методов бережливого производства в практическую деятельность первичного звена здравоохранения на примере ГУЗ «Саратовская городская поликлиника № 2».

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования включал в себя три этапа: первичный сбор данных путем анонимного социологического опроса с использованием телекоммуникационных устройств (телефон или планшет), вторым этапом – хронометраж, устранение выявленных недостатков, внедрение в повседневную практику улучшений, третьим этапом – повторный опрос пациентов (тем же методом и по той же анкете) и оценка удовлетворенности. Авторами был проведен опрос 296 жителей г. Саратова, получающих первичную медицинскую помощь в ГУЗ «Саратовская городская поликлиника № 2» (ГУЗ «СГП № 2»). Специально разработанная авторская анкета создана в электронном виде с помощью Google Form и размещена онлайн. Она включала в себя сведения о респонденте, а также блок вопросов о качестве оказания медицинских услуг в ГУЗ «СГП № 2» и об уровне удовлетворенности пациента их качеством (включая вопросы, касающиеся комфортности пребывания пациентов в поликлинике).

Разрешение на проведение исследования отражено локальным этическим комитетом (ЛЭК) Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского (протокол ЛЭК № 2 от 17.10.2023). Исследование проводили при наличии добровольных информированных согласий пациентов в соответствии с декларацией о соблюдении международных, а также российских этических принципов и норм (выписка из протокола № 19 заседания комитета по биоэтике от 26 октября 2018 г.). Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.).

Для математической обработки результаты исследования изначально заносили в

электронную базу данных; анализ результатов исследования проводился с использованием метода описательной статистики.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В социологическом опросе приняли участие 296 человек, обратившихся за медицинской помощью в ГУЗ «СГП № 2», из них 69,3 % женщины и 30,7 % мужчин. Наибольшая часть респондентов находилась в возрастной группе 60–74 лет (32,8 %), 27,7 % опрошенных были в возрасте 45–59 лет, 26 % – 18–44 лет, 13,5 % – 75 лет и старше. Наиболее частым поводом для визита в медицинскую организацию послужило посещение врача-специалиста (36,5 %). Следующими по значимости причинами стали: посещение терапевта (26,4 %); обращения в медицинскую организацию для выполнения различных процедур, таких как внутривенные, внутримышечные и подкожные инъекции (17,2 %); посещение отделения диагностики (13,2 %); дневного стационара (4,4 %); отделения профилактики (2,4 %) и другие ( $p = 0,044$ ). При оценке результатов первого этапа исследования выяснено, что работой регистратуры было удовлетворено большинство респондентов, наиболее высокий балл поставили 67,2 % пациентов. Но были и те, кто остались неудовлетворены работой регистратуры (0,3 %) и оставили негативный отзыв. На вопрос об удовлетворенности организацией записи на прием к врачу 56,8 % ответили, что полностью удовлетворены, а полностью не удовлетворенными остались 3,7 % человек ( $p = 0,049$ ). Половина опрошенных заявили, что длительностью ожидания приема врача удовлетворены, причем «удовлетворяет полностью» ответили 48 %, а «полностью не удовлетворяет» всего 5,4 %. Также значительная доля респондентов (75,7 %) удовлетворены профессиональными качествами врачей, их заинтересованностью

в результате, отношением к пациентам. Только 0,7 % посчитали, что в поликлинике есть некомпетентные медицинские работники. При оценке работы среднего медицинского персонала поликлиники по выполнению диагностических и лечебных процедур наиболее высокий балл поставили 81,1 % пациентов. И лишь 0,3 % человек считают, что медицинские сестры недостаточно доброжелательны и ответственны. Большинство опрошенных (78,4 %) полностью устраивает оформление помещений, информационные указатели и таблички на дверях, оформление мест ожидания для посетителей. При ответе на вопрос «Удовлетворены ли Вы работой нашего учреждения в целом?» 69,6 % пациентов ответили, что полностью удовлетворены. Практически треть визитеров (31,1 %) сочли необходимым вписать свои пожелания и предложения по улучшению организации работы ГУЗ «СГП № 2». Среди них: уведомлять о записи врача с утра или хотя бы за день до приема, изменить порядок записи в регистратуре, обеспечить большее количество врачей, чтобы не было длинных очередей, большее количество узких специалистов, внедрить доступную для пациентов сеть Wi-Fi.

После анализа полученных результатов анкетирования в поликлинике проведен хронометраж в соответствии методикой оценки достижения целевых значений критериев первого уровня «новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь» [9]. По результатам исследования разработаны мероприятия по улучшению, среди которых:

1. Привлечение большего числа работников call-центра для ускорения времени записи в поликлинику.

2. Предупреждение пациентов о времени суток записи к специалисту с самым большим временем ожидания.

3. Проведение практических занятий с врачами и медицинскими сестрами по теме «Психология общения с пациентом» на базе УМЦ «Центр развития бережливых технологий в здравоохранении – Фабрика процессов» СГМУ.

4. Установка новых информационных стенов для сокращения времени пациента по поиску необходимого специалиста.

5. Расположение бланков с анкетой по оценке удовлетворенности медицинской помощью в данном лечебном учреждении на стойках регистратуры и в каждом подразделении поликлиники для постоянного контроля качества оказываемых услуг.

После внедрения улучшений проведен третий этап исследования. Выяснилось, что общая удовлетворенность работой регистратуры выросла на 69,5 %, а организация записи на прием к врачу стала удобнее, что подтверждается ответами опрошенных (69,1 %) ( $p = 0,048$ ). Компетенции врачей и медицинских сестер получили более высокие оценки, по сравнению с данными в октябре (78 и 83 % соответственно), что подтверждает положительное влияние проведенных занятий по вопросам коммуникации в парадигме «врач – пациент». Однако ожидание записи на прием к врачу-специалисту осталось прежним (48 % пациентов довольны этим параметром). На первом этапе были удовлетворены 47,5 %. Этот факт подтверждает постулат о том, что вопросы кадрового обеспечения методами бережливого производства не решить, необходимы дальнейшие многовекторные действия руководства медицинской службы.

В результате всех трех этапов исследования считаем важным сформулировать ключевые моменты. Большинство респондентов выразили удовлетворение качеством медицинской помощи, предоставляемой в амбулаторных условиях. Это подтверждают высокий уровень удовлетворенности и относительно низкий процент недовольных

пациентов. После проведения мероприятий по улучшению работы с использованием методов бережливого производства, этот показатель вырос. Пациенты высоко оценивают профессионализм и взаимодействие с лечащими врачами. Это свидетельствует о фокусе организации медицинской помощи на потребностях пациентов и стремлении к удовлетворению их запросов. Проведение занятий, тренингов с практикующими врачами по вопросам коммуникации с пациентами повышает качество взаимодействия. Основная часть пациентов уверены в высокой компетенции работающих врачей (75,7 %) и медицинских сестер (81,1 %), а после отработки навыков «Психология общения с пациентом» показатели выросли на 2 и 3 % соответственно ( $p = 0,046$ ). Организация фронт-офиса и помещений поликлиники в соответствии с требованиями, предъявляемыми к новой модели организации, оказывающей первичную медицинскую помощь, позволила добиться высокой оценки пациентами информационных стендов и зоны ожидания приема специалистов (78,4 %). Одна из самых важных проблем, касающихся обслуживания пациентов, связана с процессом записи на прием к врачу. Исследования показали, что в низкую степень удовлетворенности пациентов (56,8 %) значительный вклад внесла неэффективная организация работы регистратуры (67,2 %). Для решения проблемы необходимо оптимизировать работу регистратуры путем внедрения современных технологий, таких как электронная запись на прием к врачу, совершенствовать функционирование call-центра, обеспечивать равномерное распределение обязанностей среди сотрудников регистратуры. Самые низкие результаты были получены по длительности ожидания приема врача (максимальную оценку поставило всего 48 % пациентов), что объясняется потребностью

поликлиники в специалистах и высокой нагрузкой на медицинское учреждение.

## Выводы

Оценка удовлетворенности населения качеством первичной медико-санитарной помощи становится все более важным компонентом в сфере управления здравоохранением. Организация медицинской помощи требует определенных изменений, чтобы улучшить качество и доступность услуг. Удовлетворенность пациентов организацией лечебно-диагностического процесса может быть смоделирована с учетом нескольких факторов. Средний уровень удовлетворенности пациентов может зависеть от таких аспектов, как время ожидания приема врачей, сроки ожидания медицинских услуг после записи, а также доступность диагностических исследований и медицинской помощи со стороны врачей-специалистов. Выявление проблемных областей и работа над ними являются ключевым аспектом улучшения организации лечебно-диагностического процесса, и важно индивидуально подходить к каждому из вышеупомянутых факторов с целью повышения уровня удовлетворенности пациентов. Проведение постоянного внутреннего хронометража и аудита в медицинской организации с целью выявления факторов, влияющих на ожидания пациентов при получении медицинских услуг, и последующая корректировка этих факторов, в том числе с использованием принципов и методик бережливого производства, позволят повысить уровень удовлетворенности медицинской помощью.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Берсенева Е.А., Мендель С.А., Савостина Е.А., Таурова Р.Т. Результаты анкети-

рования пациентов с целью оценки организации процессов в медицинском учреждении. Вестник современной клинической медицины 2018; 11 (2): 59–65 / *Berseneva E.A., Mendel S.A., Savostina E.A., Tairova R.T.* Results of questioning patients to assess the organization of processes in a medical institution. *Bulletin of modern clinical medicine* 2018; 11 (2): 59–65 (in Russian).

2. *Алексеева Н.Ю., Постникова Е.М., Маевская И.В.* Оценка эффективности применения принципов «бережливого производства» в поликлинике: на примере ОГАУЗ «МСЧ ИАПО». Система менеджмента качества: опыт и перспективы 2020; 9: 270–276 / *Alexeeva N.Y., Postnikova E.M., Maevskaya I.V.* Evaluation of the effectiveness of applying the principles of "lean production" in the polyclinic: by the example of OGAUZ "MSCh IAPO". *Quality management system: experience and prospects* 2020; 9: 270–276 (in Russian).

3. *Кондратьева И.Ю., Контева Л.Н., Переслегина И.А., Боровкова Т.А.* Стратегия внедрения бережливого производства в детской поликлинике Медицинский альманах. 2018; 3: 54 / *Kondratieva I.Y., Kopteva L.N., Pereslegina I.A., Borovkova T.A.* Strategy for the implementation of lean production in a children's polyclinic. *Medical Almanac* 2018; 3: 54 (in Russian).

4. *Зубаиров И.З., Назарова Л.Ш., Ахмерова С.Г., Калимуллина Д.Х., Фатхуллина Г.Ф., Нагаев Р.Я., Бакиров А.Б.* Удовлетворенность пациентов амбулаторно-поликлинической медицинской помощью по профилю «ревматология» в Республике Башкортостан. Социальные аспекты здоровья населения 2021; 67 (2): 3 / *Zubairov I.Z., Nazarova L.Sh., Akhmerova S.G., Kalimullina D.H., Fatkhullina G.F., Nagaev R.Y., Bakirov A.B.* Patient satisfaction with outpatient and polyclinic medical care in the profile "rheumatology" in the Republic of Bashkortostan. *Social*

*aspects of public health* 2021; 67 (2): 3 (in Russian).

5. *Коняхина Н.М., Кузнецова Е.А., Карташова О.И., Ямщикова Т.В.* Реализация проекта «бережливая поликлиника» в городской больнице г. Ижевска. Modern Science 2020; 1: 254–257 / *Konyakhina N.M., Kuznetsova E.A., Kartashova O.I., Yamschikova T.V.* Realization of the project "lean polyclinic" in the city hospital of Izhevsk. *Modern Science* 2020; 1: 254–257 (in Russian).

6. *Соловьев А.А., Копысова Н.В.* Удовлетворенность пациентов качеством медицинских услуг на разных этапах реализации проекта «Бережливая поликлиника» в Томской области. Сибирский медицинский журнал 2018; 33 (4): 154–157 / *Soloviev A.A., Kopysova N.V.* Patient satisfaction with the quality of medical services at different stages of implementation of the project "Lean Polyclinic" in the Tomsk region. *Siberian Medical Journal* 2018; 33 (4): 154–157 (in Russian).

7. *Ren W., Sun L., Tarimo C.S. et al.* The situation and influencing factors of outpatient satisfaction in large hospitals: Evidence from Henan province, China. BMC Health Serv Res. 2021; 21: 500.

8. *Каракулина Е.В., Введенский Г.Г., Ходырева И.Н., Крошка Д.В.* Новая модель медицинской организации, оказывающей первичную медикосанитарную помощь: методические рекомендации. 3-е издание с дополнениями и уточнениями. М.: ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России 2023; 146 / *Karakulina E.V., Vvedensky G.G., Khodyreva I.N., Krosbka D.V.* New model of medical organization providing primary health care: methodical recommendations. 3rd edition with additions and clarifications. Moscow: FGBU "NMIC TPM" of the Ministry of Health of Russia 2023; 146 (in Russian).

9. *Протасова Л.М., Масунов В.Н., Бойков В.А., Деев И.А., Кобыякова О.С., Суворова Т.А., Шибалков И.П., Шнайдер Г.В.* Опыт внедре-

ния технологий бережливого производства в здравоохранении: обзор лучших практик. Социальные аспекты здоровья населения 2019; 4: 68 / *Protasova L.M., Masunov V.N., Boykov V.A., Deev I.A., Kobyakova O.S., Suvorova T.A., Shibalkov I.P., Sbnaidner G.V.* Experience of implementing lean production technologies in healthcare: a review of best practices. *Social aspects of population health* 2019; 4: 68 (in Russian).

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов** равноценен.

Поступила: 01.04.2024

Одобрена: 19.04.2024

Принята к публикации: 21.06.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Опыт интеграции бережливых технологий в систему управления качеством медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь / Ю.Н. Беляева, В.А. Пискарьова, А.Ю. Маленова, М.А. Полиданов, А.С. Мясникова, К.А. Волков, С.Р. Зекиев, А.З. Бакарова, А.И. Павленко, Х.С. Джабраилова, Т.Б. Бисултанова, Л.Ш.-М. Чинаева // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 4. – С. 122–130. DOI: 10.17816/pmj414122-130

Please cite this article in English as: Belyaeva Yu.N., Piskaryova V.A., Malenova A.Yu., Polidanov M.A., Myasnikova A.S., Volkov K.A., Zekiev S.R., Bakarova A.Z., Pavlenko A.I., Dzhabrailova Kh.S., Bisultanova T.B., Chinaeva L.Sh.-M. Experience of integrating lean technologies into the quality management system of a medical organization providing primary medical and sanitary care. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 4, pp. 122-130. DOI: 10.17816/pmj414122-130

# СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

---

Научная статья

УДК 616.65-002-007.61

DOI: 10.17816/pmj414131-136

## **ВНУТРИПРОСВЕТНАЯ ИНЦИЗИЯ И ТАНДЕМНОЕ СТЕНТИРОВАНИЕ МОЧЕТОЧНИКА ПРИ ОБСТРУКТИВНОЙ УРОПАТИИ ВЕРХНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

***С.Н. Стяжкина, Д.Н. Ку克林, П.Г. Санников, И.Н. Семакин, А.А. Абрамович,  
Р.С. Габсаликов, С.И. Ленцова, О.В. Главатских\****

*Ижевская государственная медицинская академия, Российская Федерация*

## **CLINICAL CASE: INTRALUMINAL INCISION AND TANDEM URETERAL STENTING IN OBSTRUCTIVE UPPER URINARY TRACT UROPATHY**

***S.N. Styazhkina, D.N. Kuklin, P.G. Sannikov, I.N. Semakin, A.A. Abramovich,  
R.S. Gabsalikov, S.I. Lentsova, O.V. Glavatskikh\****

*Izhevsk State Medical Academy, Russian Federation*

---

© Стяжкина С.Н., Ку克林 Д.Н., Санников П.Г., Семакин И.Н., Абрамович А.А., Габсаликов Р.С., Ленцова С.И., Главатских О.В., 2024

тел. +7 950 827 29 41

e-mail: olesya.glav@yandex.ru

[Стяжкина С.Н. – доктор медицинских наук, член-корреспондент Российской академии естествознания, профессор кафедры факультетской хирургии, ORCID: 0000-0001-5787-8269; Ку克林 Д.Н. – врач-уролог, ORCID: 0000-0002-3265-3650; Санников П.Г. – врач-уролог, ORCID: 0009-0007-8435-1121; Семакин И.Н. – врач-уролог, ORCID: 0000-0002-0299-0429; Абрамович А.А. – врач-уролог, ORCID: 0000-0002-2022-4138; Габсаликов Р.С. – врач-уролог, ORCID: 0009-0004-7132-2469; Ленцова С.И. – студентка IV курса, ORCID: 0009-0005-1048-3629; Главатских О.В. (\*контактное лицо) – студентка IV курса, ORCID: 0009-0005-6378-3641].

© Styazhkina S.N., Kuklin D.N., Sannikov P.G., Semakin I.N., Abramovich A.A., Gabsalikov R.S., Lentsova S.I., Glavatskikh O.V., 2024

tel. +7 950 827 29 41

e-mail: olesya.glav@yandex.ru

[Styazhkina S.N. – DSc (Medicine), Corresponding Member of Russian Academy of Natural History, Professor of the Department of Faculty Surgery, ORCID ID: 0000-0001-5787-8269; Kuklin D.N. – Urologist, ORCID ID: 0000-0002-3265-3650; Sannikov P. G. – Urologist, ORCID ID: 0009-0007-8435-1121; Semakin I.N. – Urologist, ORCID ID: 0000-0002-0299-0429; Abramovich A.A. – Urologist, ORCID ID: 0000-0002-2022-4138; Gabsalikov R.S. – Urologist, ORCID ID: 0009-0004-7132-2469; Lentsova S.I. – 4<sup>th</sup>-year Student, ORCID ID: 0009-0005-1048-3629; Glavatskikh O.V. (\*contact person) – 4<sup>th</sup>-year Student, ORCID ID: 0009-0005-6378-3641].

Одной из частых причин задержки мочи и болевого симптома в урологической практике является стриктура мочеточника. Хирургическое лечение остается единственным эффективным методом лечения. На сегодняшний день проведение современных минимально инвазивных операций является наиболее актуальным.

Малоинвазивная высокотехнологичная операция перкутанной эндоуретеротомии с последующей установкой тандемных стентов показывает эффективность при лечении рецидивирующих стриктур верхних мочевыводящих путей

**Ключевые слова.** Внутрипросветная инцизия, стриктуры мочеточника, тандемное стентирование, клинический случай.

One of the common causes of urinary retention and pain symptom in urological practice is ureteric stricture. Surgery remains the only effective method of treatment. Currently, the modern minimally invasive operations are the most relevant. Minimally invasive high-tech surgery: percutaneous endoureterotomy followed by the installation of tandem stents demonstrates effectiveness in treatment of recurrent strictures of the upper urinary tract.

