



**ПЕРМСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ**
УНИВЕРСИТЕТ АКАДЕМИКА ВАГНЕРА

1916



**ПЕРМСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ**

**5' 2024
ТОМ 41**

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ

Пермский медицинский журнал

ISSN 0136-1449

ТОМ 41

5'2024

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 РАМН 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, BAK, 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>

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. Балыкова, 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)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор –

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

Perm Medical Journal

ISSN 0136-1449

VOLUME 41

5'2024

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. Chereshev, 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. Zholudov, 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

Ю.Ю. Первов, В.С. Бочаров, А.Р. Ким, Г.В. Рева
ВЛИЯНИЕ МАТЕРИАЛОВ ОРТОПЕДИЧЕСКИХ
КОНСТРУКЦИЙ НА СОСТОЯНИЕ ЛОКАЛЬНОГО
ГОМЕОСТАЗА СЛИЗИСТОЙ РТА

П.Г. Свист, Н.В. Торчинский, С.Н. Авдеев, Н.И. Брико
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ
У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ
И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ
ЛЕГКИХ В ПЕРИОД ДО И ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ
ИНФЕКЦИИ COVID-19

В.А. Самарцев, А.А. Паршаков,
М.П. Кузнецова, А.А. Муханов
ПЕРФОРАТИВНЫЕ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫЕ ЯЗВЫ:
ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ
И ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ

М.А. Грахова, И.А. Трошина, Т.И. Голубева,
А.М. Павлова, А.П. Плужникова
ВЛИЯНИЕ КИШЕЧНОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ
И ЭНДОТОКСИНЕМИИ НА ТЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ
АСТМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Ю.Н. Беляева, Е.С. Терехина, М.А. Полиданов,
Д.Р. Якутова, Х.А. Адзиева, Р.М. Гапизова, О.В. Кусакина,
Н.Р. Магомедова, К.А. Волков, А.М. Пономарь,
Н.А. Лужнов, Н.Г. Скворцов
СРЕДИЗЕМНОМОРСКАЯ ДИЕТА КАК ЭЛЕМЕНТ
ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ

М.С. Степанов
ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА НА МЕТАБОЛИЗМ
ОСНОВНЫХ КАРДИОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Э.А. Кчибеков, В.А. Зурнадзьянц, Р.А. Джабраилов,
Н.Г. Гасанов, А.В. Зурнадзьянц, М.И. Шихрагимов
СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ СЛОЖНЫХ
ФОРМ ЭПИТЕЛИАЛЬНОГО КОПЧИКОВОГО ХОДА

А.В. Севбитов, А.Е. Дорофеев, А.С. Утюж, В.В. Киреев,
К.Е. Захарова, Е.С. Емелина, М.М. Сурхаев
ВЛИЯНИЕ АДГЕЗИВНЫХ КРЕМОВ НА ПЕРИОД
АДАПТАЦИИ К СЪЕМНЫМ ЗУБНЫМ ПРОТЕЗАМ

ORIGINAL STUDIES

5 Yu.Yu. Pervov, V.S. Bocharov, A.R. Kim, G.V. Reva
INFLUENCE OF DENTAL PROSTHESES MATERIALS
ON THE CONDITION OF ORAL MUCOSA LOCAL
HOMEOSTASIS

19 P.G. Svist, N.V. Torchinsky, S.N. Avdeev, N.I. Briko
COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE QUALITY OF LIFE
IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA AND CHRONIC
OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE BEFORE AND
AFTER COVID-19

27 V.A. Samartsev, A.A. Parsbakov,
M.P. Kuznetsova, A.A. Mukanov
PERFORATED GASTRODUODENAL ULCERS:
PERIOPERATIVE PROGNOSIS AND PREVENTION
OF COMPLICATIONS

35 M.A. Grakbova, I.A. Troshina, T.I. Golubeva,
A.M. Pavlova, A.P. Pluzhnikova
INFLUENCE OF INTESTINAL PERMEABILITY AND
ENDOTOXINEMIA ON THE COURSE OF ASTHMA
IN OBESE PATIENTS

LITERATURE REVIEW

45 Yu.N. Belyaeva, E.S. Terekhina, M.A. Polidanov,
D.R. Yakupova, H.A. Adzieva, R.M. Gapizova, O.V. Kusakina,
N.R. Magomedova, K.A. Volkov, A.M. Ponomar,
N.A. Luzhnov, N.G. Skvortsov
MEDITERRANEAN DIET AS AN ELEMENT
OF TREATMENT AND PREVENTION OF
CARDIOVASCULAR DISEASES

54 M.S. Stepanov
INFLUENCE OF INTESTINAL MICROBIOTA
ON THE METABOLISM OF MAIN CARDIOTROPIC DRUGS

66 E.A. Kchibekov, V.A. Zurnadzhyants, R.A. Dzhabrailov,
K.G. Gasanov, A.V. Zurnadzhyants, M.I. Shikbragimov
MODERN METHODS OF TREATMENT OF COMPLICATED
FORMS OF PILONIDAL CYST

75 A.V. Sevbitov, A.E. Dorofeev, A.S. Utyuzh, V.V. Kireev,
K.E. Zakharova, E.S. Emelina, M.M. Surkbaev
THE INFLUENCE OF ADHESIVE CREAMS ON THE PERIOD
OF ADAPTATION TO REMOVABLE DENTURES

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

*Р.И. Идрисов, И.В. Симакова, С.В. Капралов,
М.А. Полиданов, В.Н. Стрижевская, С.И. Кривошеев,
М.А. Симакова, А.Б. Бучарская, К.А. Волков,
В.Д. Пацутина, Л.В. Егорова, Л.И. Высоцкий, А.М. Абрамов*
ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЭНТЕРАЛЬНОГО
ЗОНДОВОГО ПИТАНИЯ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ
ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Д.Н. Бегун, В.В. Булычев, Е.В. Булычева, Е.Л. Боршчбук
НАВИГАЦИОННАЯ ГРАМОТНОСТЬ МЕДИЦИНСКИХ
РАБОТНИКОВ ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(НА ПРИМЕРЕ ЗАВЕДУЮЩИХ ФЕЛЬДШЕРСКО-
АКУШЕРСКИМИ ПУНКТАМИ ОРЕНБУРГСКОЙ ОБЛАСТИ)

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

А.М. Шаров, О.В. Оreshaka, А.В. Ганисик, Е.А. Дементьева
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕЧЕНИЯ
ДИСФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ
ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНЫХ СУСТАВОВ,
ОБУСЛОВЛЕННОГО ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ОККЛЮЗИЕЙ

*М.Ю. Коберник, В.Д. Елькин,
З.А. Красильникова, Е.В. Плотникова*
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛИМФОЦИТОМЫ КОЖИ
У МОЛОДОЙ ЖЕНЩИНЫ

*С.И. Рапекта, Н.Б. Асташина,
О.С. Турсукова, В.Е. Кибанова*
РЕТРО- И ПРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ КОМПЛЕКСНОГО
ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ПОЛИОССАЛЬНОЙ ФОРМОЙ
ОСТЕОКЛАСТОМЫ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ:
КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

БИОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

И.П. Рудакова, В.В. Новикова, О.В. Бобровская, В.Л. Гейн
ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ
И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ НОВОЙ
СЕРЕБРЯНОЙ СОЛИ ПИРАЗОЛ-3-КАРБОКСАМИДА

*С.А. Заморина, Я.Н. Тройнич, Н.П. Логинова,
Н.В. Чемурзиева, М.С. Бочкова, В.П. Тимганова,
В.В. Власова, М.Б. Раев*
ВЛИЯНИЕ ГЛИКОДЕЛИНА НА ФОРМИРОВАНИЕ
ИММУННОГО ОТВЕТА НА УРОВНЕ Т-ХЕЛПЕРОВ И
Т-РЕГУЛЯТОРНЫХ КЛЕТОК В ЭКСПЕРИМЕНТЕ *IN VIVO*

ЮБИЛЕИ

*А. С. Благоднарова, Ю.А. Уточкин,
А.С. Чеснокова, Е.В. Старкова*
ВАЛЕРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ ЧЕРЕШНЕВ – ОРГАНИЗАТОР
ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ НА ЗАПАДНОМ УРАЛЕ