**Keywords.** Intraluminal incision, ureteric strictures, tandem stenting, clinical case.

---

### ВВЕДЕНИЕ

Одной из частых причин задержки мочи и болевого симптома в урологической практике является стриктура мочеточника. Стриктура мочеточника – это состояние, при котором просвет мочеточника сужен вследствие различных причин, что приводит к морфофункциональной обструкции верхних мочевыводящих путей (ВМП). Патологическое сужение мочеточника может быть вызвано разнообразными факторами, включая воспалительные процессы, обусловленные наличием камня в мочеточнике или пиелонефритом, а также опухолью, паразитарными инфекциями, лучевым воздействием и другими. Также ятрогенное повреждение может быть одной из наиболее частых причин сужения мочеточника [1]. У мужчин стриктура мочеточника встречается в 3–5 % случаев. Единственный метод лечения стриктуры мочеточника – хирургический, и в настоящее время выбор и поиск наиболее эффективных методов оперативного вмешательства становятся актуальными. При отсутствии повреждений и нарушения функции почек выполняют реконструктивные операции, направленные на удаление проблемного участка и восстановление оттока мочи. Выполняют: наложение обычного

анастомоза, операцию Боари (анастомоз между мочеточником и мочевым пузырём), заместительную лоскутную пластику, пластику мочеточника фрагментом кишки. Если имеется тяжелое поражение почечной ткани с утратой функции почки, проводят удаление почки с мочеточником. Данная патология полиэтиологична и может быть вызвана травмой, новообразованием и т. д. Лазерная эндоуретеротомия – это минимально инвазивная эндоурологическая процедура, которая может обеспечить стойкие результаты. Оперативное лечение проводится трансуретрально, т. е. без разрезов, через естественные мочевые пути. Как правило, проводится иссечение стенозированного участка мочеточника с последующей пластикой и установкой эндотомического стента [2]. Рецидивы стриктур лоханочно-мочеточникового сегмента в 15–18 % случаев требуют осуществления повторной операции или различных эндоскопических вмешательств. Причинами рецидива стриктур мочеточника могут быть неадекватная резекция измененного участка мочеточника, недостаточные спатуляция и герметичность пиелоуретрального анастомоза. Хорошее дренирование чашечно-лоханочной системы играет важную роль в успешном проведении пластической операции [3]. Во избежание возникно-

вения повторений стриктур верхних мочевыводящих путей, был предложен метод перкутанной эндопиелоретеротомии. Эндопиелотомия является безопасным и эффективным методом лечения первичной и вторичной обструкции UPJ для большинства пациентов. Сообщается о самом большом опыте с лучшими результатами при антеградной эндопиелотомии<sup>1</sup>. Эндопиелотомия рекомендуется в следующих случаях: наличие I–II стадий гидронефроза; сохранение нормальной или умеренно сниженной функции почек; наличие стриктуры в лоханочно-мочеточниковом сегменте размером не более 1 см. К преимуществам данного вида оперативного вмешательства относят:

1. Отсутствие разрезов – вмешательства выполняются через естественные отверстия.
2. Минимальная травматизация тканей – быстрое восстановление после операции.
3. Высокая эффективность операций.
4. Минимизация риска послеоперационных осложнений.

Методика заключается в пункции чашечно-лоханочной системы под рентгено- или ультразвуковым контролем с последующей дилатацией пункционного канала. Затем производится нефроскопия и исследование места сужения мочеточника, стриктура рассекается лазером в латеральном направлении для профилактики повреждения сосудов. В конце операции в ряде случаев устанавливают стент [4]. Перкутанный доступ при лечении стриктур ВМП обладает рядом преимуществ перед лазерной трансуретеротомией, поскольку в первом случае хирург имеет больший обзор благодаря нефроскопу, меньшее расстояние до объекта вмешательства, а также при перкутанном доступе

рецидивы возникают крайне редко. Для большего снижения вероятности рецидива у пациента было применено тандемное или двойное стентирование. Стентирование является базовой, несложной манипуляцией в урологической практике. Суть манипуляции заключается в установке мочеточникового стента, который представляет собой тонкую трубку, вставленную в мочеточник с целью предотвращения или лечения обструкции потока мочи из почки. Для взрослых пациентов используются стенты длиной от 24 до 30 см, чтобы соответствовать мочеточникам разного размера. Разработка материалов и конструкций стентов была направлена на снижение связанных со стентированием осложнений, таких как боль, дискомфорт, раздражительность мочевого пузыря, инфекции. Однако часто наблюдаются осложнения, связанные со стентированием. Два параллельных мочеточниковых стента снижают вероятность перегиба мочеточника, и вероятность сужения просвета при данной методике стентирования уменьшается. Вероятность осложнений при тандемном стентировании снижается, так как отток мочи постоянный, и это помогает избежать развития инфекций и раздражения. Данный метод эффективен благодаря пространству между стентами. Сохраняется поток мочи как через стенты, так и вокруг них, что считается наиболее важным механизмом в стентированных мочеточниках [5].

Приводим описание клинического случая хирургического лечения пациента со стриктурой пиелоретерального сегмента левого мочеточника, осложненной гематурией.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациенту Х., 31 год, по поводу наличия крови в моче и гидронефроза в 2022 г. выполнена чрескожная пункционная нефростомия (ЧПНС), пластика пиелоретерального сегмента слева.

<sup>1</sup> Ходанович А.А. Виды операций при стриктурах мочеточника: показания, противопоказания, послеоперационный период. Strilno.net. 2017, available at: <https://sterilno.net/urology/urologic-anomalies/vidy-operacij-pri-strikturax-mochetochnika.html>

В связи с жалобами на тянущие боли в поясничной области слева, наличие крови в моче экстренно госпитализирован в урологическое отделение БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР» 17.01.2023. В условиях стационара выполнено удаление нефункционирующего стента из левого мочеточника. Протокол операции: выполнена видеоцистоскопия – объем мочевого пузыря 200 мл, слизистая не изменена. Удален стент из левого мочеточника. 23.01.2023 по показаниям по поводу стриктуры лоханочно-мочеточникового сегмента слева выполнено стентирование левого мочеточника. Протокол операции: просвет уретры свободен. Емкость мочевого пузыря составляет 300 мл, слизистая мочевого пузыря визуально гиперемирована, с выраженной трабекулярностью. В просвет левого мочеточника установлен внутренний стент № 6 Шр, вдоль стента выделилась моча мутного цвета. Установлен катетер Фолея № 18. В связи с улучшением состояния пациент был выписан в удовлетворительном состоянии.

18.03.2023 госпитализирован в урологическое отделение БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР» в связи с жалобами на периодически возникающие тянущие боли в поясничной области слева, наличие крови в моче. Согласно данным ультразвукового исследования, чашечно-лоханочная система слева расширена, определяется наличие гиперэхогенных структур. По поводу стриктуры лоханочно-мочеточникового сегмента слева при функционирующем стенте слева 21.03.2023 было проведено эндоскопическое удаление камней из почки (литотрипсия), перкутанная эндоуретеротомия слева с установкой двух стентов мочеточника. Протокол операции: под эндотрахеальным наркозом в типичном месте визуализируется пузырная часть стента, он удален. В левое устье проведен мочеточниковый катетер 6СНВ, положение на животе, под рентгено- и УЗ-контролем слева в лоханку через среднюю чашечку проведена

пункционная игла, по ней проведен проводник. Бужирование канала дилататорами, установлен порт 16СН. Выполнена антеградная пиелотомия тупиевым лазером, установлены два внутренних мочеточниковых стента № 5 и 6СН. Контроль гемостаза, в лоханку поставлен нефростомический дренаж, выведен через рану, фиксирован к коже, наложена спиртовая асептическая повязка.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Открытая хирургия может быть использована для восстановления протяженных стриктур мочеточника (до 15 см) в средней и дистальной частях. Это может быть достигнуто с помощью уретеронеоцистостомии (с антирефлюксной защитой или без таковой) и маневра Psoas-hitch. Оба метода показали многообещающие положительные отдаленные результаты в 97 % случаев при послеоперационном наблюдении в течение 4,5 г. [6]. Частота осложнений при традиционных оперативных вмешательствах, таких как мобилизация и низведение почки, операция Кальпа-де Вирда – формирование лоскута из лоханки с последующей его тубуляризацией, транс-уретероуретеростомия – анастомоз в стенку мочеточника с противоположной стороны, довольно редкая операция при стриктурах средней трети, операция Боари – выкраивание лоскута из мочевого пузыря, его тубуляризация, составляет 24 % [7]. К наиболее распространенным осложнениям после проведения традиционных операций относится рецидив стриктуры. Точная оценка частоты рецидивов после таких оперативных вмешательств затруднена из-за различных определений критериев эффективности операции, различных сроков наблюдения в отдаленные периоды после операции, разных критериев для определения рецидива заболевания и индивидуальных особен-

ностей пациентов, которым проводились операции. Некоторые исследователи считают, что в большинстве случаев традиционные хирургические операции с последующим бужированием являются высокоэффективным методом лечения для большинства пациентов. Положительные результаты наблюдаются у 60–90 % пациентов в короткие сроки после операции, но при оценке отдаленных результатов положительные результаты были отмечены только у 20 % пациентов [7–9].

Послеоперационный период у пациента из приведенного клинического случая прошел без осложнений. Состояние больного удовлетворительное, сознание ясное. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, физиологической окраски. Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. ЧДД 16 в минуту. Тоны сердца ритмичные, ясные, пульс – 63 в минуту. АД – 130/80 мм рт. ст. Живот без признаков метеоризма, брюшная стенка участвует в акте дыхания. Пальпаторно живот мягкий. Печень не выступает из-под края реберной дуги, безболезненная. Почки не пальпируются. Симптом сотрясения слабо положительный слева. Отеков нет. Мочепускание в норме. Комбинирование различных методик, направленных на оперативное лечение и предотвращение рецидивов стриктуры мочеточника, показывает наиболее положительную динамику среди пациентов с данной урологической патологией. Именно совмещение наиболее малоинвазивных и актуальных методов помогает достичь положительных результатов. Во время пребывания в стационаре проводилась консервативная терапия, включающая в себя препараты: фурамаг – 100 мг/3 раза в день, курантил – 0,25 мг/3 раза в день, канефрон – 2 табл./3 раза в день, диета с низким содержанием соли.

Пациент выписан в удовлетворительном состоянии, трудоспособность восстановлена полностью, рекомендовано наблюдение у уролога по месту жительства амбулаторно.

## ВЫВОДЫ

1. Малоинвазивная высокотехнологичная операция перкутанной эндоуретеротомии с последующей установкой тандемных стентов показывает эффективность при лечении рецидивирующих стриктур верхних мочевыводящих путей.

2. Данная операция помогает удалить стриктуры мочеточника с меньшими послеоперационными осложнениями, по сравнению с конвенциональными оперативными вмешательствами.

3. Использование эндотомических методов оперативных вмешательств позволяет существенно снизить операционную травму, по сравнению с открытыми операциями. Эти методы могут быть применены у пациентов с высоким анестезиологическим риском и позволяют сократить сроки госпитализации и социальной реабилитации.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. *Мартов А.Г., Ергаков Д.В., Андронов А.С., Дутов С.В.* Малоинвазивное лечение стриктур верхних мочевых путей. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2014; 12: 46–55 / *Martov A.G., Ergakov D.V., Andronov A.S., Dutov S.V.* Maloinvazivnoe lechenie striktur verhnih mochevyh putej. Hirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova. 2014; 12: 46–55.

2. *Liu J.S., Hrebinko R.L.* The use of 2 ipsilateral ureteral stents for relief of ureteral obstruction from extrinsic compression. *J Urol.* 1998; 159 (1): 179–181. DOI: 10.1016/s0022-5347(01)64050-3 / *Liu J.S., Hrebinko R.L.* The use of 2 ipsilateral ureteral stents for relief of ureteral obstruction from extrinsic compression. *J Urol.* 1998; 159 (1): 179–181. DOI: 10.1016/s0022-5347(01)64050-3

3. *Чернышева Д.Ю.* Повышение эффективности эндоуретеротомии в лечении па-

циентов с непротяженными стриктурами мочеточников. СПб. 2018; 56 / СHernysheva D.Yu. Povyshenie effektivnosti endoureterotomii v lechenii pacientov s neprotyazhennymi strikturami mochetochnikov. Sankt-Peterburg 2018; 56.

4. Watterson J.D., Sofer M., Wollin T.A., Nott L., Denstedt J.D. Holmium: YAG laser endoureterotomy for ureterointestinal strictures. *J Urol.* 2002; 167 (4): 1692–1695 / Watterson J.D., Sofer M., Wollin T.A., Nott L., Denstedt J.D. Holmium: YAG laser endoureterotomy for ureterointestinal strictures. *J Urol.* 2002; 167 (4): 1692–1695.

5. Мартюв А.Г. Малоинвазивный способ лечения стриктур верхних мочевых путей. Кубанский научный медицинский вестник 2010; 8: 126–133 / Martov A.G. Maloinvazivnyj sposob lecheniya striktur verhnih mochevyh putej. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik* 2010; 8: 126–133.

6. Hamm M., Rathbert P. Therapie der extrinsischen Ureterobstruktion durch 2 parallele Doppel-J-Ureterschienen [Therapy of extrinsic ureteral obstruction by 2 parallel double-J ureteral stents]. *Urologe A.* 1999; 38 (2): 150–155. DOI: 10.1007/s001200050259 / Hamm M., Rathbert P. Therapie der extrinsischen Ureterobstruktion durch 2 parallele Doppel-J-Ureterschienen. *Urologe A.* 1999; 38 (2): 150–155. DOI: 10.1007/s001200050259

7. Поляков Н.В., Кешишев Н.Г., Медведев П.Е., Гурбанов Ш.Ш., Серебряный С.А., Меринов Д.С. Малоинвазивные методы лечения повреждения мочеточников. Реконструк-

тивная урология 2020; 3: 132–140. DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-3-132-140 / Polyakov N.V., Keshishev N.G., Medvedev P.E., Gurbanov Sh.Sh., Serebryanyj S.A., Merinov D.S. Maloinvazivnye metody lecheniya povrezhdeniya mochetochnikov. *Rekonstruktivnaya urologiya* 2020; 3: 132-140. DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-3-132-140

8. Nielsen K.K., Kromann-Andersen B., Poulsen A.L. et al. Subjective and objective evaluation of patients with prostatism and infravesical obstruction treated with both intraprostatic spiral and transurethral prostatectomy. *Neurourol Urodyn* 1994; 13: 13–19 / Nielsen K.K., Kromann-Andersen B., Poulsen A.L. et al. Subjective and objective evaluation of patients with prostatism and infravesical obstruction treated with both intraprostatic spiral and transurethral prostatectomy. *Neurourol Urodyn* 1994; 13: 13–19.

9. Bernardo N., Smith A.D. Endopyelotomy review. *Arch Esp Urol.* 1999; 52 (5): 541–548 / Bernardo N., Smith A.D. Endopyelotomy review. *Arch Esp Urol.* 1999; 52 (5): 541–548.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов** равноценен.

Поступила: 09.03.2024

Одобрена: 04.05.2024

Принята к публикации: 21.06.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Внутрипросветная инцизия и тандемное стентирование мочеточника при обструктивной уропатии верхних мочевыводящих путей: клинический случай / С.Н. Стяжкина, Д.Н. Ку克林, П.Г. Санников, И.Н. Семакин, А.А. Абрамович, Р.С. Габсаликов, С.И. Ленцова, О.В. Главатских // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 4. – С. 131–136. DOI: 10.17816/pmj414131-136

Please cite this article in English as: Styazhkina S.N., Kuklin D.N., Sannikov P.G., Semakin I.N., Abramovich A.A., Gabsalikhov R.S., Lentsova S.I., Glavatskikh O.V. Clinical case: intraluminal incision and tandem ureteral stenting in obstructive upper urinary tract uropathy. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 4, pp. 131-136. DOI: 10.17816/pmj414131-136

Научная статья

УДК 618.3-06: 616.98: 578.825.13-036 (045)

DOI: 10.17816/pmj414137-147

## **ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИНЫ С ИНФЕКЦИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА – БАРР: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

***И.А. Салов<sup>1</sup>, А.В. Романовская<sup>1</sup>, А.В. Паршин<sup>1</sup>, И.А. Аржаева<sup>1</sup>, И.Г. Кротова<sup>1,2</sup>,  
К.Г. Елисеева<sup>1,2</sup>, Ю.А. Фёдорова<sup>2</sup>, М.А. Полиданов<sup>3\*</sup>***

<sup>1</sup>Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского,

<sup>2</sup>Клинический перинатальный центр Саратовской области, г. Саратов,

<sup>3</sup>Университет «Реавиз», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

## **COURSE AND OUTCOME OF PREGNANCY IN A WOMAN WITH EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION: CLINICAL CASE**

***I.A. Salov<sup>1</sup>, A.V. Romanovskaya<sup>1</sup>, A.V. Parshin<sup>1</sup>, I.A. Arzhaeva<sup>1</sup>, I.G. Krotova<sup>1,2</sup>,  
K.G. Eliseeva<sup>1,2</sup>, Yu.A. Fedorova<sup>2</sup>, M.A. Polidanov<sup>3\*</sup>***

---

© Салов И.А., Романовская А.В., Паршин А.В., Аржаева И.А., Кротова И.Г., Елисеева К.Г., Фёдорова Ю.А., Полиданов М.А., 2024

тел. +7 960 358 74 00

e-mail: maksim.polidanoff@yandex.ru

[Салов И.А. – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач России, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0003-3438-7859; Романовская А.В. – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета; Паршин А.В. – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-8793-4786; Аржаева И.А. – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета; Кротова И.Г. – ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, акушер-гинеколог акушерского отделения патологии беременности; Елисеева К.Г. – ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, заместитель главного врача по акушерству и гинекологии общебольничного медицинского персонала; Фёдорова Ю.А. – заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии новорождённых; Полиданов М.А. (\*контактное лицо) – специалист научно-исследовательского отдела, ассистент кафедры медико-биологических дисциплин, ORCID: 0000-0001-7538-7412].

© Salov I.A., Romanovskaya A.V., Parshin A.V., Arzhaeva I.A., Krotova I.G., Eliseeva K.G., Fedorova Yu.A., Polidanov M.A., 2024  
tel. +7 960 358 74 00

e-mail: maksim.polidanoff@yandex.ru

[Salov I.A. – DSc (Medicine), Professor, Honored Doctor of Russia, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, ORCID: 0000-0003-3438-7859; Romanovskaya A.V. – DSc (Medicine), Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of Pediatric Faculty; Parshin A.V. – PhD (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, ORCID: 0000-0001-8793-4786; Arzhaeva I.A. – PhD (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty; Krotova I.G. – Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Obstetrician-gynecologist; Eliseeva K.G. – Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Deputy Chief Physician for Obstetrics and Gynecology; Fedorova Yu. A. – Head of the Department of Neonatal Resuscitation and Intensive Care; Polidanov M.A. (\*contact person) – Research Department Specialist, Assistant of the Department of Biomedical Disciplines, ORCID: 0000-0001-7538-7412].

<sup>1</sup>*Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky,*

<sup>2</sup>*Clinical Perinatal Center of Saratov Region, Saratov,*

<sup>3</sup>*University «Reaviz», Saint Petersburg, Russian Federation*

---

Вирус Эпштейна – Барр вследствие многообразия клинических форм и путей передачи широко распространен в мире. Механизмы иммунопатогенеза инфекции, вызванной вирусом Эпштейна – Барр, до сих пор остаются изученными не конца. Особого внимания заслуживает ведение беременных, страдающих данной инфекцией. Описанный клинический случай ярко демонстрирует наглядное течение инфекции, вызванной вирусом Эпштейна – Барр, и осложнений, полученных вследствие её протекания.

**Ключевые слова.** Вирус Эпштейна – Барр, беременность, родоразрешение, течение и исход беременности, малоизученные механизмы иммунопатогенеза, трудности диагностики, клинический случай.

Epstein-Barr virus, due to the variety of clinical forms and transmission routes, is widespread throughout the world. The mechanisms of immunopathogenesis of infection caused by Epstein-Barr virus remain incompletely understood. The management of pregnant women with this infection requires special attention. The clinical case described in the article demonstrates the clear course of Epstein-Barr virus infection and the complications resulting from it.

**Keywords.** Epstein-Barr virus, pregnancy, delivery, pregnancy course and outcome, poorly studied mechanisms of immunopathogenesis, diagnostic difficulties, clinical case report.

---

## ВВЕДЕНИЕ

Вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ) – повсеместно распространенный патогенный вирус семейства *Herpesviridae*. По данным различных исследователей, инфицированность ВЭБ среди новорожденных составляет 17,7 % и возрастает до 90 % и выше у лиц старших возрастных групп [1–3]. К тому же инфекция, вызванная ВЭБ, является основной причиной инфекционного мононуклеоза [4], а также может быть причиной онкологических заболеваний, в частности лимфомы Беркитта [5].

Передается ВЭБ в основном через слюну, однако в редких случаях может передаваться через сперму или кровь при половом акте [6; 7]. Передача ВЭБ через ротовые выделения приводит к инфицированию эпителиальных клеток ротоглотки [8; 9], в результате чего вирус может перемещаться между различными типами клеток [10; 11]. Кроме того, ВЭБ может переключаться между латентным и литическим жизненным циклом [12–14]. Системные аутоиммунные заболевания часто проявляются в виде перекрываю-

щихся синдромов [15–17], с диагностируемыми аутоантителами. Вследствие того, что ВЭБ может перемещаться между эпителиальными клетками и В-лимфоцитами, локализуется ВЭБ в эндометриальных железистых эпителиальных клетках плаценты [18; 19].

В последние годы проблема ВЭБ стала достаточно актуальной вследствие возрастающего числа случаев передачи вируса от матери ребенку. По данным мировой литературы, в настоящее время в структуре внутриутробных инфекций, инфекция, вызванная ВЭБ, занимает лидирующие позиции [20–23], что особенно актуально при рассмотрении данного клинического случая.

*Цель исследования* – проанализировать клинический случай беременности и экстренного родоразрешения женщины с инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна – Барр.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больная М., 32 года. Начало менархе с 13 лет, менструальная функция не нарушена. Половая жизнь с 17 лет. Гинекологический

анамнез: диатермокоагуляция шейки матки по поводу эрозии в 2019 г. Акушерский анамнез: повторнородящая. Первая беременность завершилась в 2018 г. своевременными оперативными родами в сроке 38 недель и 5 дней. Выполнено кесарево сечение в нижнем маточном сегменте в связи с патологией зрительного анализатора. Соматическая патология представлена наличием миопии высокой степени; вегетососудистой дистонии по смешанному типу; хронического гастрита в стадии ремиссии. Аллергоанамнез не отягощен, вредных привычек не имеет. Детские инфекции представлены перенесённой ветряной оспой. Склонна к заболеваемости ОРВИ с кратностью 1–2 раза в течение года. Амбулаторное наблюдение настоящей беременности с 7 недель гестации. На 8-й неделе беременности с жалобами на повышение температуры тела до 39 °С, головной болью (которую купировала нестероидными противовоспалительными препаратами), обратилась к врачу-терапевту женской консультации, был поставлен диагноз: ОРВИ, назначено лечение противовирусными препаратами (гриппфероном и ингавирином).

Течение беременности с 17 недель осложнилось гестационной анемией лёгкой

степени. При выполнении скринингового ультразвукового исследования на сроке гестации 20 недель и 3 дня выявлены: кардиомегалия (незначительное увеличение правого предсердия); гидроперикард (незначительный). Проведён перинатальный консилиум в сроке 21 неделя и один день. По данным антенатального ультразвукового обследования (АУО) выявлены патологические изменения: врожденный порок сердца (ВПС) плода; двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка, гипертрофия миокарда правого желудочка, гидроперикард (рис. 1).

На 22-й неделе беременности была консультирована в ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» (г. Пенза). Заключение (согласно вновь проведенному АУО): ВПС плода: подаортальный дефект межжелудочковой перегородки, декстрапозиция аорты, кардиомегалия, умеренное количество жидкости в полости перикарда. Рекомендовано: проведение контрольного АУО на сроках 25 и 30–32 недели беременности (с контролем уровня жидкости в полости перикарда).

На 23-й неделе беременности при комплексном анализе урогенитального соскоба методом ПЦР на распространенные инфекций,



*Рис. 1. Фотофиксации изображений АУО плода на 20-й неделе беременности*

передаваемых половым путем, патологических изменений не было выявлено. Контроль ультразвукового исследования был выполнен в 23 недели: выявлено многоводие с уровнем индекса амниотической жидкости 24 см. Проведена эмпирическая терапия многоводия в амбулаторных условиях (антибактериальная терапия). Контроль ультразвукового исследования выполнен в сроке 25 недель. Количество околоплодных вод в пределах допустимой нормы. Уровень жидкости в области перикарда в прежних пределах (6 мм). Однако выявлен асцит плода с незначительным количеством асцитической жидкости (5 мм).

На 28-й неделе беременности пациентка вновь обратилась к врачу-терапевту женской консультации по поводу жалоб на температуру до 39 °С. В ходе сбора анамнеза было выяснено, что в течение последних двух недель была в контакте с больным ребенком (ОРВИ). В ходе АУО было выявлено тазовое предлежание плода. ВПС плода по типу тетрады Фалло, кардиомегалия (гипертрофия миокарда обоих желудочков, умеренное количество жидкости в полости перикарда), двусторонний гидроторакс, асцит. Ультразвуковые признаки неиммунной водянки плода. Осложнения: фетоплацентарная недостаточность. Многоводие (рис. 2).

Расширен микробиологический скрининг. В ходе исследования на вирусные инфекции было выявлено наличие антител к капсоидному антигену вируса Эпштейна – Барр (в количестве 67,58 копии) и наличие антител к парвовирусу В-19 (в количестве 7,97 копии). Выявленную у плода неиммунную водянку (асцит, двусторонний гидроторакс, гидроперикард) было решено расценивать как осложнение, вызванное инфекцией ВЭБ. Было проведено лечение полусинтетическими пенициллинами и противовирусным препаратами с иммуномодулирующим действием. Учитывая стабильное состояние

плода, показания для досрочного родоразрешения отсутствовали.

На 32-й неделе беременности при повторной явке в женскую консультацию, учитывая отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, было выполнено антенатальное ультразвуковое исследование, на котором было выявлено головное предлежание плода, ВПС плода по типу тетрады Фалло, кардиомегалия (гипертрофия миокарда обоих желудочков, умеренное количество жидкости в полости перикарда), двусторонний гидроторакс, асцит. Ультразвуковые признаки неиммунной водянки плода (рис. 3).

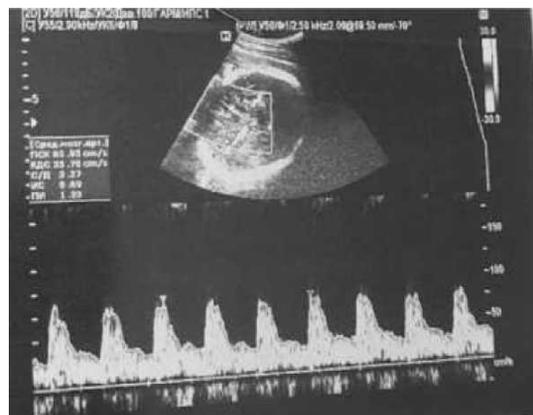


Рис. 2. Фотофиксация изображений АУО плода на 28-й неделе беременности

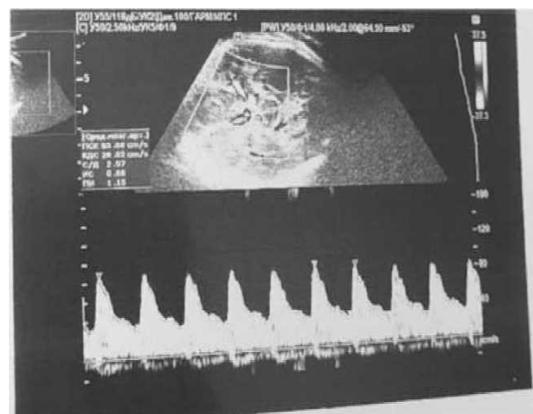


Рис. 3. Фотофиксация изображений АУО плода на 32-й неделе беременности

В сроке гестации 32 недели проведена повторная консультация в ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» (г. Пенза). По результатам осмотра подтверждено наличие тетрады Фалло, кардиомегалии, гипертрофии миокарда обоих желудочков, двусторонний гидроторакс, асцит и неиммунная водянка плода. Рекомендовано направить пациентку в федеральное учреждение родовспоможения (ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова»).

По достижении срока беременности 33 недели и 3 дня была проведена телемедицинская консультация с ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова». В ходе телемедицинской консультации был подтвержден ВПС: двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка по типу тетрады Фалло (субаортальный дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) с открытым овальным окном (ООО), подклапанный стеноз легочной артерии). Отмечена положительная динамика течения неиммунной водянки плода: гидроперикард незначительный, остаточные явления асцита, гепатомегалия плода (вертикальный размер печени 67 мм). Фетоплацентарный и маточно-плацентарный кровотоки в пределах нормы. Учитывая данные ультразвукового исследования и данные анамнеза, имеется высокая вероятность внутриутробного инфицирования (парвовирусом В-19) с развитием неиммунной водянки плода вследствие анемии. Кроме того, при оценке скорости кровотока средней мозговой артерии (СМА) плода выявлена высокая вероятность анемии средней степени тяжести. Отмечается сохраняющееся многоводие на уровне значений индекса амниотической жидкости 27 см. Рекомендовано: госпитализация в акушерский стационар III уровня, дообследование,

динамическое наблюдение, повторное обследование пациентки на вирусные инфекции (проведение ИФА), включая парвовирус В-19, цитомегаловирус, вирус герпеса, вирус Эпштейна – Барр, антитела к новой коронавирусной инфекции, повторное микробиологическое исследование влагалища и повторная консультация через 7 дней или по показаниям (в случае ухудшения состояния плода).

В связи с вышеперечисленным больная была госпитализирована в Клинический перинатальный центр Саратовской области. На этапе госпитализации было проведено полное клиничко-лабораторное обследование, подготовка сурфактантной системы плода дексаметазоном. Ежедневный динамический контроль скорости кровотока по СМА плода и кардиотокографии с целью мониторинга состояния внутриутробного развития плода. При дальнейшем клиничко-лабораторном обследовании были вновь выявлены антитела к капсоидному антигену вируса Эпштейна – Барр (в количестве 54,56 копии) и антитела к парвовирусу В-19 (в количестве 2,34 копии). На 34-й неделе беременности при повторном АУО (рис. 4) наблюдалось продольное положение плода в головном предлежании. При бактериальном исследовании из цервикального канала были обнаружены  $10^3$  лактобактерии (что подтвердило нормальную микрофлору влагалища).

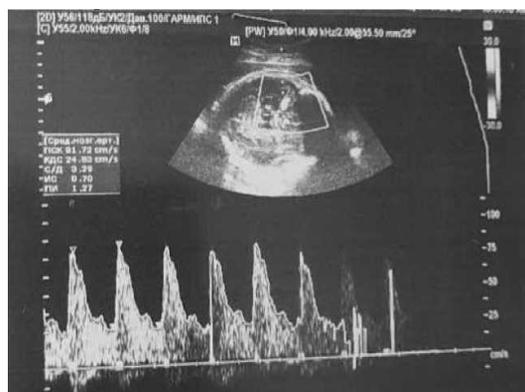


Рис. 4. Фотофиксация изображений АУО плода на 34-й неделе беременности

В связи с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом и риском экстренного родоразрешения на 9 марта 2023 г. запланирована повторная телемедицинская консультация с ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова», в ходе которой рекомендовано продолжить наблюдение и ведение пациентки в условиях стационара. Продолжить оценку СМА плода, продолжить контроль доплерометрией и КТГ, начать ведение дневника шевелений плода, повторное обследование на вирусные инфекции (методом ИФА), повторное бактериологического исследование влагалища и повторная телемедицинская консультация через 10–14 дней или по показаниям в случае ухудшения состояния плода.

При повторной телемедицинской консультации (20 марта 2023 г.) на 36-й неделе беременности была отмечена положительная динамика при ультразвуковом обследовании (проводимом 20 марта 2023 г., рис. 5) – уменьшение водянки плода, ультразвуковых признаков анемии не было выявлено (что связано со снижением числа копий антител к парвовирусу В-19 (количество копий на момент проведения телемедицинской консуль-

тации – 0,70), выявляемый при антенатальном ультразвуковом исследовании ВПС не является критическим. Даны рекомендации по продолжению наблюдения и ведения пациентки в условиях стационара, продолжению оценки СМА плода, контроля доплерометрией и КТГ, ведению дневника шевелений плода. Сроки и способ родоразрешения провести согласно акушерским показаниям, после рождения проведение ЭхоКГ.

30 марта 2023 г. вследствие декомпенсации внутриутробного состояния плода и тяжелой степени ишемии у плода на сроке гестации 38 недель и 3 дня было произведено экстренное оперативное родоразрешение.

Кесарево сечение проведено в нижнем сегменте матки поперечным разрезом по Пфанненштилю с иссечением старого кожного рубца. Состояние матки соответствовало доношенному сроку беременности, кесарево сечение проведено без технических трудностей. Головное предлежание. Околоплодные воды светлые. Родился доношенный плод, мальчик, 2940 г, рост 46 см, по шкале Апгар 4–5 баллов. При осмотре новорожденного отмечены деформация грудной клетки, выраженный асцит, бледность кожных покровов, множественные петехии на коже спины и живота. Отмечены снижение

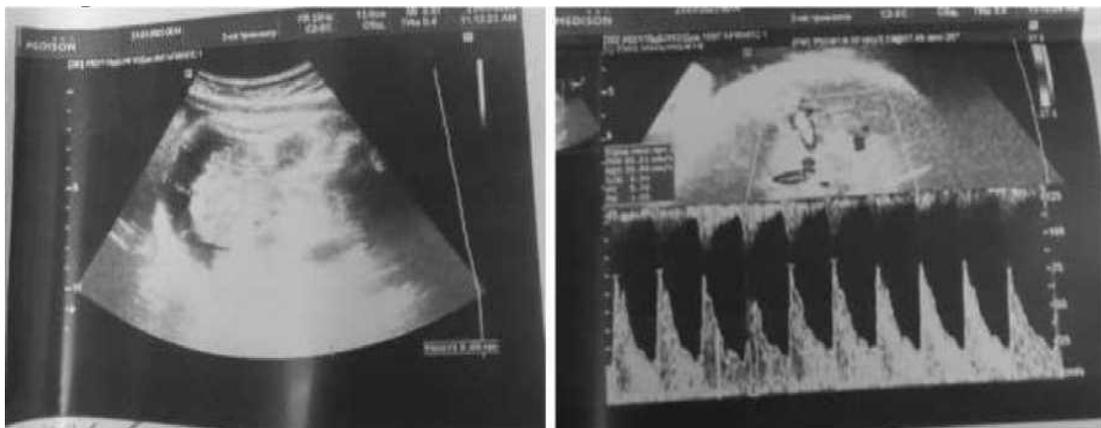


Рис. 5. Фотофиксация изображений АУО плода на 36-й неделе беременности

физиологических рефлексов спинальной группы, а также деформация черепа: череп несимметричный, с выступающими лобными и теменными буграми. Ребенок в экстренном порядке доставлен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных и подключен к аппарату искусственной вентиляции легких.

Состояние ребенка с момента рождения очень тяжелое. В связи с нестабильностью гемодинамики с противошоковой целью было введено 44 мл 0,9%-ного раствора натрия хлорида из расчета 15 мл/кг, далее начата инотропная поддержка допамином и добутамином, проводившаяся в течение 5 суток. По поводу тяжелой анемии (гемоглобин – 56 г/л) в экстренном порядке проводилась гемотрансфузия внутривенным введением 50 мл эритроцитарной взвеси (O (I) Rh (+)). В целях профилактики геморрагической болезни в первые сутки жизни также был введен внутримышечно 1%-ный викасол (менадион натрия бисульфит 1%-ный)). Помимо этого, учитывая анамнез матери (перенесенную инфекцию ВЭБ), угрозу реализации бактериальной инфекции, с первых суток жизни незамедлительно была начата антибактериальная терапия: ампицилин (75 мг/кг/сут внутривенно) в комбинации с гентамицином (2,5 мг/кг/сут внутривенно) и противовирусная терапия: виферон 150 000 ЕД 2 раза в сутки, *per rectum*, курсом до 5 дней (с 30.03.2023 по 04.04.2023).

На вторые сутки жизни появился судорожный синдром, была начата противосудорожная терапия внутривенным введением 10%-ного конвулекса 1 мг/кг/ч в течение 5 суток. Также отмечалось снижение толерантности к энтеральному питанию, потребовавшее назначения парентерального питания.

На 8-е сутки ребенок экстубирован, переведен на самостоятельное дыхание с кислородной поддержкой. На 11-е сутки переведен в отделение патологии новорожденных

и недоношенных детей, где при первичной консультации невролога, офтальмолога, хирурга, кардиолога было сформулировано следующее заключение: доношенный новорожденный мальчик с оценкой по шкале Апгар 4–5 баллов. Состояние тяжелое, после гемотрансфузии (30.03.2023), проявляется небольшая двигательная активность, судорожных приступов нет. Отмечены снижение физиологических рефлексов спинальной группы, а также деформация черепа: череп несимметричный, с выступающими лобными и теменными буграми, родничок 1×1 см, не напряжен. Гипоксическое поражение центральной нервной системы (ЦНС). Синдром угнетения, неонатальные судороги в анамнезе. Инфекционно-токсический шок в анамнезе. Ангиопатия гипоксически-ишемического генеза. ВПС (ООО, ДМЖП 2 мм, гипертрофия стенок правого и левого желудочка и межжелудочковой перегородки без обструкции выводящих трактов). Рекомендован контроль Д-ЭхоКГ и повторная консультация кардиолога через два месяца. По результатам клинко-лабораторно-инструментального обследования подтверждена анемия смешенного генеза, энтеральная недостаточность, внутриамниотическая инфекция плода и новорожденного, неиммунная водянка плода и новорожденного слабой степени и дыхательная недостаточность слабой степени.

В связи с заключениями и учитывая анамнез матери, была продолжена антибактериальная и профилактическая противогрибковая терапия с переходом на комбинацию: меропенем (20 мг/кг / 8 ч) + ванкомицин (10 мг/кг / 12 ч) + флуконазол (6 мг/кг / 72 ч). Для последующей коррекции анемии ребенок получал эпоэтин альфа (эпокрин); железа (III) гидроксид полимальтозат (мальтофер) и фолиевую кислоту.

При выписке (12.05.2023) в неврологическом статусе была отмечена активизация. За время пребывания в стационаре в весе

начал прибавлять. Дыхательных нарушений нет. Кожные покровы чистые, влажные, видимые слизистые покровы розовые. Тоны сердца ритмичные, с правильным ритмом. Живот мягкий, безболезненный во всех местах. Подкожная жировая клетчатка распределена равномерно. Стул самостоятельный, желтой кашицей. При выписке сформулирован следующий диагноз: основной: гипоксическое поражение ЦНС. Сопутствующие заболевания: ВПС плода. ДМЖП 2 мм, гипертрофия стенок правого и левого желудочка и межжелудочковой перегородки. ООО. Ангиопатия гипоксически-ишемического генеза. Анемия смешанного генеза. Состояние после гемотрансфузии от 30.03.2023. Перенесенные: гемотрансфузия 30.03.2023. Синдром угнетения, неонатальные судороги в анамнезе. Инфекционно-токсический шок. Энтеральная недостаточность. Внутриамниотическая инфекция плода и новорожденного. Неиммунная водянка плода и новорожденного. Дыхательная недостаточность I степени.

Были даны следующие рекомендации: диспансерное наблюдение у педиатра, невролога, офтальмолога и ортопеда по месту жительства, проведение амбулаторно электроэнцефалографии, контроль Д-ЭхоКГ на втором месяце жизни с последующей консультацией кардиолога в ГУЗ «Саратовская областная детская клиническая больница», нейросонография. Контроль общего анализа крови, биохимического анализа крови, общего анализа мочи через 10–14 дней после выписки с последующей консультацией врача-педиатра в ГУЗ «Саратовская областная детская клиническая больница». В возрасте 6 месяцев – анализ крови на маркеры вирусных гепатитов В и С, ВИЧ, TORCH-инфекции. Переход на полноценное грудное вскармливание в свободном режиме, при недостаточной лактации у матери: АМС «Нестожен 1» по 72 мл за одно кормление с постепенным

расширением объема. С противоанемической целью: прием фолиевой кислоты по 0,001 г один раз в день внутрь, курсом на один месяц. С целью профилактики рахита: витамин D (холекальциферол) по 2 кап. (1000 ЕД) один раз в день внутрь постоянно в течение первого года жизни.

После выписки амбулаторное наблюдение за новорожденным продолжено в рамках кабинета катамнеза с кратностью раз в месяц. За время наблюдения у ребёнка отмечается прибавка веса ниже норматива соответственно возрасту, сохраняется нормохромная анемия тяжёлой степени, бронхолёгочная дисплазия, ДМЖП, ООО. Имеет место воронкообразная грудная клетка. В связи с наличием анемии тяжёлой степени пациент консультирован в ФГБУ НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева. По завершении клинико-лабораторного дообследования был исключён синдром Пирсона.