METHODS OF DIAGNOSTICS AND TECHNOLOGIES

88 *R.I. Idrisov, I.V. Simakova, S.V. Kapralov,
M.A. Polidanov, V.N. Strizhevskaya, S.I. Krivosheev,
M.A. Simakova, A.B. Bucharskaya, K.A. Volkov,
V.D. Pasbutina, L.V. Egorova, L.I. Vysotsky, A.M. Abramov*
POSSIBILITY OF ENTERAL TUBE FEEDING
IN SEVERE SURGICAL PATHOLOGY

PREVENTIVE AND SOCIAL MEDICINE

103 *D.N. Begun, V.V. Bulychyev, E.V. Bulychyeva, E.L. Borshtchuk*
NAVIGATION LITERACY OF PRIMARY HEALTH CARE
PERSONNEL (USING THE EXAMPLE OF THE HEADS
OF MEDICAL AND OBSTETRIC CENTERS IN ORENBURG
REGION)

CLINICAL CASE

115 *A.M. Sharov, O.V. Oreshaka, A.V. Ganisik, E.A. Dementyeva*
A CLINICAL CASE OF TREATMENT OF TEMPOROMAN-
DIBULAR JOINTS DISEASE CAUSED BY OCCLUSIVE
DISORDERS

124 *M.Yu. Kobernik, V.D. Elkin,
Z.A. Krasilnikova, E.V. Plotnikova*
A CLINICAL CASE OF SKIN LYMPHOCYTOMA
IN A YOUNG WOMAN

129 *S.I. Rapakta, N.B. Astashina,
O.S. Tursukova, V.E. Kibanova*
RETRO AND PROSPECTIVE ANALYSIS OF COMPLEX
TREATMENT OF A PATIENT WITH A POLYOSTOTIC FORM
OF OSTEOSTOMA OF THE MAXILLOFACIAL REGION:
CLINICAL OBSERVATION

BIOLOGY AND EXPERIMENTAL MEDICINE

138 *I.P. Rudakova, V.V. Novikova, O.V. Bobrovskaya, V.L. Gein*
STUDY OF ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY AND
ACUTE TOXICITY INDICATORS OF NEW SILVER SALT
OF PYRAZOLE-3-CARBOXAMIDE

147 *S.A. Zamorina, Ya.N. Troynich, N.P. Loginova,
N.V. Chmurzieva, M.S. Bochkova, V.P. Timganova,
V.V. Vlasova, M.B. Rayev*
INFLUENCE OF GLYCODELIN ON THE FORMATION
OF IMMUNE RESPONSE AT THE LEVEL OF T-HELPERS
AND T-REGULATORY CELLS IN AN *IN VIVO* EXPERIMENT

ANNIVERSARY

160 *A.S. Blagonravova, Yu.A. Utochkin,
A.S. Chesnokova, E.V. Starkova*
VALERY ALEKSANDROVICH CHERESHNEV – ORGANIZER
OF THE IMMUNOLOGICAL SERVICE IN THE WESTERN URALS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.31

DOI: 10.17816/pmj4155-18

ВЛИЯНИЕ МАТЕРИАЛОВ ОРТОПЕДИЧЕСКИХ КОНСТРУКЦИЙ НА СОСТОЯНИЕ ЛОКАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА СЛИЗИСТОЙ РТА

Ю.Ю. Первов¹, В.С. Бочаров^{1*}, А.Р. Ким¹, Г.В. Рева²

¹Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток,

²Дальневосточный федеральный университет, г. Владивосток, Российская Федерация

INFLUENCE OF DENTAL PROSTHESES MATERIALS ON THE CONDITION OF ORAL MUCOSA LOCAL HOMEOSTASIS

Yu.Yu. Pervov¹, V.S. Bocharov^{1*}, A.R. Kim¹, G.V. Reva²

¹Pacific State Medical University, Vladivostok,

²Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation

Цель. Изучить влияние различных материалов съемных протезов на состояние слизистой оболочки рта и пародонта зубов посредством исследования локального иммунного гомеостаза.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 154 пациента в возрасте от 40 до 85 лет, для лечения которых использовались протезы на основе акриловых, полиуретановых пластмасс и термопластов. В качестве материала исследования представлены данные иммуногистохимического анализа биоптатов десневого ложа 154 пациентов, пользовавшихся в течение 6 месяцев съемными протезами с базами на основе акрилов, термопластов и полиуретана. С помощью статистического метода сопряженных многопольных таблиц показатели локального иммунитета сопоставлены с обнаруженными клиническими проявлениями влияния материала протеза – хроническим пародонтитом и гингивитом.