В возрасте восьми месяцев перенёс ОРЗ с развитием судорожного синдрома. В возрасте 10 месяцев повторно консультирован в ФГБУ НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева. Проведено обследование с полным сквенированием ребёнка и родителей. Имеет место конституциональная апластическая анемия.

На настоящий момент (17.05.2024) состояние ребенка удовлетворительное. Дыхание свободное. Сохранена деформация грудной клетки по типу воронкообразной. Аускультативно дыхание прослушивается по всем полям легких, пуэрильное, хрипы не выслушиваются. Одышка умеренная при беспокойстве с втяжением нижней трети грудины. Гемодинамика стабильная, систолический шум в точке Боткина и на верхушке сердца, без иррадиации. Живот при пальпации безболезненный, печень и селезенка не увеличены. Разведение в тазобедренных суставах в полном объеме. Стул без патоло-

гических примесей, мочеиспускание регулярное. Функция мимической мускулатуры не нарушена, отмечается небольшой наклон головы к левому плечу. Высокое нёбо. Менингеальные симптомы не отмечены. Отмечается мышечная гипотония мышц спины. Мышечная сила достаточная. Чувствительность сохранена. Взгляд ребенок фиксирует хорошо, голову держит, ползает с 10,5 месяца, сидит с 10 месяцев, встает у опоры с 11,5 месяца, ходит вдоль опоры свободно, игрушкой манипулирует, бросает и катает машинки вперед/назад, конструктор разбирает, выкладывает предметы, эмоционален (смеется, улыбается). Отмечается активный лепет, неосознанное произношение коротких слов, откликается на имя, знает некоторых животных. Безусловный (сосательный) рефлекс развит. На основании данных катмнеза (объективных данных и данных осмотра узких специалистов) установлен окончательный диагноз: последствие перинатального гипоксического поражения ЦНС, синдром двигательных нарушений, улучшение. Неонатальные судороги в анамнезе. Фебрильные судороги (с 17.10.2023). Сопутствующий: функциональные нарушения кишечника, улучшение. ВПС: мышечные ДМЖП. ООО. Конституциональная апластическая анемия. Деформация грудной клетки по типу воронкообразной. Группа здоровья 3. Группа риска 2, 3, 6. Нормосомия, гипотрофия.

### Выводы

Описанный клинический случай ярко демонстрирует наглядное течение инфекции, вызванной ВЭБ, и осложнений, полученных вследствие её протекания. Несмотря на ранние сроки гестации, в которые организм беременной перенёс вирусную атаку, прерывания данной беременности не произошло. Высокая распространенность инфекции, вызванной ВЭБ, частота атипичных

форм течения, многообразие путей передачи, недостаточная диагностика, малоизученные механизмы иммунопатогенеза, колоссальное влияние на течение беременности, высокий уровень преждевременных родов и тяжелых патологий внутриутробного развития плода, отсутствие четких критериев по ведению беременности, отягощенной инфекцией ВЭБ, обосновывают актуальность дальнейшего изучения данной патологии.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Симованьян Э.Н., Денисенко В.Б., Григорян А.В., Ким М.А., Бовтало Л.Ф., Белугина Л.В. Эпштейна – Барр вирусная инфекция у детей: совершенствование программы диагностики и лечения. *Детские инфекции*. 2016; 15 (1): 15–24 / *Simovanian E.N., Denisenko V.B., Grigoryan A.V., Kim M.A., Bovtalo L.F., Belugina L.V.* Epstein – Barr virus infection in children: improving the diagnostic and treatment program. *Pediatric Infections* 2016; 15 (1): 15–24 (in Russian).
2. Кокорева С.П., Куприна Н.П., Котлова В.Б. Инфицированность герпесвирусами дошкольников организованных детских коллективов. Современные технологии в диагностике, лечении и профилактике инфекционных болезней у детей: сборник научных работ к 50-летию инфекционного отделения МОНИКИ. М. 2008; 101–104 / *Kokoreva S.P., Kuprina N.P., Kotlova V.B.* Infection with herpesviruses in preschoolers of organized children's groups. Modern technologies in diagnostics, treatment and prophylaxis of infectious diseases in children: a collection of scientific papers for the 50th anniversary of the infectious diseases department of MONIKI. Moscow 2008; 101–104 (in Russian).
3. Котлова В.Б., Кокорева С.П., Макарова А.В. Клинико-лабораторные особенности и факторы риска перинатальной Эпштейна –

Барр вирусной инфекции. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2014; 59 (1): 57–61 / *Kotlova V.B., Kokoreva S.P., Makarova A.V.* Clinical and laboratory features and risk factors of perinatal Epstein – Barr virus infection. *Russian journal of perinatology and pediatrics* 2014; 59 (1): 57–61 (in Russian).

4. Авруцкая В.В., Мелконов Э.Ю., Орлов А.В., Сагамонова К.Ю., Шевко И.Г., Ефанова Е.А. Способ прогнозирования внутриутробного инфицирования вирусом Эпштейна – Барр. Патент РФ № 2276363; 2006 / *Avrutskaya V.V., Melkonov E.Yu. V., Sagamonova K.Y., Shevko I.G., Efanova E.A.* Method of predicting intrauterine infection with Epstein – Barr virus. Russian Federation patent № 2276363; 2006 (in Russian).

5. Блохина Е.Б. Роль латентной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна – Барр, в развитии лимфопролиферативных заболеваний. Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2003; 2 (3): 65–70 / *Blokhina E.B.* The role of latent infection caused by Epstein – Barr virus in the development of lymphoproliferative diseases. *Issues of hematology, oncology and immunopathology in pediatrics* 2003; 2 (3): 65–70 (in Russian).

6. Азова М.М., Гигани О.Б. Роль вируса Эпштейна – Барр в возникновении и развитии опухолевых заболеваний. Естественное и гуманизм 2006; 3: 33–35 / *Azova M.M., Gigani O.B.* The role of Epstein – Barr virus in the occurrence and development of tumor diseases. *Natural Science and Humanism* 2006; 3: 33–35 (in Russian).

7. Исаков В.А., Архитова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. СПб: Специальная литература 2013; 59–61: 179–198 / *Isakov V.A., Arkhipova E.I., Isakov D.V.* Human Herpesvirus Infections. Saint Petersburg: Special Literature 2013; 59–61: 179–198 (in Russian).

8. Гурцевич В.Э. Гены латентной инфекции Эпштейна – Барр (ВЭБ) и их роль в возникновении неоплазий. Русский журнал

ВИЧ/СПИД и родственные проблемы 1998; 2 (1): 68–75 / *Gurtsevich V.E.* Genes of latent Epstein – Barr virus (EBV) infection and their role in the occurrence of neoplasia. *Russian Journal of HIV/AIDS and related problems* 1998; 2 (1): 68–75 (in Russian).

9. Tugizov S., Herrera R., Velupillai P., Greenspan J., Greenspan D., Palefsky J.M. Epstein – Barr virus(EBV)-infected monocytes facilitate dissemination of EBV within the oral mucosal epithelium. *J Virol* 2007; 81: 11: 5484–5496.

10. Kalla M., Schmeinck A., Bergbauer M., Pich D., Hammerschmidt W. AP-homolog BZLF1 of Epstein – Barr virus has two essential functions dependent on the epigenetic state of the viral genome. *PNAS* 2010; 107: 850–855.

11. Lucchesi W., Brady G., Dittrich-Breiholz O., Kracht M., Russ R., Farrell P.J. Differential gen regulation by Epstein – Barr virus type 1 and type 2 EBNA2. *J Virol* 2008; 82: 15: 7456–7466.

12. Biron C.A., Segal P.B., Levy D.E., Hirano T., Salomon R., Durbin J.E. Stats in immune responses to viral infections. In: Signal transducers and activators of transcription (STATs). Kluwer Academic Publishers 2003; 381–397.

13. Carville A., Mansfield K.G. Comparative pathobiology of macaque lymphocryptoviruses. *Comp Med* 2008; 58: 1: 57–67.

14. Eblin-Henriksson B., Mowafi F., Klein G., Nilsson A. Epstein – Barr virus infection negatively impacts the CXCR4-dependent migration of tonsillar B cells. *Immunology* 2006; 117: 3: 379–385.

15. Малашенкова И.К., Дидковский Н.А., Сарсания Ж.Ш., Жарова М.А., Литвиненко Е.Н., Щепеткова И.Н., Чистова Л.И., Пичужкина О.В., Гусева Т.С., Першина О.В. Клинические формы хронической Эпштейна – Барр вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения. Лечащий врач 2009; 9: 50–59 / *Malashenkova I.K., Didkovsky N.A., Sarsania J.Sh., Zbarova M.A., Litvinenko E.N., Shchepetkova I.N.,*

*Chistova L.I., Pichuzhbkina O.V., Guseva T.S., Pershina O.V.* Clinical forms of chronic Epstein – Barr virus infection: diagnostic and treatment issues. *Lechachashchy doctor* 2009; 9: 50–59 (in Russian).

16. *David A.* Persistence of Epstein – Barr Virus Origins of Associated Lymphomas. *N. England J Med.* 2004; 350.

17. *Paul G. Murray and Lawrence S. Yong.* Epstein – Barr Virus infection: basis malignancy and potencial for therapy. ISSN, November. 2001.

18. *Доброхотова Ю.Э., Джобавя Э.М., Озерова Р.И.* Неразвивающаяся беременность. М.: ГЭОТАР-Медиа 2010; 44–48 / *Dobrokhotova Y.E., Dzhobava E.M., Ozerova R.I.* Non-developing pregnancy. Moscow: GEOTAR-Media 2010; 44–48 (in Russian).

19. *Долгушина Н.В., Макацария А.Д.* Вирусные инфекции у беременных. М.: Триада-X 2004; 137 / *Dolgushina N.V., Makatsaria A.D.* Viral infections in pregnant women. Moscow: Triad-X 2004; 137 (in Russian).

20. *Исаков В.А., Рыбалкин С.Б., Романцов М.Г.* Герпесвирусная инфекция: рекомендации для врачей. СПб. 2006; 21–23: 41–43 / *Isakov V.A., Rybalkin S.B., Romantsov M.G.* Herpesvirus infection: recommendations for physicians. Saint Petersburg 2006; 21–23: 41–43 (in Russian).

21. *Кудин А.П.* Эта «безобидная» вирус Эпштейна – Барр инфекция. Ч. 1. Характеристика возбудителя. Реакция иммунной сис-

темы на вирус. Медицинские новости 2006; 7: 14–22 / *Kudin A.P.* This «harmless» Epstein – Barr virus infection. Ч. 1. Characterization of the causative agent. Reaction of the immune system to the virus. *Medical News* 2006; 7: 14–22 (in Russian).

22. *Понежева Ж.Б., Гришаева А.А., Попова Т.И.* Клинические формы вирусной инфекции Эпштейна – Барр. РМЖ 2019; (10): 36–41 / *Ponezheva J.B., Grishaeva A.A., Popova T.I.* Clinical forms of Epstein – Barr virus infection. *RMZH* 2019; (10): 36–41 (in Russian).

23. *Якушина С.А., Кистенева Л.Б., Чешник С.П.* Принципы терапии хронической Эпштейна – Барр вирусной инфекции и ассоциированных заболеваний. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2019; 64 (2): 38–46 / *Yakushina S.A., Kisteneva L.B., Chesnik S.P.* Principles of therapy of chronic Epstein – Barr virus infection and associated diseases. *Russian journal of perinatology and pediatrics* 2019; 64 (2): 38–46 (in Russian).

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов** равноценен.

Поступила: 22.05.2024

Одобрена: 05.06.2024

Принята к публикации: 21.06.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Течение и исход беременности у женщины с инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна – Барр: клинический случай / И.А. Салов, А.В. Романовская, А.В. Паршин, И.А. Аржаева, И.Г. Кротова, К.Г. Елисеева, Ю.А. Фёдорова, М.А. Полиданов // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 4. – С. 137–147. DOI: 10.17816/pmj414137-147

Please cite this article in English as: Salov I.A., Romanovskaya A.V., Parshin A.V., Arzhaeva I.A., Krotova I.G., Eliseeva K.G., Fedorova Yu.A., Polidanov M.A. Course and outcome of pregnancy in a woman with Epstein – Barr virus infection: clinical case. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 4, pp. 137–147. DOI: 10.17816/pmj414137-147

Научная статья

УДК 616-001.48

DOI: 10.17816/pmj414148-152

## ПРИМЕНЕНИЕ ТАМПОНИРОВАНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЁЛЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПЕЧЕНИ (ДВА КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЯ)

*Ю.Г. Шапкин, Ю.В. Чалык, Н.Ю. Стекольников, А.Е. Катальников\*, В.В. Ашевский*

*Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, Российская Федерация*

## TAMPONING IN SEVERE LIVER INJURIES (TWO CLINICAL CASES)

*Yu.G. Shapkin, Yu.V. Chalyk, N.Yu. Stekolnikov, A.E. Katalnikov\*, V.V. Ashevskiy*

*Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Russian Federation*

---

Представлены результаты благоприятных исходов хирургического лечения двух пациентов с закрытыми повреждениями печени IV степени по Е. Moore в структуре политравмы. В условиях нестабильной гемодинамики и крайне тяжелого состояния пострадавшего авторами в качестве инициального гемостаза использован способ тампонирования повреждения печени единым тампонирующим материалом (хлопковая операционная простыня). Применённый способ тампонирования повреждений печени помогает добиться адекватного инициального гемостаза, не требует наличия высокой квалификации у хирургической бригады и может использоваться в травмоцентрах второго и третьего уровня.

**Ключевые слова.** Тяжелые повреждения печени, тампонирование печени, тампонирование печени простыней, тактика контроля повреждений.

Favorable outcomes of surgical treatment of two patients with blunt liver damage of IV degree according to E. Moore as part of polytrauma are presented. In conditions of unstable hemodynamics and extremely severe state of the patient, the authors used a method of liver damage tamponing with a single tampon material (cotton surgical sheet) as an initial hemostasis. The applied method of liver damage tamponing helps to

---

© Шапкин Ю.Г., Чалык Ю.В., Стекольников Н.Ю., Катальников А.Е., Ашевский В.В., 2024

тел. +7 927 106 12 12

e-mail: andreykatal@rambler.ru

[Шапкин Ю.Г. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, ORCID: 0000-0003-0186-1892; Чалык Ю.В. – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры общей хирургии, ORCID: 0000-0002-5872-287X; Стекольников Н.Ю. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии, ORCID: 0000-0002-1407-8744; Катальников А.Е. (\*контактное лицо) – соискатель кафедры общей хирургии; Ашевский В.В. – ассистент кафедры общей хирургии, ORCID: 0000-0001-6556-8754].

© Shapkin Yu.G., Chalyk Yu.V., Stekolnikov N.Yu., Katalnikov A.E., Ashevskiy V.V., 2024

tel. +7 927 106 12 12

e-mail: andreykatal@rambler.ru

[Shapkin Yu.G. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of General Surgery, ORCID: 0000-0003-0186-1892; Chalyk Yu.V. – DSc (Medicine), Professor, Professor of the Department of General Surgery, ORCID: 0000-0002-5872-287X; Stekolnikov N.Yu. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of General Surgery, ORCID: 0000-0002-1407-8744; Katalnikov A.E. (\*contact person) – Degree Candidate of the Department of General Surgery; Ashevskiy V.V. – Assistant of the Department of General Surgery, ORCID: 0000-0001-6556-8754].

achieve a stable initial hemostasis, it does not require a highly-qualified surgical team and can be used in second- and third-level trauma centers.

**Keywords.** Severe liver injuries, liver tamponing, liver tamponing with sheets, damage control surgery.

## ВВЕДЕНИЕ

Лечение тяжёлых травм печени остаётся сложной задачей хирургии повреждений, сопровождающихся высокой летальностью [1; 2]. Повреждение печени встречается в структуре сочетанных повреждений и политравмы, сопровождается травматическим шоком, что и определяет тактику оказания хирургической помощи в рамках стратегии Damage control. В подобных ситуациях, вне зависимости от уровня травмоцентра, тампонирование разрывов III–IV степени (по Е.Е. Moore, 1989) является первым этапом остановки кровотечения [3–5]. Наш опыт марлевого тампонирования тяжёлых повреждений печени с применением сшитых в «ленту» тампонов показал, что эта процедура может стать методом окончательной остановки кровотечения при травме печени без необходимости повторных как гемостатических вмешательств, так и репаларотомии для удаления тампонов [6]. Несмотря на более чем столетний опыт использования тампонады при травме печени, идет постоянный поиск способов оптимизации этой методики. Так, предложен и широко применяется метод пакетирования печени [7], требующий широкой мобилизации органа, что также затруднительно в условиях реанимационного характера операции. Заполнение поддиафрагмального пространства пачками салфеток для обеспечения тампонирующего эффекта предлагал А.С. Ермолов и соавт. (2003), основываясь на опыте института им. Н.В. Склифосовского [8]. D.V. Feliciano<sup>1</sup> (2015)

<sup>1</sup> Feliciano D. V. Liver packing. Operative Techniques for Severe Liver Injury. – Springer, New York, NY, 2015. – P. 107–115, available at: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4939-1200-1\\_12](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4939-1200-1_12).

в таких случаях предлагал размещать между печенью и стенками брюшной полости пачки марлевых салфеток, с помощью чего достигается нужная степень компрессии и механический гемостаз, операция завершается формированием лапаростомы со сведением кожной раны для сохранения давления. Предпринимаются попытки создания устройства для управляемой компрессии поврежденной печени [9].

Таким образом, к настоящему времени в хирургии повреждений печени тампонирование продолжает оставаться актуальным методом гемостаза [10], поэтому совершенствование методик тампонады, оптимизация сроков удаления тампонов по-прежнему являются актуальной задачей urgentной хирургии.

*Цель исследования* – представить два клинических случая лечения массивных повреждений печени у пострадавших с травматическим шоком тяжелой степени методом тампонирования объемным тампонирующим материалом.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ двух клинических случаев лечения пациентов, находившихся в ГБУЗ «Городская клиническая больница № 6 им. академика В.Н. Кошелева», г. Саратов.

### Клинический случай 1

Пациентка К., 18 лет, поступила в стационар после получения повреждений в результате ДТП. Состояние при поступлении – крайне тяжелое, обусловленное травматиче-

ским шоком. У пострадавшей была диагностирована тяжелая сочетанная травма: закрытая черепно-мозговая травма с сотрясением головного мозга. Ушиб груди. Ушиб сердца. Закрытая травма живота. Забрюшинная гематома. Ушиб правой почки. Травматический шок 3-й степени. С учетом характера травмы пациентке в экстренном порядке выполнена лапаротомия, при которой в брюшной полости обнаружено 2000 мл крови со сгустками. По удалению крови и сгустков выявлены множественные звездчатые разрывы правой доли печени по диафрагмальной поверхности IV степени по E. Moore, продолжающееся кровотечение. Обнаружена забрюшинная гематома в проекции правой почки. В связи с артериальной гипотензией (АД – 60 и 40 мм рт. ст.) выполнили одномоментное тугое заполнение пространства между печенью и стенками брюшной полости стерильной операционной простыней («комком»), без предварительной мобилизации правой доли, обеспечивая равномерное сдавление ран печени стенками брюшной полости, диафрагмой и самим тампонирующим материалом. Лапаростома со сведением кожи для сохранения давления. При дальнейшей ревизии других повреждений органов брюшной полости не выявлено. Рассечен задний листок брюшины над гематомой, ревизована правая почка – повреждений не обнаружено. Брюшная полость дренирована двумя полихлорвиниловыми трубками под печенью. В послеоперационном периоде пациентка находилась в палате интенсивной терапии, где ей проводились противошоковые мероприятия, направленные на стабилизацию гемодинамики, восполнение дефицита объема циркулирующей крови, устранение коагулопатии, симптоматическая терапия (второй этап тактики Damage control). По стабилизации состояния, спустя сутки пациентке в операционной выполнено удаление тампона – гемостаз стабильный.