© Первов Ю.Ю., Бочаров В.С., Ким А.Р., Рева Г.В., 2024

тел. +7 904 629 76 20

e-mail: vskadar@mail.ru

[Первов Ю.Ю. – директор Института стоматологии, доктор медицинских наук, доцент, ORCID: 0000-0001-8505-7062; Бочаров В.С. (*контактное лицо) – ассистент Института стоматологии, ORCID: 0009-0004-2063-7428; Ким А.Р. – ассистент Института стоматологии, ORCID: 0009-0006-2911-9883; Рева Г.В. – профессор департамента фундаментальной медицины, доктор медицинских наук, профессор, ORCID: 0009-0006-2911-9882].

© Pervov Yu.Yu., Bocharov V.S., Kim A.R., Reva G.V., 2024

tel. +7 904 629 76 20

e-mail: vskadar@mail.ru

[Pervov Yu.Yu. – DSc (Medicine), Associate Professor, Head of the Institute of Dentistry, ORCID: 0000-0001-8505-7062; Bocharov V.S. (*contact person) – Assistant of the Institute of Dentistry, ORCID: 0009-0004-2063-7428; Kim A.R. – Assistant of the Institute of Dentistry, ORCID: 0009-0006-2911-9883; Reva G.V. – DSc (Medicine), Professor, Professor of the Department of Fundamental Medicine, ORCID: 0009-0006-2911-9882].

Результаты. Определены показатели фенотипических маркеров CD4+/CD8+, CD11/CD303, CD68, CD204, CD163, Ki-67 в десневых биоптатах протезного ложа пациентов, использующих съемные протезы с базисами из акрила, полиуретана и термопласта через 6 месяцев с момента окончания протезирования. По результатам анализа статистической значимости различий доказано влияние материала базиса протеза на показатели клеточного локального иммунитета, которое соответствует сдвигу гомеостаза в сторону провоспалительного фенотипа, и подавление противовоспалительного фактора в циркулирующих моноцитах.

Выводы. В исследовании показано, что пользование съемными протезами ведет к изменению локального клеточного иммунитета слизистой рта: данные параметры при пользовании протезами на основе термопластов, акриловых и полиуретановых пластмасс имеют существенные различия. Изменения показателей локального гомеостаза слизистой рта напрямую коррелируют с клиническими проявлениями в области протезного ложа и тканей пародонта. Изменения морфологических и клинических параметров слизистой рта при пользовании протезами на основе полиуретана минимальны по отношению к параметрам контрольной группы.

Ключевые слова. Материал съемных протезов, клеточный иммунитет, иммунный гомеостаз, слизистая оболочка рта, биоптаты протезного ложа, фенотипические маркеры.

Objective. To study the influence of base materials used in the manufacture of removable dentures on the immune homeostasis of the oral mucosa, and, as a consequence, on the clinical condition of the oral mucosa and periodontium of supporting teeth. To create fundamental principles for the development of a pathogenetically substantiated choice of basic dental materials of various chemical natures for removable prosthetics based on the analysis of the parameters of immune homeostasis of the oral mucosa.

Materials and methods. 154 patients aged 40 to 85 using dentures based on acrylic, polyurethane plastics and thermoplastics for 6 months, participated in the study. Indicators of immune homeostasis and the identified clinical manifestations of the influence of the prosthesis material such as chronic periodontitis and gingivitis were compared using the statistical method of conjugate multifield tables.

Results. The indicators CD4+/CD8+, CD11/CD303, CD68, CD204, CD163, Ki-67 phenotypic markers were determined in gingival biopsies of the prosthetic bed of patients using dentures based on acrylic, polyurethane and thermoplastic for 6 months. Analysis of the statistical significance of differences proved the influence of the prosthesis material on indicators of cellular immune homeostasis, with a shift of homeostasis towards the pro-inflammatory phenotype, and the suppression of the anti-inflammatory factor in circulating monocytes.