Раны печени ушиты П-образными швами с тампонадой прядью большого сальника. Рецидива кровотечения не отмечено. Дальнейший послеоперационный период протекал без осложнений.

## Клинический случай 2

Пациент 3., 37 лет, поступил в стационар после получения повреждений в результате ДТП. Состояние при поступлении – крайне тяжелое, обусловленное травматическим шоком. У пострадавшего была диагностирована тяжелая сочетанная травма: закрытая черепно-мозговая травма с сотрясением головного мозга. Закрытая травма живота. Забрюшинная гематома. Ушиб правой почки. Закрытый вывих левого бедра. Закрытый перелом костей верхней трети правой голени. Закрытый перелом III плюсневой кости справа. Травматический шок 3-й степени. Учитывая характер травмы, пациенту в экстренном порядке выполнена лапаротомия, при которой в брюшной полости обнаружено 2000 мл крови со сгустками. По удалению крови и сгустков выявлены множественные звездчатые разрывы правой доли печени по диафрагмальной поверхности с переходом на висцеральную, IV степени по E. Moore, продолжающееся кровотечение. С учетом тяжелого шока выполнили одномоментное тугое заполнение пространства между печенью и стенками брюшной полости стерильной операционной простыней, без предварительной мобилизации правой доли, обеспечивая равномерное сдавление ран печени стенками брюшной полости, диафрагмой и самим тампонирующим материалом. Со стороны висцеральной поверхности раны печени плотно тампонированы еще одной простыней, «комком». Дренажная трубка к месту операции. При дальнейшей ревизии других повреждений органов брюшной полости не выявлено. Лапаросто-

ма со сведением кожи для сохранения давления (рисунок). В послеоперационном периоде больной находился в палате интенсивной терапии, где проводились мероприятия, направленные на стабилизацию гемодинамики, восполнение дефицита объема циркулирующей крови, устранение коагулопатии, а так же симптоматическая терапия. По стабилизации состояния, спустя сутки больному в операционной выполнено удаление тампона – гемостаз стабильный. Раны ушиты П-образными швами с тампонадой прядью большого сальника, рецидива кровотечения отмечено не было. Послеоперационный период протекал стабильно.

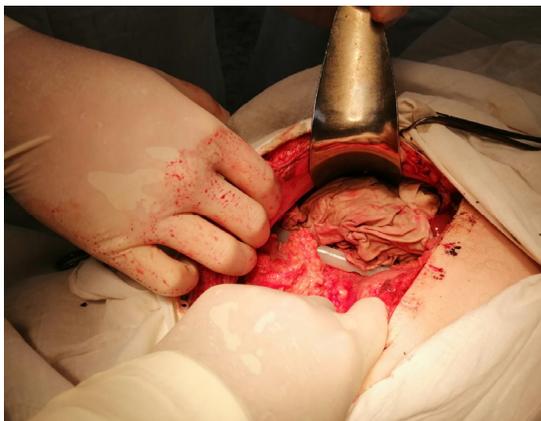


Рис. Подпеченочное тампонирующее простыней. Вид перед удалением тампона

## ВЫВОДЫ

1. В условиях массивной кровопотери, шока, коагулопатии и обширного повреждения печени предложенный способ остановки кровотечения при тяжёлой травме печени может быть использован в качестве эффективного метода инициального гемостаза.

2. Представленный способ универсален, прост и может быть использован в травмоцентрах второго-третьего уровня, не специализирующихся на оказании хирургической помощи при травме печени, не требует

высокой квалификации хирургов дежурной бригады.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. *Martellotto S., Melot C., Raux M.* De-packed patients who underwent a shortened perihepatic packing for severe blunt liver trauma have a high survival rate: 20 years of experience in a level I trauma center. *Surgeon.* 2022; 20 (3): e20–e25. DOI: 10.1016/j.surge.2021.04.012

2. *Doklestić K., Stefanović B., Gregorić P., Ivančević N., Lončar Z., Jovanović B., Bum-baširević V., Jeremić V., Vujadinović T.S., Stefanović B., Milić N., Aleksandar Karamar-ković A.* Surgical management of AAST grades III–V hepatic trauma by Damage control surgery with perihepatic packing and Definitive hepatic repair—single centre experience. *World Journal of Emergency Surgery.* World Journal of Emergency Surgery 2015; 10: 34.

3. *Moore E.E., Shackford S.R., Pachter H.L., McAninch J.W., Browner B.D., Champion H.R., Flint L.M., Gennarelli T.A., Malangoni M.A., Ramenofsky M.L.* Organ injury scaling: spleen, liver, and kidney. *J Trauma.* 1989; 29 (12): 1664–6.

4. *Coccolini F., Coimbra R., Ordonez C., Kluger Y., Vega F., Moore E.E., Biffl W., Peitz-man A., Horer T., Abu-Zidan F.M., Sartelli M., Fraga G.P., Cicuttin E., Ansaloni L., Parra M.W., Millán M., DeAngelis N., Inaba K., Velmahos G., Maier R., Khokha V., Sakakushev B., Augustin G., di Saverio S., Pikoulis E., Chirica M., Reva V., Leppaniemi A., Manchev V., Chiarugi M., Dam-askos D., Weber D., Parry N., Demetrashvili Z., Civil I., Napolitano L., Corbella D., Catena F.* WSES expert panel. Liver trauma: WSES 2020 guidelines. *World J Emerg Surg.* 2020; 15 (1): 24. DOI: 10.1186/s13017-020-00302-7.

5. *Lin B.C., Fang J.F., Chen R.J., Wong Y.C., Hsu Y.P.* Injury Surgical management and out-

come of blunt major liver injuries: experience of damage control laparotomy with perihepatic packing in one trauma center. 2014; 45 (1): 122–7. DOI: 10.1016/j.injury.2013.08.022.

6. *Shapkin Yu.G., Chalyk Yu.V., Kuzyaev T.R.* Method of liver plugging in case of injury. *Perm Medical Journal* 2022; 39 (2): 80–85. DOI: 10.17816/pmj39280-85

7. *Jung K., Kim Y., Heo Y., Lee J.CJ., Youn S.H., Moon J., Kim J., Kim T.Y., Kim B., Wang H.* Management of severe blunt liver injuries by applying the damage control strategies with packing-oriented surgery: experiences at a single institution in Korea. *Hepato-gastroenterology*. 2015; 62 (138): 410–6.

8. *Ермолов А.С., Абакумов М.М., Владимирова Е.С.* Травма печени. М.: Медицина 2003. EDN QLESCN / *Ermolov A.S., Abakumov M.M., Vladimirova E.S.* Liver injury. Moscow: Medicine 2003; 192 (in Russian).

9. *Rezende-Neto J., Doshi S., Gomez D., Camilotti B., Marcuzzi D., Beckett A.* A novel inflatable device for perihepatic packing and hepatic hemorrhage control: A proof-of-concept study. *Injury*. 2022; 53 (1): 103–111. DOI: 10.1016/j.injury.2021.08.027

10. *Roberts D.J., Ball C.G., Feliciano D.V., Moore E.E., Ivatury R.R., Lucas C.E., Fabian T.C.,*

*Zygun D.A., Kirkpatrick A.W., Stelfox H.T.* History of the Innovation of Damage Control for Management of Trauma Patients: 1902–2016. *Ann Surg*. 2017; 265 (5): 1034–1044. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001803.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

**Вклад авторов:**

Шапкин Ю.Г. – разработка концепции и дизайна статьи.

Чалык Ю.В. – сбор данных и их анализ, утверждение окончательного текста статьи.

Стекольников Н.Ю. – анализ и обобщение данных литературы, написание статьи.

Катальников А.Е. – редактирование текста рукописи, оформление рукописи.

Ашевский В.В. – сбор данных и их анализ, работа с графическим материалом.

Поступила: 06.03.2024

Одобрена: 11.06.2024

Принята к публикации: 21.06.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Применение тампонирования при лечении тяжёлых повреждений печени (два клинических случая) / Ю.Г. Шапкин, Ю.В. Чалык, Н.Ю. Стекольников, А.Е. Катальников, В.В. Ашевский // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 4. – С. 148–152. DOI: 10.17816/pmj414148-152

Please cite this article in English as: Shapkin Yu.G., Chalyk Yu.V., Stekolnikov N.Yu., Katalnikov A.E., Ashevskiy V.V. Tamponing in severe liver injuries (two clinical cases). *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 4, pp. 148-152. DOI: 10.17816/pmj414148-152

Научная статья

УДК 616.36-006.6-036.1

DOI: 10.17816/pmj414153-160

## СЛУЧАЙ ДИФFUЗНОЙ ФОРМЫ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ

**Е.И. Воронова<sup>1\*</sup>, Г.Г. Фрейд<sup>1</sup>, А.Д. Пастухов<sup>1</sup>, Д.Ю. Соснин<sup>1</sup>,  
Я.Б. Ховаева<sup>1</sup>, Е.Н. Казаченко<sup>2</sup>, Н.П. Моисеенко<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера,

<sup>2</sup>Городская клиническая больница № 2 имени Ф.Х. Граля, г. Пермь, Российская Федерация

## A CASE OF DIFFUSE HEPATOCELLULAR CARCINOMA

**E.I. Voronova<sup>1\*</sup>, G.G. Freind<sup>1</sup>, A.D. Pastuchov<sup>1</sup>, D.Yu. Sosnin<sup>1</sup>,  
Ya.B. Khovaeva<sup>1</sup>, E.N. Kazachenko<sup>2</sup>, N.P. Moiseenko<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>E.A. Vagner Perm State Medical University,

<sup>2</sup>City Clinical Hospital No. 2 named after F.H. Gral, Perm, Russian Federation

---

Описан клинический случай диффузной формы гепатоцеллюлярной карциномы. Проанализированы результаты лабораторно-инструментальных методов исследования, проведенных в стационаре. Представлены результаты обследований с применением компьютерной томографии, ультразвуко-

---

© Воронова Е.И., Фрейд Г.Г., Пастухов А.Д., Соснин Д.Ю., Ховаева Я.Б., Казаченко Е.Н., Моисеенко Н.П., 2024  
тел. +7 908 268 17 70  
e-mail: lizikvoronova@mail.ru

[Воронова Е.И. (\*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины, ORCID: 0000-0002-4156-9610; Фрейд Г.Г. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии с секционным курсом, ORCID: 0000-0002-2861-4878; Пастухов А.Д. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом рентгенологии, заведующий рентгеновским отделением, ORCID: 0000-0009-7500-2944; Соснин Д.Ю. – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии № 2, профпатологии и клинической лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0002-1232-8826; Ховаева Я.Б. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней и семейной медицины, ORCID: 0000-0003-1186-3867; Казаченко Е.Н. – кандидат медицинских наук, заведующая гастроэнтерологическим отделением, ORCID: 0009-0000-7105-8224; Моисеенко Н.П. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины, ORCID: 0000-0002-9836-9548].

© Voronova E.I., Freind G.G., Pastuchov A.D., Sosnin D.Yu., Khovaeva Ya.B., Kazachenko E.N., Moiseenko N.P., 2024  
tel. +7 908 268 17 70  
e-mail: lizikvoronova@mail.ru

[Voronova E.I. (\*contact person) – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Internal Medicine and Family Medicine, ORCID: 0000-0002-4156-9610; Friend G.G. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Pathologic Anatomy with a Section Course, ORCID: 0000-0002-2861-4878; Pastuchov A.D. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Oncology, Radiodiagnosis and Radiotherapy with the Course of Radiology, ORCID: 0000-0009-7500-2944; Sosnin D.Yu. – DSc (Medicine), Professor of the Department of Faculty Therapy № 2, Occupational Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics, ORCID: 0000-0002-1232-8826; Khovaeva Ya.B. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Internal Medicine and Family Medicine, ORCID: 0000-0003-1186-3867; Kazachenko E.N. – PhD (Medicine), Head of the Department of Gastroenterology, ORCID: 0009-0000-7105-8224; Moiseenko N.P. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Internal Medicine and Family Medicine, ORCID: 0000-0002-9836-9548].

вой диагностики и лабораторных тестов, трудности дифференциальной диагностики опухоли с другими заболеваниями.

Диагностика диффузной гепатоцеллюлярной карциномы представляет собой сложную задачу в клинической практике из-за отсутствия специфических клинических и биохимических признаков, неоднозначных результатов визуализации и быстрого прогрессирования. Без лечения продолжительность жизни пациентов ограничена восьмью месяцами.

**Ключевые слова.** Низкодифференцированная гепатоцеллюлярная карцинома, цирроз печени, мультиспиральная компьютерная томография, альфафетопротеин.

A clinical case of a diffuse form of hepatocellular carcinoma is described in the article. The results of laboratory and instrumental examination carried out in the hospital were analyzed. The results of examination using computer tomography, ultrasound diagnostics and laboratory tests, as well as the difficulties to differentiate a tumor from other diseases are presented.

Diagnosis of diffuse hepatocellular carcinoma is challenging in clinical practice due to the lack of specific clinical and biochemical signs, unconvincing imaging findings, and rapid progression. Without treatment, the life expectancy of patients is limited to eight months.

**Keywords.** Poorly differentiated hepatocellular carcinoma, hepatic cirrhosis, multislice computed tomography, alpha-fetoprotein.

## ВВЕДЕНИЕ

По данным В.В. Бредер и соавт. [1], гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является наиболее распространённой злокачественной опухолью печени, причем в большинстве случаев рак печени развивается на фоне хронических вирусных гепатитов, цирроза печени (около 85 % случаев)<sup>1</sup>. Достаточно редко ГЦК поражает здоровую ткань печени.

В 2020 г. ГЦК занимала 6-е место в мире среди всех злокачественных опухолевых заболеваний, а смертность от нее удерживает 3-е место, что требует разработки мер ее профилактики, ранней диагностики и совершенствования методов лечения. В России ежегодно выявляется более 6000 пациентов с диагнозом ГЦК [2–4].

Опухоль может иметь три формы: узловую, массивную и диффузную, последняя чаще встречается на Западе [5–7]. Своевременная диагностика диффузного типа ГЦК представляет большие трудности в практике врача. Приводим клиническое наблюдение.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Х. была госпитализирована экстренно в гастроэнтерологическое отделение городской больницы с жалобами на слабость, боли в правом подреберье, одышку при умеренной физической нагрузке, изжогу, отрыжку воздухом, желтушность кожи и склер, увеличение живота, потерю аппетита и тошноту. Она страдала псориатическим полиартритом более 10 лет и длительно принимала метотрексат. За последние несколько месяцев стала отмечать увеличение болезненности в области правого подреберья, слабость, одышку, отеки голеней и стоп, увеличение живота; отрицала употребление алкоголя и не имела вирусных гепатитов в анамнезе.

При амбулаторном обследовании было выявлено незначительное повышение уров-

<sup>1</sup> Клинические рекомендации Рак печени. Ассоциация онкологов России, Междисциплинарное общество специалистов по опухолям печени, Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Общероссийская общественная организация содействия развитию лучевой диагностики и терапии «Российское общество рентгенологов и радиологов». М. 2022 (опубл. 22.07.2022 МЗРФ).

ня трансаминаз (АЛТ и АСТ), а также гипербилирубинемия. Общий анализ крови показал лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости показало диффузные изменения в печени, выраженную гепатоспленомегалию и дилатацию селезеночной вены.

В связи с отсутствием эффекта от амбулаторного лечения и нарастанием симптомов пациентка была госпитализирована для верификации диагноза. Проведены дополнительные обследования для верификации диагноза и исключения хронического гепатита, поликистоза печени, абсцесса печени и злокачественного заболевания печени.

При поступлении состояние пациентки оценивалось как средней тяжести. Были отмечены желтушность кожи и слизистых, а также множественные телеангиоэктазии. При аускультации легких дыхание везикулярное, но ослаблено в нижних отделах справа. Пульс удовлетворительный, а артериальное давление в норме. Обнаружены признаки выпирающей печени и расширенной венозной сети на животе. При пальпации живота обнаружено увеличение печени, которая занимала всю брюшную полость до пупка, а селезенка пальпировалась с трудом.

Результаты лабораторно-инструментальных исследований, проведенных в стационаре, показали следующее: в общем анализе крови выявлена легкая нормохромная анемия, лейкоцитоз до 27 тысяч, без наличия палочкоядерного сдвига. В общем анализе мочи обнаружена протеинурия до 0,35 г/л и бактериурия, вызванная ростом *E. coli*. Биохимический анализ крови показал минимальный цитолиз, выраженный холестаз (щелочная фосфатаза – 1202 ед/л, гамма-глутамилтранспептидаза – 1634 ед/л), гипербилирубинемия – до 101 мкмоль/л, преимущественно за счет прямого билирубина, а также повышение уровня С-реактивного белка до 299 мг/л. Маркеры вирусных гепатитов отри-

цательны. Протромбиновый индекс и фибриноген в пределах нормы. Уровень альфа-фетопротеина в норме (7,04 нг/мл), антитела к *Echinococcus granulosus* IgG – 0,08 КП. Посев крови на стерильность трехкратно – роста не выявлено.

У пациентки не отмечалось повышения уровня альфа-фетопротеина. В 20 % случаев при гепатоцеллюлярной карциноме уровень этого маркера значительно повышен (более 400 нг/мл), а почти в половине случаев не превышает 20 нг/мл. Уровень альфа-фетопротеина может также повышаться при других заболеваниях печени, в том числе при вирусных гепатитах, а также при некоторых других онкологических заболеваниях (герминогенные опухоли), а также при беременности [8; 9].

За время нахождения в стационаре отмечалось увеличение цитолиза (особенно за счет АСТ, превышающего 10 норм) и уровня билирубина до 151 мкмоль/л (преимущественно за счет непрямого, до 101 мкмоль/л). Высокие показатели щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы сохранялись, при этом наблюдалось незначительное снижение уровня С-реактивного белка до 173 мг/л.

При проведении рентгенографии органов грудной клетки выявлено небольшое количество жидкости в латеральных синусах с обеих сторон. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости показало увеличение печени (косой вертикальный размер – 255 мм), с неровными контурами и среднезернистой, однородной эхоструктурой. Обнаружены диффузные изменения поджелудочной железы и лимфоузлы ворот печени, асцит отсутствует. Фиброгастродуоденоскопия выявила признаки кандидозного эзофагита 1–2-й степени по Kodsí и эрозии антрального отдела желудка. Варикозное расширение вен не обнаружено. Для дифференциальной диагностики между циррозом

печени и злокачественным новообразованием печени проведена мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с контрастным усилением.

На сериях мультиспиральной компьютерной томографии печень расположена типично, увеличена в размерах: переднезадний размер до 8,9 см, косой каудальный размер – до 16,2 см для левой доли, а для правой доли – переднезадний размер – до 21,4 см и косой каудальный размер – до 25,0 см. Контуры четкие, неровные, а края закруглены. Структура паренхимы неоднородная из-за диффузного поражения гиподенсивными разнокалиберными очагами. Некоторые из них сливаются, образуя перегородки различной толщины. Большинство образований имеют четкие ровные контуры. В единичных образованиях отмечаются гиперденсивные включения. Накопление контрастного вещества в непораженной части паренхимы равномерное, но в гиподенсивных очагах кон-

траст не накапливается. Протоки желчи и вены расширены нормально. Селезенка расположена и размерами соответствует норме. Воротные и селезеночные вены не расширены. В брюшной полости обнаружена свободная жидкость тонкой полоской парапеченочно по латеральной поверхности и в дуэласовом пространстве.

Мультиспиральная компьютерная томография показывает увеличение печени с диффузным образованием кист, что, вероятно, соответствует поликистозу печени. Несколько из этих кист имеют осложнения, такие как кровоизлияния в стенки и контурное контрастирование. Также отмечается увеличение лимфоузлов в воротах печени, небольшое наличие жидкости в брюшной полости и плевральный выпот с обеих сторон грудной клетки (рис. 1).

Несмотря на проводимую интенсивную терапию, отмечалось быстро прогрессирующее ухудшение состояния, приведшее к смерти больной.