Conclusions. The study shows that, although each type of removable dentures has its own advantages and disadvantages, the response of the cellular immunity of the oral mucosa to polyurethane dentures is less than to acrylic and thermoplastic ones in relation to the control group. The use of polyurethane prostheses is reasonable as temporary ones during the healing stage of surgical interventions in the oral cavity, in particular tooth extraction and implantation. This type of prosthesis can be recommended as a permanent one for patients with a severe allergic reaction, especially to polymer compounds and dyes.

Keywords. Denture material, cellular immunity, immune homeostasis, oral mucosa, denture biopsies, phenotypic markers.

ВВЕДЕНИЕ

Частичное отсутствие зубов (частичная вторичная адентия) является одним из самых распространенных заболеваний: по результатам различных исследований, им страдают от 44 до 100 % населения Российской Федерации в возрасте свыше 40 лет в зависимости от возраста и региона. Отсутствие зубов не толь-

ко влияет на жевательную и речевую функции, но также вызывает изменения в лицевом скелете и может привести к психологическим изменениям, нарушению социальной адаптации, изменению питания и даже способствовать развитию различных заболеваний из-за изменений в составе ротовой жидкости.

Обследование населения выявило высокий уровень потребности в стоматологиче-

ской ортопедической помощи – 69,9 %; уже в возрасте 20–29 лет этот показатель составляет 55,6 %, а в возрасте 60–69 лет – 86,1 %, в возрасте 70 лет и старше – 72,8 % [1].

По результатам анализа изменений практики стоматологического ортопедического лечения в регионах России за 10-летний период выявлено, что доля пациентов с частичными съёмными протезами увеличилась, по сравнению с 2008 г., с 60 % (с бюгельными – 67 %) до 64 % (с бюгельными – 74 %), тогда как доля полных съёмных протезов уменьшилась за этот период на 6 %. В настоящее время с возрастанием числа пожилых людей отмечается и рост пациентов с частичной потерей зубов, что увеличивает потребность в лечении.

Съёмные протезы, помимо плюсов, имеют ряд минусов. Более 24 % пользователей частичных съёмных протезов жалуются на неудовлетворительную фиксацию, 18 % сталкиваются с эстетическими проблемами, более 18 % вынуждены приспосабливаться к некачественным протезам, а 8 % сталкиваются с переломами опорных зубов¹.

Воздействие материалов протезных конструкций на иммунную систему индуцирует защитные иммунные реакции против патогенов и во многих случаях способствует патогенезу и прогрессированию заболеваний слизистой оболочки полости рта (СОПР). Возникающее вследствие этого нарушение гомеостаза тканей СОПР вызывает пародонтит, одно из наиболее распространенных воспалительных заболеваний.

Изучению механизмов нарушения гомеостаза моноцитов и макрофагов как основных клеточных компонентов иммунитета

при гингивите и пародонтите посвящено большое количество исследований [2]. Недостаточность информации о воздействии различных базисных материалов с разной химической природой, применяемых в стоматологических протезах, на местный иммунитет слизистой оболочки рта в разные периоды после протезирования подчеркивает важность изучения этого вопроса и необходимость разработки рекомендаций для протезирования съёмными протезами на основе полученных данных [3].

Исследовано влияние различных материалов, используемых для изготовления съёмных протезов (акрилаты, полиуретаны, термопласты), на состояние слизистой оболочки рта и пародонта зубов, а также на локальный иммунный гомеостаз. *Цель исследования* – создание основы для патогенетически обоснованного выбора базисных стоматологических материалов различной химической природы при съёмном протезировании с помощью анализа показателей локального иммунного гомеостаза слизистой оболочки рта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании участвовали 154 человека. Они были разделены на три опытные группы в зависимости от материала протеза: акрил, полиуретан, термопласт. По возрасту участники были разделены на группы согласно классификации периодизации Г. Крайга: средняя взрослость – 40–59 лет, поздняя взрослость – 60 лет. Также была выбрана контрольная группа, где не требовалось протезирование съёмным протезом.