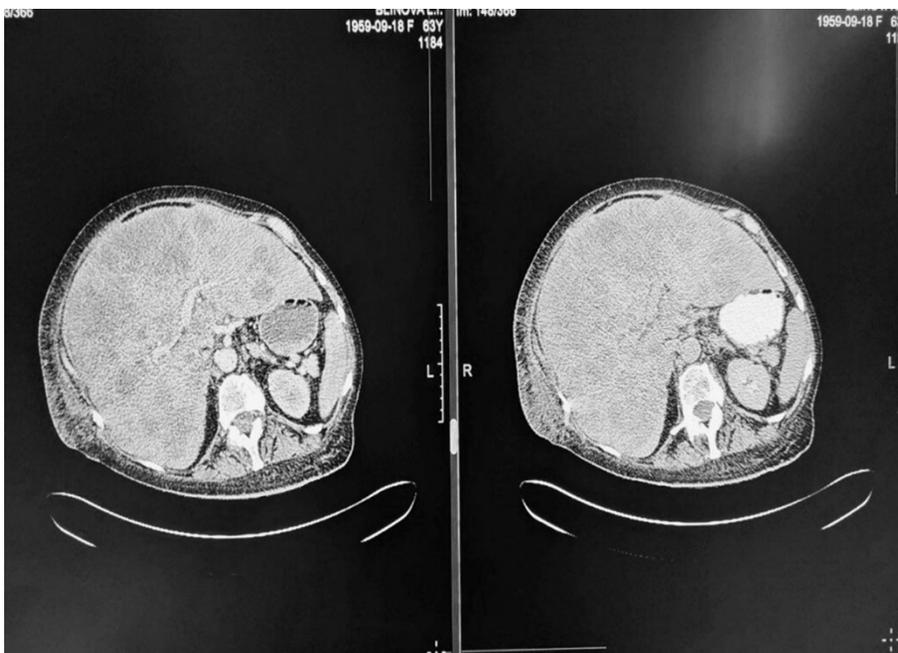
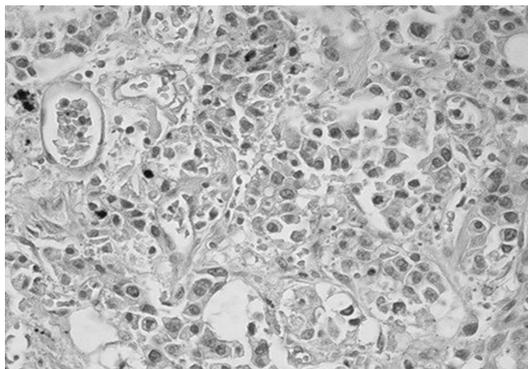
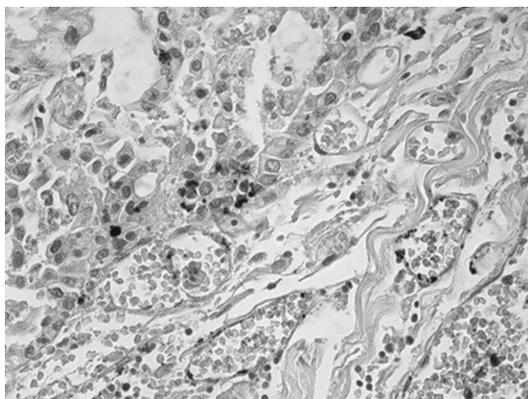


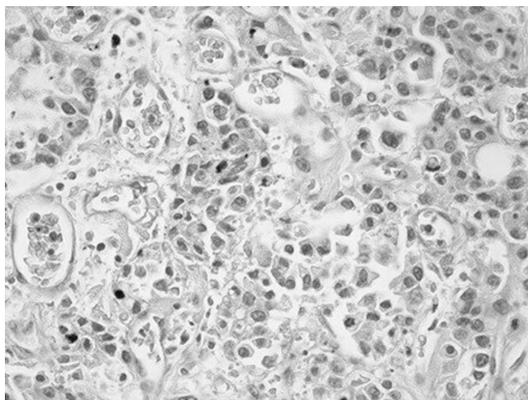
Рис. 1. МСКТ-картина поражения печени



*Рис. 2. Выраженный клеточный и ядерный полиморфизм, высокое ядерно-цитоплазматическое соотношение. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 400*



*Рис. 3. Обилие полнокровных сосудов в прослойках соединительной ткани. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 400*



*Рис. 4. Опухолевые эмболы в сосудах среди ткани опухоли. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 400*

Ниже приводим результат посмертного гистологического исследования ткани печени: «Опухоль представлена полями крупных клеток, не формирующих упорядоченные трабекулярные структуры, с крупными ядрами. Во многих клетках – фигуры митоза, в том числе атипические. Ядра клеток характеризуются выраженным полиморфизмом, многие из них содержат крупные эозинфильные ядрышки. Наряду с атипией и высокой митотической активностью отмечается высокий ядерно-цитоплазматический коэффициент (соотношение площади ядра и цитоплазмы). Клетки располагаются как группами, так и изолированно, разделены узкими прослойками стромы (рис. 2). Опухолевая ткань с обильной васкуляризацией (рис. 3). Во многих сосудах встречаются опухолевые эмболы (рис. 4). Гистологическое заключение: низкодифференцированная гепатоцеллюлярная карцинома (G3), мультифокальный рост опухоли».

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Диагностика диффузной формы ГЦК с мультифокальным ростом представляет значительные сложности из-за отсутствия специфической клинической картины заболевания. Как правило, в начале развития опухоль протекает бессимптомно ввиду высокой компенсаторной реакции ткани печени. Известно, что даже при наличии крупных метастазов в печени клинико-лабораторные показатели могут почти не отличаться от нормальных, а болевой синдром долго отсутствует [8; 9]. Это приводит к тому, что пациенты не обращают внимания на слабые проявления диспепсии и не обращаются за медицинской помощью. С течением времени симптомы становятся более яркими и заметными: боли чаще всего возникают из-за прорастания опухоли в анатомические структуры, включая крупные сосуды, образования

опухолевых тромбоемболов и метастазов в органах. Основными жалобами на поздних этапах заболевания являются общая слабость, вялость, быстрая утомляемость, желтуха, увеличение объема живота, дискомфорт и боли в правом подреберье, а также повышение температуры тела и отёки нижних конечностей. ГЦК чаще всего обнаруживается на поздних стадиях. Спектр проявлений может быть обусловлен фоновыми заболеваниями печени, такими как хронический гепатит, цирроз, прием лекарственных препаратов, а также осложнениями опухолевого процесса. В данном случае у пациентки не было фоновых заболеваний печени.

Возможно, прием метотрексата в течение длительного времени выступил пусковым фактором развития и быстрого прогрессирования опухолевого процесса.

Диффузный опухолевый рост в печени затруднил УЗ-верификацию, МСКТ является более информативным методом инструментальной диагностики, однако очень важно строгое соблюдение методики контрастирования. В данном случае отсутствие КТ-верификации может быть связано с нарушением методики контрастирования. На сериях МСКТ отсутствуют ранняя и поздняя артериальная фазы, венозная фаза, что недопустимо при дифференциации злокачественных процессов паренхиматозных органов. Строгое соблюдение протокола контрастирования в подавляющем большинстве случаев облегчает визуализацию новообразования и дифференциальную диагностику доброкачественного и злокачественного поражения печени.

### Выводы

Диффузная форма ГЦК представляет большие трудности для своевременной клинической диагностики из-за продолжитель-

ного бессимптомного периода, отсутствия специфических клинических и биохимических проявлений, а также не всегда очевидных признаков при проведении КТ-визуализации. Поздняя диагностика опухоли также обусловлена быстрым прогрессированием и низкими показателями продолжительности жизни пациентов [10–14].

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. *Бредер В.В., Балахнин П.В., Вишке Э.Р., Косырев В.Ю., Ледин Е.В., Петкау В.В.* Практические рекомендации по лекарственному лечению больных гепатоцеллюлярным раком. Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2020; 10 / *Breder V.V., Balabnin P.V., Virshke E.R., Kosyrev V.Yu., Ledin E.V., Petkau V.V.* Prakticheskie rekomendacii po lekarstvennomu lecheniyu bol'nyh gepatocellyulyarnym rakom. Zlokachestvennye opuholi: prakticheskie rekomendacii RUSSCO #3s2. 2020; 10 (in Russian).

2. *Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т.* Гепатоцеллюлярная карцинома с позиций современной медицины: пособие для врачей. М. 2022 / *Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A., Dicheva D.T.* Gepatocellyulyarnaya karcinoma s pozicij sovremennoj mediciny: posobie dlya vrachej. Moscow 2022 (in Russian).

3. *Демидов Д.А.* Гепатоцеллюлярный рак уч. пособие; ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Екатеринбург: Издательство УГМУ 2018; 54 / *Demidov D.A.* Gepatocellyulyarnyj rak uch. posobie; FGBOU VO UGMU Minzdrava Rossii. Ekaterinburg: Izdatel'stvo UGMU 2018; 54 (in Russian).

4. *Геттуева А.А., Сторожаков Г.И., Ленков С.В., Эттингер О.А., Косюра С.Д.* Влияние вирусного гепатита В и С на течение и прогноз гепатоцеллюлярной карци-

номы. Лечебное дело 2012; 2: 15–19 / *Gettueva A.A., Storozhakov G.I., Lepkov S.V., Ettinger O.A., Kosyura S.D.* Vliyanie virusnogo gepatita V i S na techenie i prognoz gepatocellyulyarnoj karcinomy. *Lechebnoe delo* 2012; 2: 15–19 (in Russian).

5. *МакНелли П.Р.* Секреты гастроэнтерологии: пер. с англ. М.: БИНОМ 2005 / *МакНелли П.Р.* Sekrety gastroenterologii: per. s angl. Moscow: BINOM 2005 (in Russian).

6. *Шерлок Ш., Дули Дж.* Заболевания печени и желчных путей. Практическое руководство: пер. с англ. Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-МЕД 2002 / *Sherlok Sh., Duli Dzh.* Zabolevaniya pecheni i zhelchnyh putej. Prakticheskoe rukovodstvo: per. s angl. pod red. Z.G. Aprosinoj, N.A. Muhina. Moscow: GEOTAR-MED 2002 (in Russian).

7. *Маев И.В., Дичева Д.Т., Жильев Е.В., Березутская О.Е., Биткова Е.Н.* Трудности диагностики гепатоцеллюлярной карциномы. *Consilium Medicum* 2010; 12 (8): 63–66 / *Maev I.V., Dicheva D.T., Zhilyaev E.V., Berezutskaya O.E., Bitkova E.N.* Trudnosti diagnostiki gepatotsellyulyarnoy kartsinomy. *Consilium Medicum* 2010; 12 (8): 63–66 (in Russian).

8. *Yano M., Kumada H., Kage M. et al.* The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1996; 23: 1334–1340.

9. *Чернобровкина Т.Я., Янковская Я.Д.* Гепатоцеллюлярный рак. Современные достижения в диагностике и лечении. Архивъ внутренней медицины 2016; 6 (1): 63–69. DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-1-63-69 / *Chernobrovkina T.Y., Yankovskaya Y.D.* Hepatocellularcarcinoma. Recent advances in diagnosis and treatment. *The Russian Archives of Internal Medicine* 2016; 6 (1): 63–69. DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-1-63-69 (in Russian).

10. *Комаров Ф.И., Гребнев А.Л.* Руководство по гастроэнтерологии: в 3 т. Т. 2.

Болезни печени и билиарной системы. М.: Медицина 1995 / *Komarov F.I., Grebnev A.L.* Rukovodstvo po gastroenterologii: v 3 t. T. 2. Bolezni pecheni i biliarnoj sistemy. Moscow: Medicina 1995 (in Russian).

11. *Гарин А.М., Базин И.С.* Злокачественные опухоли пищеварительной системы. М. 2003 / *Garin A.M., Bazin I.S.* Zlokachestvennye opuholi pishchevaritel'noj sistemy. Moscow 2003 (in Russian).

12. *Колосов А.Е., Журавлёв В.А.* Рак печени и прогноз для больных. СПб. 2002 / *Kolosov A.E., Zburavlyov V.A.* Rak pecheni i prognoz dlya bol'nyh. Saint Petersburg 2002 (in Russian).

13. *Hamilton S.R., Aaltonen L.A.* Tumours of the liver and intrahepatic bile ducts. Pathology and genetics of tumours of the digestive system: World Health Organization classification of tumours. Lyon 2000.

14. *Бугаева Т.Т., Слетцова С.С., Тихонова Н.Н.* Клинический случай гепатоцеллюлярной карциномы в исходе впервые выявленной хронической hcv-инфекции смикст-репликацией. Вестник северо-восточного федерального университета имени М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки 2018; 2 (11): 26–30 / *Bugaeva T.T., Slepsova S.S., Tihonova N.N.* Klinicheskij sluchaj gepatocellyulyarnoj karcinomy v iskhode vpervye vyyavlennoj hronicheskoy hcv-infekcii s mikst-replikaciej. *Vestnik severo-vostochnogo federal'nogo universiteta imeni M.K. Ammosova. Seriya: Medicinskie nauki* 2018; 2 (11): 26–30 (in Russian).

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов:**

Воронова Е.И. – 25 % (сбор материала, написание текста).

Фрейд Г.Г. – 15 % (анализ, интерпретация данных гистологического исследования патоморфологического материала).

Пастухов А.Д. – 15 % (описание данных КТ-исследования и подготовка изображений КТ).

Соснин Д.Ю. – 10 % (подготовка изображений гистологических материалов).

Ховаева Я.Б. – 15 % (редактирование статьи и утверждение окончательного текста, ответственность за целостность всех частей рукописи).

Казаченко Е.Н. – 10 % (анализ и интерпретация данных стационарной карты пациентки).

Моисеенко Н.П. – 10 % (анализ литературы по теме исследования, составление библиографического списка)

Поступила: 04.06.2024

Одобрена: 20.06.2024

Принята к публикации: 21.06.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Случай диффузной формы гепатоцеллюлярной карциномы / Е.И. Воронова, Г.Г. Фрейд, А.Д. Пастухов, Д.Ю. Соснин, Я.Б. Ховаева, Е.Н. Казаченко, Н.П. Моисеенко // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 4. – С. 153–160. DOI: 10.17816/pmj414153-160

Please cite this article in English as: Voronova E.I., Freind G.G., Pastuchov A.D., Sosnin D.Yu., Khovaeva Ya.B., Kazachenko E.N., Moiseenko N.P. A case of diffuse hepatocellular carcinoma. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 4, pp. 153-160. DOI: 10.17816/pmj414153-160

Научная статья

УДК 616-006

DOI: 10.17816/pmj414161-167

## ПАПИЛЛЯРНАЯ МИКРОКАРЦИНОМА В ТРЕХ ПОКОЛЕНИЯХ ПЕРВОЙ СТЕПЕНИ РОДСТВА

*А.А. Цуркан<sup>1\*</sup>, А.В. Карпова,<sup>1</sup> А.Ю. Цуркан<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко,*

<sup>2</sup>*Воронежская областная клиническая больница № 1, Российская Федерация*

## PAPILLARY MICROCARCINOMA IN THREE GENERATIONS OF THE FIRST DEGREE RELATIVES

*A.A. Tsurkan<sup>1\*</sup>, A.V. Karpova,<sup>1</sup> A.Yu. Tsurkan<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko,*

<sup>2</sup>*Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1, Russian Federation*

Изучены клинические характеристики и исход лечения семейной папиллярной микрокарциномы щитовидной железы в трех поколениях одной семьи.

Семейная папиллярная микрокарцинома щитовидной железы наблюдается у 3–10 % пациентов, страдающих раком из фолликулярных эпителиальных клеток. Диагностика и лечение на сегодня дискуссионны. В Воронежской областной клинической больнице № 1 прооперировано трое пациентов из одной семьи первой степени родства по поводу семейной папиллярной микрокарциномы щитовидной железы. Жалобы на деформацию шеи предъявляла только первая пациентка, у её сына и внучки заболевание протекало бессимптомно. Метастазирование в лимфатические узлы шеи и двухсторонняя локализация опухоли не установлены. В третьем поколении у пациентв в возрасте 19 лет диагностирован мультифокальный рост опухоли. Всем пациентам выполнена тиреоидэктомия. У первой пациентки срок безрецидивного наблюдения после операции составил 18 лет, у второго и третьей – 5 лет. При семейной форме папиллярной карциномы щитовидной железы считаем оправданным активный скрининг родственников, поскольку заболевание в новом поколении может развиваться в более молодом возрасте и с риском мультифокального поражения щитовидной железы даже при микрокарциномах.

**Ключевые слова.** Семейный папиллярный рак щитовидной железы.

© Цуркан А.А., Карпова А.В., Цуркан А.Ю., 2024

тел. +7 960 112 77 71

e-mail: alexandertsu@yandex.ru

[Цуркан А.А. (\*контактное лицо) – студент, ORCID: 0000-0003-1814-9260; Карпова А.В. – проректор по международной деятельности, кандидат медицинских наук, доцент, ORCID: 0000-0001-9551-6381; Цуркан А.Ю. – врач-хирург, кандидат медицинских наук, доцент, ORCID: 0000-0001-9319-717X].

© Tsurkan A.A., Karpova A.V., Tsurkan A.Yu., 2024

tel. +7 960 112 77 71

e-mail: alexandertsu@yandex.ru

[Tsurkan A.A. (\*contact person) – Student, ORCID: 0000-0003-1814-9260; Karpova A.V. – Vice-Rector for International Affairs, PhD (Medicine). Associate Professor, ORCID: 0000-0001-9551-6381; Tsurkan A.Yu. – PhD (Medicine). Associate Professor, ORCID: 0000-0001-9319-717X].

Family papillary microcarcinoma of the thyroid gland is observed in 3–10 % of patients with cancer from follicular epithelial cells. Diagnosis and treatment are controversial. Three patients from the same family of the first degree of kinship were operated for family papillary microcarcinoma of the thyroid gland in Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1. Only the first patient complained of the neck deformity, her son and granddaughter had an asymptomatic course of the disease. Metastases to the lymph nodes of the neck and bilateral localization of the tumor were not revealed. In the third generation, multifocal tumor growth was diagnosed at the age of 19. All patients underwent thyroidectomy. In the first patient, the period of relapse-free follow-up after surgery was 18 years, in the second and third – 5 years.

In the family form of papillary thyroid carcinoma, we consider active screening of relatives justified since the disease in the new generation may develop at a younger age and with the risk of multifocal thyroid damage even in microcarcinomas.

**Keywords.** Family papillary thyroid cancer.

### ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость раком щитовидной железы в мире неуклонно растет за счет увеличения злокачественных новообразований из фолликулярных эпителиальных клеток [1; 2]; более чем в 90 % случаев носит спорадический характер, у 3–10 % пациентов определяется семейная форма с преобладанием папиллярной карциномы [2–4]. Семейный рак из фолликулярных эпителиальных клеток щитовидной железы – рак у двух и более членов семьи первой степени родства при отсутствии других семейных синдромов [5]. В семьях с тремя – пятью родственниками, имеющими диагноз рака щитовидной железы, риск им заболеть составляет 96 % [6]. Семейный рак из фолликулярных эпителиальных клеток имеет аутосомно-доминантный тип наследования [5; 7], описывается как полигенное заболевание, связанное с множеством генов предрасположенности к низкой или умеренной пенетрантности и вариабельной экспрессией [4]. В литературе представлены полярные мнения об особенностях течения и тактики лечения семейной папиллярной карциномы. Ряд ученых утверждает, что семейная форма папиллярного рака, по сравнению со спорадической, развивается в молодом возрасте, чаще имеет мультифокальный рост, дву-

стороннее поражение щитовидной железы, большую частоту метастазирования в лимфатические узлы шеи и вероятность рецидива [2; 7–10]. В других работах при сравнительном анализе результатов лечения пациентов с семейными и спорадическими формами папиллярной карциномы обнаружены схожее течение, исход и сопоставимый прогноз, в том числе в семьях с тремя и более пораженными членами семьи [11–13]. В связи с этим актуальным является изучение клинических характеристик и исхода лечения семейного папиллярного рака щитовидной железы.

*Цель исследования* – изучить клинические характеристики и исход лечения семейной папиллярной микрокарциномы щитовидной железы в трех поколениях одной семьи.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В Воронежской областной клинической больнице № 1 (ВОКБ № 1) прооперированы трое пациентов из одной семьи первой степени родства по поводу семейной папиллярной микрокарциномы щитовидной железы, проживающих в одном поселке М. Воронежской области. Рак установлен у женщины, её сына и внучки, дочери сына. Других эндокринологических

и онкологических заболеваний у них не выявлено.

Пациентка 1, 1956 года рождения (50 лет), в ноябре 2006 г. поступила в ВОКБ № 1 с диагнозом многоузловой нетоксического зоба с жалобами на резкую деформацию шеи справа, чувство сдавления в области шеи. ТТГ – 1,45 мМЕ/л (0,3–4,0), Т<sub>4</sub>св. – 11,45 пмоль/л (10,3–24,5), Т<sub>3</sub>св. – 5,14 пмоль/л (4–8,6), Ат-ТПО – 61,5 МЕ/мл (0–30). На УЗИ объем щитовидной железы 22,5 см<sup>3</sup>, справа в верхней трети вдоль капсулы заднего контура гипоехогенное образование 6×7×10 мм, в средней трети образование пониженной эхогенности без четких границ 9×10×11 мм с кальцинатами до 2×3 мм, в нижней трети с переходом на перешеек повышенной эхогенности образование с «хало» 25×28×39 мм; в левой доле в средней трети повышенной эхогенности образование с «хало» 15×18×19 мм, вдоль сосудов шеи лимфатические узлы не изменены. Цитологическое заключение пункционной биопсии правой доли: из образования 25×28×39 мм – фолликулярная опухоль, из образования 9×10×11 мм – подозрение на папиллярный рак; левой доли: из образования 15×18×19 мм – подозрение на фолликулярную опухоль. Выполнена тиреоидэктомия. При исследовании послеоперационного материала: папиллярный рак правой доли (диаметром 1 см) с гиалинозом с кальцификацией, микрофолликулярно-трабекулярная аденома правой доли, микрофолликулярная аденома левой доли на фоне хронического аутоиммунного тиреоидита. Радиойодтерапия не проводилась. В послеоперационном периоде получает терапию тироксином в дозе 125 мкг с целевым уровнем ТТГ 0,5–1,0 мМЕ/л. В течение 18 лет наблюдения после операции метастазирования в лимфатические узлы и рецидива заболевания нет.

Пациент 2, 1974 года рождения (46 лет), в мае 2020 г. при лечении у кардиолога по поводу гипертонической болезни для исключения патологии щитовидной железы прошел обследование, в результате которого уже эндокринологом поставлен диагноз многоузловой нетоксического зоба, и больной направлен на операцию в ВОКБ № 1. ТТГ – 2,33 мМЕ/л (0,3–4,0), Т<sub>4</sub>св. – 10,78 пмоль/л (10,3–24,5), Т<sub>3</sub>св. – 6,26 пмоль/л (4–8,6), Ат-ТПО – 80,4 МЕ/мл (0–30), кальцитонин – 1,2 пг/мл. На УЗИ объем щитовидной железы 24,1 см<sup>3</sup>, в правой доле в верхней трети вдоль капсулы заднего контура пониженной эхогенности образование без четких границ 12×10×11 мм с несколькими кальцинатами до 5×3 мм, аваскулярное, TIRADS 5, справа в нижнем полюсе гипоехогенные образования 4 и 4,5 мм с периферическим типом кровотока TIRADS 3; в левой доле в средней трети – повышенной эхогенности образование с «хало» 13×15×10 мм, вертикально ориентированное образование с периферическим типом кровотока, TIRADS 4, в нижней трети вдоль капсулы заднего контура – гипоехогенное образование 5×3×6 мм с периферическим типом кровотока, TIRADS 3. Вдоль сосудов шеи лимфатические узлы не изменены. Цитологическое заключение пункционной биопсии: из образования правой доли 7×9×10 мм (TIRADS 5) – вероятно, папиллярный рак (Bethesda V), из образования левой доли 13×15×10 мм (TIRADS 4) – фолликулярная опухоль (Bethesda IV). Выполнена тиреоидэктомия. При исследовании послеоперационного материала: фолликулярная аденома левой доли, папиллярный рак правой доли (0,9 см в диаметре) с вторичными дегенеративными изменениями – фиброзом, гиалинозом опухолевого узла, ростом опухоли в пределах ткани щитовидной железы, без прорастания опухоли за пределы ткани

щитовидной железы. Лимфоваскулярная инвазия, опухолевые эмболы в просветах сосудов не констатированы. Хирургические линии иссечения без признаков опухолевого роста. Вне опухоли ткань с морфологической картиной микро- и макрофолликулярного коллоидного зоба, умеренно выраженного аутоиммунного тиреоидита. Радиойодтерапия не проводилась. В послеоперационном периоде получает терапию тироксином в дозе 150 мкг с целевым уровнем ТТГ 0,5–1,0 мМЕ/л. В течение 5 лет наблюдения после операции данных за метастазирование в лимфатические узлы и рецидива заболевания нет.

Пациентка 3, 2001 года рождения (19 лет), узнав в мае 2020 г., что у отца диагностирован рак щитовидной железы при полном отсутствии жалоб со стороны шеи, решила пройти обследование, в результате которого поставлен диагноз многоузлового нетоксического зоба, и через неделю после выписки отца была госпитализирована в ВОКБ № 1 для оперативного лечения. ТТГ – 1,42 мМЕ/л (0,3–4,0), Т<sub>4</sub>св. – 15,61 пмоль/л (10,3–24,5), Т<sub>3</sub>св. – 7,11 пмоль/л (4–8,6), Ат-ТПО – 42,4 МЕ/мл (0–30), кальцитонин – 2,3 пг/мл. На УЗИ щитовидной железы: объем 27,2 см<sup>3</sup>, в правой доле в верхнем полюсе – гипоехогенное образование 4,5 мм в диаметре, неправильной формы с нечетким контуром с гиперэхогенными включениями до 1 мм, кровоток периферический, TIRADS 5, вдоль заднего контура в средней трети многоузловое изоэхогенное образование с «хало», неоднородной структуры за счет участков разряжения, кровоток смешанный, TIRADS 3, в нижней трети левой доли – гипоехогенное образование с фестончатым контуром неправильной формы, неоднородной структуры 5×7×8 мм, кровоток смешанный, TIRADS 4. Вдоль сосудов шеи лимфатические узлы не изменены. Цитологи-

ческое заключение пункционной биопсии: из образования правой доли 4,5 мм (TIRADS 5) – подозрение на папиллярный рак (Bethesda VI), из образования левой доли 5×7×8 мм (TIRADS 4) – фолликулярная опухоль (Bethesda IV). Выполнена тиреоидэктомия. При исследовании послеоперационного материала: микрофолликулярная аденома левой доли, на фоне аутоиммунного тиреоидита папиллярная микрокарцинома с мультицентрическим ростом в правой доле (очаги опухоли от 0,1 до 0,7 см), с ростом в пределах ткани щитовидной железы, без прорастания в прилежащую клетчатку. Лимфоваскулярная инвазия, опухолевые эмболы в просветах сосудов не констатированы. Хирургические линии иссечения без признаков опухолевого роста. Радиойодтерапия не проводилась. В послеоперационном периоде получает терапию тироксином в дозе 150 мкг с целевым уровнем ТТГ 0,5–1,0 мМЕ/л. В течение 5 лет наблюдения после операции данных за метастазирование в лимфатические узлы и рецидива заболевания нет.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время ген семейного папиллярного рака щитовидной железы не установлен, поэтому клиницисты при его диагностике полагаются на семейный анамнез [1; 3]. В нашем исследовании папиллярный рак нашли у женщины, её сына и внучки. Учитывая, что рак выявлен у трех членов семьи первой степени родства, вероятность спорадических мутаций является крайне низкой [5; 6]. У первой пациентки обнаружили опухоль размером 1 см, у её сына – 0,9 см, у внучки – очаги от 0,1 до 0,7 см в диаметре. Во всех случаях рак локализовался в правой доле в сочетании с поражением левой доли фолликулярной аде-

номой, что может указывать на сходные генетические мутации в патогенезе семейного папиллярного рака щитовидной железы [4]. Жалобы на деформацию шеи предъявляла только первая пациентка. В последующих двух поколениях заболевание протекало бессимптомно. Метастазирование в лимфатические узлы шеи, двусторонняя локализация опухоли при семейной папиллярной карциноме [2; 7; 10], в том числе при опухолях до 1 см, отмечены в работе M. Sarezzone с соавт. [8], у наших пациентов не установлены. Считаем, что при размере опухоли до 1 см семейный папиллярный рак может иметь менее агрессивное течение. T.-Y. Sung с соавт. описывают, что у пациентов с семейной папиллярной карциномой до 1 см агрессивность в отношении мультифокальности, экстра-тиреоидной инвазии, метастазирования в центральные лимфатические узлы и вероятность рецидива меньше, чем у пациентов с опухолью более 1 см [14]. При увеличении размера опухоли на 1 мм, по мнению A. Rios с соавт., вероятность рецидива возрастает в 1,403 раза [13]. В нашем исследовании у внучки первой пациентки появился мультифокальный рост опухоли. Z. Li с соавт. приводят более высокую частоту мультифокальности при семейной форме, по сравнению со спорадической [2]. В третьем поколении рак диагностирован в 19 лет, что в 2,4 и 2,6 раза раньше, по сравнению со вторым и первым поколениями соответственно. На более молодой возраст при семейной папиллярной карциноме указывает M. Lakis с соавт. [10]. Учитывая наличие противоречивых сведений об агрессивности семейной папиллярной карциномы, по сравнению со спорадической, вопрос о необходимости агрессивной тактики его лечения остается открытым [4; 13]. Ряд исследователей проводят тиреоидэктомию с центральной

лимфодиссекцией и радиоiodтерапией [2; 4; 7; 9]. Другие ученые рекомендуют лечить пациентов с семейной формой в соответствии со стадией заболевания аналогично спорадической [11–13]. В нашем исследовании всем пациентам выполнена тиреоидэктомия, так как по данным обследования метастазы в лимфатические узлы центральной зоны не установлены. У первой пациентки срок безрецидивного наблюдения после операции составил 18 лет, у второго и третьей – 5 лет.

### Выводы

Наличие папиллярного рака щитовидной железы у пациентов первой линии родства, оперированных по этому поводу, увеличивает вероятность злокачественной опухоли щитовидной железы у потомков. При семейной форме папиллярной карциномы щитовидной железы считаем оправданным активный скрининг родственников, поскольку заболевание в новом поколении может развиваться в более молодом возрасте и с риском мультифокального поражения щитовидной железы даже при микрокарциномах.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Бабинская С.А., Калинин Н.Ю., Ильин А.А., Северская Н.В., Чеботарева И.В., Нижегородова К.С., Румянцев П.О., Тюльпачев А.Н. Клинический случай наследственной формы папиллярного рака щитовидной железы, ассоциированного с дефектом гена DICER1. Проблемы эндокринологии 2017; 63 (5): 320–324 / Babinskaya S.A., Kalinchenko N.Y., Ilyin A.A., Severskaya N.V., Chebotareva I.V., Nizhegorodova K.S., Rumyantsev P.O., Tiulpakov A.N. A clinical case of

hereditary papillary thyroid carcinoma associated with a germline DICER1 gene mutation. *Problems of Endocrinology* 2017; 63 (5): 320–324. DOI: 10.14341/probl2017635320-324 (in Russian).

2. Li Z., Zhang H., Yan Y., Li X., Jia M., Zhou H., Lu X. Clinical relevance and outcome of familial papillary thyroid cancer: a single institution study of 626 familial cases. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023; 14 (14): 1200855. DOI: 10.3389/fendo.2023.1200855.

3. Казубская Т.П., Козлова В.М., Кондратьева Т.Т., Павловская А.И., Марохон А.В., Баранова А.В., Иванова Н.И., Степанова А.А., Поляков А.В., Белев Н.Ф., Бржезовский В.Ж. Фолликулярно-клеточный (папиллярный и фолликулярный) рак щитовидной железы, генетическая обусловленность и молекулярные маркеры диагностики. *Архив патологии* 2014; 76 (5): 3–12 / Kazubskaja T.P., Kozlova V.M., Kondrat'eva T.T., Pavlovskaja A.I., Marahonov A.V., Baranova A.V., Ivanova N.I., Stepanova A.A., Poljakov A.V., Belev N.F., Brzhezovskij V.Zh. Follicular-cellular (papillary and follicular) thyroid cancer, genetic conditioning and molecular markers of diagnosis. *Russian Journal Archive of Pathology* 2014; 76 (5): 3–12 (in Russian).

4. Capezzone M., Robenshtok E., Cantara S., Castagna M.G. Familial non-medullary thyroid cancer: a critical review. *J Endocrinol Invest* 2021; 44 (5): 943–950. DOI: 10.1007/s40618-020-01435-x.

5. Sippel R.S., Caron N.R., Clark O.H. An Evidence-based Approach to Familial Nonmedullary Thyroid Cancer: Screening, Clinical Management, and Follow-up. *World J Surg* 2007; 31 (5): 924–33. DOI: 10.1007/s00268-006-0847-1.

6. Charkes N.D. On the prevalence of familial nonmedullary thyroid cancer in multiply affected kindreds. *Thyroid*. 2006; 16 (2): 181–6. DOI: 10.1089/thy.2006.16.181.

7. Rashid M.O., Haq N., Farooq S., Kiran Z., Siddique S., Pervez S., Islam N. Three siblings with familial non-medullary thyroid carcinoma: a case series. *J Med Case Rep*. 2016; 2 (10): 213. DOI: 10.1186/s13256-016-0995-3.

8. Capezzone M., Secchi C., Fralassi N., Cantara S., Brillì L., Ciuoli C., Pilli T., Maino F., Forte O.R., Pacini F. Should familial disease be considered as a negative prognostic factor in micropapillary thyroid carcinoma? *J Endocrinol Invest* 2019; 42 (10): 1205–1213. DOI: 10.1007/s40618-019-010390.

9. Alsanea O., Clark O.H. Familial thyroid cancer. *Curr Opin Oncol*. 2001; 13 (1): 44–51. DOI: 10.1097/00001622-200101000-00009.

10. Lakis M., Giannaku A., Nokel P.J., Wiseman D., Gara S.K., Pate D., Sater Z.A., Kushchayeva E.Y., Klubo-Gwiedzinska J., Nilubol N., Merino M.J., Magazine K.E. Do patients with familial nonmedullary thyroid cancer present with more aggressive disease? *Surgery*. 2019; 165 (1): 50–57. DOI: 10.1016/j.surg.2018.05.075.

11. Robenshtok E., Tzvetov G., Grozinsky-Glasberg S., Shraga-Shutzky I., Weinstein R., Lazar L., Serov S., Singer J., Hirsch D., Shimon I., Benbassat C. Clinical characteristics and outcome of familial nonmedullary thyroid cancer: a retrospective controlled study. *Thyroid*. 2011; 21 (1): 43–8. DOI: 10.1089/thy.2009.0406.

12. Lob K.C. Familial nonmedullary thyroid carcinoma: a meta-review of case series. *Thyroid*. 1997; 7 (1): 107–13. DOI: 10.1089/thy.1997.7.107.

13. Ríos A., Rodríguez M.A., Puñal J.A., Moreno P., Mercader E., Ferrero E., Ruiz-Pardo J., Morlan M.A., Martín J., Duran-Poveda M., Bravo J.M., Casanova D., Salvador Egea M.P., Torregrosa N.M., Exposito-Rodríguez A., Martínez-Fernández G., Carrión A.M., Vidal O., Herrera F., Ruiz-Merino G., Rodríguez J.M. Biological behavior of familial papillary thyroid

microcarcinoma: Spanish multicenter study. *Langenbecks Arch Surg.* 2022; 407 (8): 3631–3642. DOI: 10.1007/s00423-022-02704-4.

14. *Sung T.-Y., Lee Y., Jong H.Y., Chung K.-W., Hong S.J.* Surgical Management of Familial Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Single Institution Study of 94 Cases. *World J Surg.* 2015; 39 (8): 1930–5. DOI: 10.1007/s00268-015-3064-y.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов** равноценен.

Поступила: 02.07.2024

Одобрена: 03.08.2024

Принята к публикации: 06.08.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Цуркан, А.А. Папиллярная микрокарцинома в трех поколениях первой степени родства / А.А. Цуркан, А.В. Карпова, А.Ю. Цуркан // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 4. – С. 161–167. DOI: 10.17816/pmj414161-167

Please cite this article in English as: Tsurkan A.A., Karpova A.V., Tsurkan A.Yu. Papillary microcarcinoma in three generations of the first degree relatives. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 4, pp. 161-167. DOI: 10.17816/pmj414161-167

# БИОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

---

Научная статья

УДК 547.415.5

DOI: 10.17816/pmj414168-174

## ДОЗОЗАВИСИМОЕ ВЛИЯНИЕ КАДАВЕРИНА НА ПРОДУКЦИЮ ГИДРОКСИЛЬНЫХ РАДИКАЛОВ ЛЕЙКОЦИТАМИ ЧЕЛОВЕКА

*И.А. Морозов*

*Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,  
Российская Федерация*

## DOSE-DEPENDENT EFFECT OF CADAVERINE ON HYDROXYL RADICALS' PRODUCTION BY HUMAN PERIPHERAL BLOOD LEUKOCYTES

*I.A. Morozov*

*E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation*

---

**Цель.** Оценить изменение генерации гидроксильных радикалов лейкоцитами под влиянием кадаверина в концентрациях 1; 5 и 25 ммоль/л.

В настоящее время наблюдается активное изучение роли полиаминов, синтезируемых микроорганизмами в очаге воспаления. Эти соединения обладают способностью влиять на функциональную активность эукариотических клеток без участия специфических рецепторов. Среди полиаминов бактериального происхождения интерес представляет кадаверин, который относится к алифатическим диаминам. Учитывая функцию «скавенджера» свободных радикалов, которую проявляет кадаверин, представляет интерес изучение дозозависимого эффекта этого полиамина на генерацию радикалов лейкоцитами человека.

**Материалы и методы.** Пробы периферической венозной крови были получены от 40 практически здоровых доноров. Для оценки продукции гидроксильных радикалов проводили реакцию люминолзависимой хемилюминесценции с лейкоцитами крови, которые предварительно инкубировали с кадаверинном в концентрациях 1; 5 и 25 ммоль/л. Исследование проводили на люминометре Luminoskan Ascent® Thermo Labsystems (США) в течение 180 мин. Для статистического анализа использовали ин-

---

© Морозов И.А., 2024

тел. +7 999 574 82 28

e-mail: Lonny8@yandex.ru

[Морозов И.А. – аспирант кафедры микробиологии и вирусологии, ORCID: 0000-0003-4233-3711].

© Morozov I.A., 2024

tel. +7 999 574 82 28

e-mail: Lonny8@yandex.ru

[Morozov I.A. (\*contact person) – Postgraduate Student of the Department of Microbiology and Virology, ORCID: 0000-0003-4233-3711].

тегральный показатель хемилюминесценции за весь период измерения (RLU). Рассчитывали время достижения максимума световспышек в минутах, интенсивность максимального свечения, а также площадь под кривой гашения люминесценции.

**Результаты.** Установлено, что предварительная инкубация клеток с кадаверином существенно сокращает их время выхода на максимум генерации гидроксильных радикалов. Кроме этого кадаверин усиливает интенсивность реакции люминолзависимой хемилюминесценции лейкоцитов здоровых доноров, а наибольший стимулирующий эффект зарегистрирован для концентрации полиамина 5 ммоль/л ( $p = 0,009$  к пробам со спонтанной реакцией,  $p = 0,007$  и  $0,010$  к пробам с кадаверином 1 ммоль/л и 25 ммоль/л соответственно). Кадаверин увеличивает площадь под кривой реакции люминолзависимой хемилюминесценции, причем в концентрации 5 ммоль/л наиболее существенно –  $20,89 \pm 3,00$  против  $0,86 \pm 0,07$  усл. ед. при спонтанной реакции ( $p = 0,001$ ).

**Выводы.** Результаты исследования указывают на возможное влияние кадаверина на механизмы образования гидроксильных радикалов, а также активность фермента диаминооксидазы в лейкоцитах. Можно предположить, что совокупность этих эффектов способствует созданию благоприятной среды для микроорганизмов в очаге воспаления. Таким образом, микроорганизмы, продуцирующие кадаверин, модулирующий генерацию гидроксильного радикала лейкоцитами, адаптируются к среде обитания, создавая особый тип микроокружения, который, вероятно, влияет в малосимптомное течение воспалительного процесса.

**Ключевые слова.** Полиамины, кадаверин, лейкоциты, гидроксильные радикалы, хемилюминесценция, микроорганизмы.

**Objective.** To assess changes in the generation of hydroxyl radicals by leukocytes under the influence of cadaverine at concentrations of 1, 5 and 25 mmol/L.

**Materials and methods.** Peripheral venous blood samples were obtained from 40 apparently healthy donors. To assess the production of hydroxyl radicals, a luminol-dependent chemiluminescence reaction with blood leukocytes, which were pre-incubated with cadaverine at concentrations of 1, 5 and 25 mmol/L was carried out. The study was conducted on a Luminoskan Ascent® Thermo Labsystems (USA) luminometer for 180 minutes. For statistical analysis, the integral chemiluminescence indicator for the entire measurement period (RLU) was used. The time to reach the maximum of light flashes in minutes, the intensity of the utmost glow, and the area under the luminescence extinction curve were calculated.

**Results.** It was determined that pre-incubation of cells with cadaverine significantly reduces their time to reach the maximum generation of hydroxyl radicals. In addition, cadaverine enhances the intensity of the reaction of luminol-dependent chemiluminescence of leukocytes of healthy donors, and the greatest stimulating effect was recorded at a polyamine concentration of 5 mmol/L ( $p = 0,009$  to samples with a spontaneous reaction,  $p = 0,007$  and  $0,010$  to samples with cadaverine 1 mmol/L and 5 mmol/L respectively). Cadaverine increases the area under the reaction curve, it being the most significant at a concentration of 5 mmol/L –  $20.89 \pm 3.00$  c.u. versus  $0.86 \pm 0.07$  c.u. with a spontaneous reaction ( $p = 0,001$ ).

**Conclusions.** The results of the study indicate a possible effect of cadaverine on the mechanisms of hydroxyl radical formation, as well as the activity of the diamine oxidase enzyme in leukocytes. It can be supposed that the combination of these effects contributes to the development of the environment favorable for microorganisms at the focus of inflammation. Thus, microorganisms that produce cadaverine, which modulates the generation of hydroxyl radicals by leukocytes, adapt to their environment, creating a special type of microenvironment, which probably results in an asymptomatic course of the inflammatory process.

**Keywords.** Polyamines, cadaverine, leukocytes, hydroxyl radicals, chemiluminescence, microorganisms.

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время наблюдается интерес к роли полиаминов в межклеточных коммуникациях, особенно в контексте мик-

робных сообществ и развития воспаления [1], что обусловлено накоплением этих соединений в очаге воспаления, а также их уникальной способностью влиять на клеточные процессы эукариотических клеток без

участия специфических рецепторов [2; 3]. Известно, что такие полиамины, как кадаверин и путресцин, воздействуют на экспрессию генов, активируют сигнальные каскады и модулируют интерклеточные сигналы, что делает их значимыми объектами для исследований [4–6]. Считается, что основными точками приложения полиаминов являются проникновение внутрь клетки через вторично-активный транспорт, изменение белковых молекул, связь с молекулами ДНК и РНК [5; 7]. Привлекает внимание среди семейства полиаминов кадаверин, который по своей химической структуре относится к алифатическим диаминам [6]. Показано, что различные факторы, включая недостаток питательных веществ, воздействие антимикробных и других веществ, присутствующих в очаге воспаления в значительном количестве, активируют синтез кадаверина некоторыми микроорганизмами (*Escherichia coli*, *Salmonella Typhimurium*, *Vibrio cholerae* и др.) [8–10].

Как известно, образование активных форм кислорода лейкоцитами, таких как пероксид водорода, супероксидный анион-радикал, синглетный кислород, гидроксильный радикал и гипохлорид, является ключевым фактором в процессе деструкции поглощенных объектов [11; 12]. Нарушение этого процесса приводит к незавершенности фагоцитоза и способствует в целом неэффективности всего клеточного звена иммунного ответа [13]. Ранее при исследовании полиаминов было выявлено стимулирующее действие кадаверина на радикалпродуцирующую активность лейкоцитов [4; 14]. При этом фермент лейкоцитов диаминооксидаза выполняет антимедиаторные противовоспалительные функции путем инактивации гистамина и других диаминов, включая кадаверин и путресцин [19]. Это может создавать благоприятную среду для микроорганизмов, поскольку их структуры могут быть защищены избытком полиаминов, которые, в свою

очередь, стимулируют антимедиаторную активность диаминооксидазы [20; 21]. В результате этого наблюдается снижение активности воспаления [7; 22], что также подтверждается исследованиями *in vivo* [23; 24].

В настоящее время представляет интерес изучение дозозависимого эффекта этого полиамина.

*Цель исследования* – оценить изменение генерации гидроксильных радикалов лейкоцитами под влиянием кадаверина в концентрациях 1; 5 и 25 ммоль/л.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пробы периферической венозной крови были получены от 40 практически здоровых доноров. Для оценки продукции гидроксильных радикалов проводили реакцию люминолзависимой хемилюминесценции (ЛЗХЛ) с лейкоцитами крови [15], выделенными методом седиментации с 0,1%-ной метилцеллюлозой (США), с последующей инкубацией с кадаверином в концентрациях 1; 5 и 25 ммоль/л в течение 60 мин при 37 °С. При постановке реакции ЛЗХЛ использовали  $2 \cdot 10^{-4}$ М натриевой соли люминола (Sigma, США), предобработанные кадаверином клетки ( $25 \cdot 10^6$ /мл). Измерение проводили на люминометре Luminoskan Ascent® Thermo Labsystems (США) в течение 180 мин. Для статистического анализа использовали интегральный показатель хемилюминесценции за весь период измерения (RLU). Рассчитывали время достижения максимума световспышек в минутах, интенсивность максимального свечения, а также площадь под кривой гашения люминесценции.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета Statistica 7.0. Для проверки нормальности распределения применяли критерий Шапиро – Уилка. В случае распределения, приближенного к нор-

мальному, использовали  $t$ -критерий Стьюдента, в остальных случаях – критерий Манна – Уитни для оценки значимости различий. За пороговый уровень значимости принимали величину  $p < 0,05$ . Результаты представлены в виде среднего и его ошибки ( $M \pm m$ ).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что инкубация клеток с кадаверином существенно сокращает их время выхода на максимум генерации гидроксильных радикалов (рис. 1), которое составило  $19,3 \pm 0,8$  мин при концентрации кадаверина 1 ммоль/л ( $p = 0,009$  к пробам со спонтанной реакцией);  $32,3 \pm 4,8$  и  $19,0 \pm 0,8$  мин при 5 и 25 ммоль/л соответственно ( $p = 0,09$  и  $0,02$  к пробам со спонтанной реакцией).

Максимальный интегральный показатель хемилюминесценции за весь период измерения при концентрации кадаверина 1 ммоль/л составил  $0,081 \pm 0,004$  RLU, при 5 ммоль/л –  $0,130 \pm 0,013$  RLU, при 25 ммоль/л –  $0,083 \pm 0,022$  RLU ( $p = 0,008$ ;  $0,009$  и  $0,004$  к пробам со спонтанной реакцией). Как видно из рис. 2, кадаверин статистически значимо усиливает интенсивность реакции ЛЗХЛ лейкоцитов здоровых доноров, при этом наибольший стимулирующий эффект зарегистрирован для концентрации полиамина 5 ммоль/л ( $p = 0,009$  к пробам со спонтанной реакцией,  $p = 0,007$  и  $0,010$  к пробам с кадаверином 1 и 25 ммоль/л соответственно).

Аналогичный эффект выявлен и при расчете площади под кривой реакции ЛЗХЛ (рис. 3). Кадаверин увеличивает этот показатель, причем в концентрации 5 ммоль/л наиболее существенно –  $20,89 \pm 3,00$  против  $0,86 \pm 0,07$  усл. ед. при спонтанной реакции ( $p = 0,001$ ).

Известно, что синтез бактериями полиаминов в очаге воспаления повышается. При этом постепенное накопление кадаверина, вероятно, оказывает стимулирующее влияние

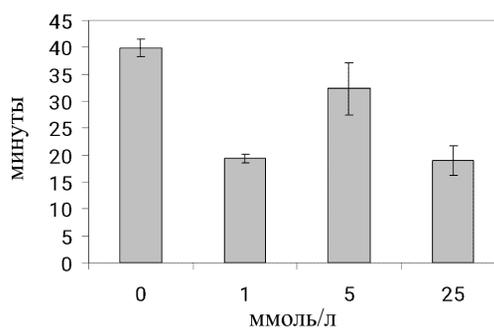


Рис. 1. Время выхода реакции ЛЗХЛ на максимум при инкубации клеток с кадаверином, мин

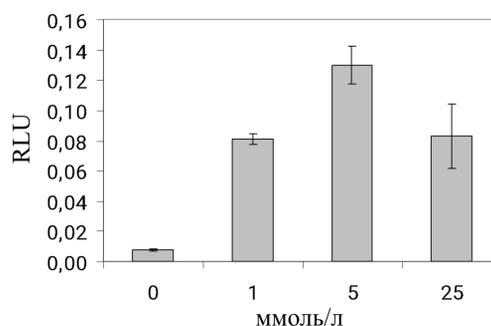


Рис. 2. Максимальная интенсивность реакции ЛЗХЛ при инкубации лейкоцитов с кадаверином, RLU

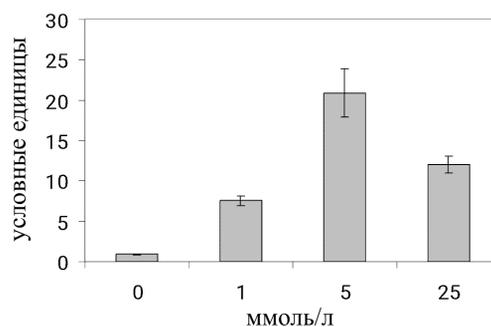


Рис. 3. Площадь под кривой реакции ЛЗХЛ при инкубации лейкоцитов с кадаверином, усл. ед.

на генерацию радикалов лейкоцитами, что проявляется увеличением скорости их продукции, об этом говорит ускорение времени выхода на пик, а также накопление активных форм, о чем свидетельствует увеличение площади под кривой. Однако при даль-

нейшем увеличении концентрации полиаминов кадаверин играет роль «скавенджера» радикалов, снижая их содержание, что выражается в уменьшении площади под кривой в реакции ЛЗХЛ.

Отмеченное в настоящем исследовании увеличение продукции радикалов, индуцированное предварительной обработкой кадаверинном нейтрофилов и моноцитов, указывает на возможное влияние этого соединения на механизмы образования гидроксильных радикалов, а также активность диаминоксидазы в лейкоцитах [16]. Этот фермент катализирует превращение диаминов в аминокальдегид, что сопровождается высвобождением перекиси водорода с последующим взаимодействием с люминолом, присутствующим в реакционной смеси [13]. Стоит отметить, что активность диаминоксидазы возрастает практически мгновенно после инициации фагоцитарной активности [17; 18].

### ВЫВОДЫ

1. Предварительная инкубация лейкоцитов с кадаверином увеличивает продукцию ими гидроксильных радикалов.

2. Показана зависимость продукции гидроксильных радикалов лейкоцитами от концентрации кадаверина. При этом более выраженное влияние оказывает средняя концентрация кадаверина.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Годовалов А.П., Карпунина Т.И., Гушчин М.О. Особенности межмикробных отношений в микробиоте влагалища инфертильных женщин. Медицинский академический журнал 2017; 17 (4): 53–54 / *Godovalov A.P., Karpunina T.I., Gushchin M.O.* Features of inter-microbial relations in the

infertile women's vagina microbiota. *Medical academic journal* 2017; 17 (4): 53–54 (in Russian).

2. Lobinai Z., Keremi B., Szoko E., Tabi T., Szabo C., Tulassay Z., Levine M. Bacterial lysine decarboxylase influences human dental biofilm lysine content, biofilm accumulation, and subclinical gingival inflammation. *J. Periodontol.* 2012; 83 (8): 1048–1056. DOI: 10.1902/jop.2011.110474

3. Fujisawa S., Kadoma Y. Kinetic evaluation of polyamines as radical scavengers. *Anticancer Res.* 2005; 25 (2): 965–969.

4. Годовалов А.П., Карпунина Т.И., Нестерова Л.Ю., Морозов И.А. Полиамины как рецептор-независимые факторы агрессии условно-патогенных микроорганизмов. Иммунопатология, аллергология, инфектология 2019; 3: 91–94 / *Godovalov A.P., Karpunina T.I., Nesterova L.Yu., Morozov I.A.* Polyamines as receptor-independent factors of aggression of opportunistic microorganisms. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya* 2019; 3: 91–94 (in Russian).

5. Нестерова Л.Ю., Негорелова Е.В., Ткаченко А.Г. Биогенные полиамины как модуляторы активности Quorum sensing системы и биопленкообразования *Vibrio harveyi*. Вестник Пермского университета. Серия: Биология 2019; 3: 300–308 / *Nesterova L.Yu., Negorelova E.V., Tkachenko A.G.* Biogenic polyamines as modulators of the activity of the Quorum sensing system and biofilm formation of *Vibrio harveyi*. *Bulletin of Perm University. Biology Series* 2019; 3: 300–308 (in Russian).

6. Igarashi K., Kasbiwagi K. Characterization of genes for polyamine modulon. *Methods Mol. Biol.* 2011; 720: 51–65. DOI: 10.1007/978-1-61779-034-8\_3

7. Equi A.M., Brown A.M., Cooper A., Her S.K., Watson A.B., Robins D.J. Oxidation of putrescine and cadaverine derivatives by diamine oxidases. *Tetrahedron* 1991; 47 (3): 507–518.

8. *Ткаченко А.Г.* Стрессорные ответы бактериальных клеток как механизм развития толерантности к антибиотикам. Прикладная биохимия и микробиология 2018; 54 (2): 110–133 / *Tkachenko A.G.* Stress responses of bacterial cells as a mechanism for the development of tolerance to antibiotics. *Applied Biochemistry and Microbiology* 2018; 54 (2): 110–133 (in Russian).
9. *Bigger J.W.* Treatment of staphylococcal infections with penicillin by intermittent sterilization. *Lancet* 1944; 244 (6320): 497–500.
10. *Sbab P., Swiatlo E.* A multifaceted role for polyamines in bacterial pathogens. *Mol. Microbiol.* 2008; 68 (1): 4–16. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2008.06126.x
11. *Flannagan R.S., Jaumouillé V., Grinstein S.* The cell biology of phagocytosis. *Annu. Rev. Pathol.* 2012; 7: 61–98. DOI: 10.1146/annurev-pathol-011811-132445
12. *Janeway C.A. Jr., Medzhitov R.* Innate immune recognition. *Annu. Rev. Immunol.* 2002; 20: 197–216.
13. *Teng T.-S., Ji A., Ji X.-Y., Li Y.-Z.* Neutrophils, and immunity: from bactericidal action to being conquered. *J. Immunol. Res.* 2017; 2017: 9671604. DOI: 10.1155/2017/9671604
14. *Морозов И.А., Карпунина Т.И., Годовалов А.П.* Кадаверин как регулятор активности про- и эукариотических клеток Аллергология и иммунология 2018; 19 (3): 149–150 / *Morozov I.A., Karpunina T.I., Godovalov A.P.* Cadaverine as a regulator of the activity of pro and eukaryotic cells. *Allergology and Immunology* 2018; 19: 149–150 (in Russian).
15. *Tabor C.W., Tabor H.* Polyamines in microorganisms. *Microbiol. Rev.* 1985; 49 (1): 81–99.
16. *Mei Y., Ran L., Ying X., Yuan Z., Xin S.* A sequential injection analysis/chemiluminescent plant tissue-based biosensor system for the determination of diamine. *Biosens Bioelectron.* 2007; 22 (6): 871–876. DOI: 10.1016/j.bios.2006.03.003
17. *Houen G., Högdall E.V., Barkholt V., Nørskov L.* Lactoferrin: similarity to diamine oxidase and purification by aminohexyl affinity chromatography. *Eur. J. Biochem.* 1996; 241 (1): 303–308.
18. *Sbilov J.I., Orlova E.G.* Role of adrenergic mechanisms in regulation of phagocytic cell functions in acute stress response. *Immunology Letters.* 2003; 86: 229–233. DOI: 10.1016/s0165-2478(03)00027-0
19. *Hesterberg R.S., Cleveland J.L., Epling-Burnette P.K.* Role of polyamines in immune cell functions. *Med. Sci. (Basel).* 2018; 6 (1): 22. DOI: 10.3390/medsci6010022
20. *Бухарин О.В.* Адаптивные стратегии взаимодействия возбудителя и хозяина при инфекции. Вестник Российской академии наук 2018; 88 (7): 637–643 / *Bukharin O.V.* Adaptive strategies for the interaction of the pathogen and the host during infection. *Bulletin of the Russian Academy of Sciences* 2018; 88 (7): 637–643 (in Russian).
21. *Fisher R.A., Gollan B., Helaine S.* Persistent bacterial infections and persister cells. *Nat. Rev. Microbiol.* 2017; 15 (8): 453–464. DOI: 10.1038/nrmicro.2017.42
22. *Uribe-Querol E., Rosales C.* Control of phagocytosis by microbial pathogens. *Front. Immunol.* 2017; 8: 1368. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01368
23. *Годовалов А.П., Даниелян Т.Ю., Карпунина Т.И., Вавилов Н.В.* Опыт изучения микрофлоры и белков эякулята при разной эхоскопической картине предстательной железы. Инфекция и иммунитет 2019; 9 (2): 347–353 / *Godovalov A.P., Danielyan T.Yu., Karpunina T.I., Vavilov N.V.* Experience in studying the microflora and proteins of ejaculate with different echoscopic picture of the prostate gland. *Russian Journal of Infection and Immunity* 2019; 9 (2): 347–353 (in Russian).
24. *Осипович О.А., Годовалов А.П.* К вопросу о роли воспалительных заболеваний в развитии бесплодия у женщин. Медицинский альманах 2016; 5 (45): 85–87 / *Osipovich O.A., Godovalov A.P.* On the question of the role of inflammatory diseases in the development of infertility in women. *Medical Almanac* 2016; 5 (45): 85–87

*vich O.A., Godovalov A.P.* To the matter of role of inflammatory diseases in development of women's sterility. *Medical almanac* 2016; 5 (45): 85–87 (in Russian).

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.  
**Вклад автора** 100 %.

Поступила: 08.04.2024

Одобрена: 27.05.2024

Принята к публикации: 21.06.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Морозов, И.А. Дозозависимое влияние кадаверина на продукцию гидроксильных радикалов лейкоцитами человека / И.А. Морозов // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 4. – С. 168–174. DOI: 10.17816/pmj414168-174

Please cite this article in English as: Morozov I.A. Dose-dependent effect of cadaverine on hydroxyl radicals' production by human peripheral blood leukocytes. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 4, pp. 168-174. DOI: 10.17816/pmj414168-174

Научно-практическое издание

# ПЕРМСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

2024. Т. ХLI. № 4

Редактор и корректор М. Н. Афанасьева

---

Выход в свет 23.08.2024. Формат 84×108/16.  
Усл. печ. л. 18,38. Тираж 50 экз. Заказ № 115.  
Свободная цена.

---

Отпечатано в типографии ИП Серегина О.Н.  
Адрес: 614107, г. Пермь, ул. Металлистов, д. 21, кв. 174.