Оценка необходимого объёма выборки, обеспечивающей подтверждение статистической значимости межгруппового различия результатов влияния материала протеза на показатели гомеостаза на уровне значимо-

¹ Рутин И.А. Анализ изменений практики стоматологического ортопедического лечения и его результатов в регионах России за 10-летний период: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2022; 22 / Rutina I.A. Analysis of changes in the practice of dental orthopedic treatment and its results in the regions of Russia over a 10-year period: master's thesis. Moscow 2022; 22 (in Russian).

сти $\alpha = 0,05$ и мощности 0,80 для четырех групп показала, что требуется не менее 16 человек в группе (Statistica 10.0).

Исследовались характеристики морфологического субстрата, который поддерживает клеточный иммунитет слизистой оболочки рта при взаимодействии с различными материалами частичных съемных протезов, такими как акриловые, полиуретановые пластмассы и термопласты. Эти материалы могут способствовать возникновению распространенных воспалительных заболеваний, таких как хронический гингивит и пародонтит.

Иммуногистохимический анализ на парафиновых срезах проводился с использованием стандартных методов для определения фенотипа иммунокомпетентных клеток. Были идентифицированы антигены на поверхности лимфоцитов с помощью моноклональных антител, которые обладали сходными связывающими свойствами и распределялись в тканях в соответствии с определенной стадией развития клеточной популяции – так называемые кластеры дифференцировки (Cluster of Differentiation – CD). Молекулы CD являются мембранными фенотипическими маркерами соответствующих клеток.

Основные популяции иммунных клеток слизистой оболочки полости рта включают антигенпрезентирующие клетки, такие как моноциты/макрофаги, дендритные клетки и эпидермальные клетки Лангерганса, а также нейтрофилы и гранулоциты. Присутствие В-клеток минимально, а доля $\gamma\delta$ T-клеток невелика – 12 %. Широко распространенные кластеры дифференцирования $CD4^+$ характеризуют активированные Т-хелперы – индукторы иммунного ответа. Они регулируют силу иммунного ответа на чужое вещество и контролируют стабильность внутреннего состояния организма (иммунный гомеостаз). Увеличение числа Т-лимфоцитов хелперов свидетельствует о гиперактивности иммун-

ной системы, тогда как уменьшение указывает на иммунологическую недостаточность [4].

$CD8^+$ – цитотоксические Т-лимфоциты – Т-киллеры и Т-супрессоры, также $CD8^+$ определяет дендритные клетки – лейкоциты, специализирующиеся на презентации антигенов Т-лимфоцитам, необходимые для активации Т-клеточного ответа [5].

В данном исследовании мы классифицировали различные типы клеток, включая Т-хелперы ($CD4^+$) и Т-супрессоры ($CD8^+$), которые имеют определенное соотношение $CD4^+/CD8^+$. Мы также изучили популяции клеток, которые экспрессируют адгезивные молекулы, такие как интегрины ($CD11^+/CD303^+$), на поверхности различных клеток, включая дендритные клетки, моноциты, гранулоциты, В- и NK-лимфоциты, скавенджер-рецептор $CD163^+$, провели типирование скавенджер-рецептора $CD204^+$, который проявляется на макрофагах и некоторых типах дендритных клеток, а также протеина Ki-67⁺ в эпителиальных клетках [6]. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью непараметрического критерия Краскела – Уоллиса, множественные сравнения двух групп – с использованием U-критерия Манна – Уитни с поправкой Бонферрони.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программ Statistica 10.0, IBM SPSS Statistics 27.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Количественные показатели CD-маркеров макрофагов оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка, показано, что большая часть данных (около 70 %) имеет отличное от нормального распределение, вероятность ошибки $p < 0,05$ (достигнутый уровень значимости $p = 0,001$). Данные,

распределение которых отличается от нормального, описаны с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1 – Q_3), для нормально распределенных указывается среднее значение и 95%-ный доверительный интервал (ДИ). Зависимости между материалом протеза и возрастной группой пациента после 6 месяцев использования протезов представлены в табл. 1.

Доказано влияние фактора материала съемного протеза на абсолютные значения фенотипических маркеров $CD68^+$, $CD4^+/CD8^+$, $CD11^+/CD303^+$, $CD204^+$, $CD163^+$, $Ki67^+$ (тест Краскела – Уоллиса, $p = 0,0001$), данные статистически значимо различаются с показателями контрольной группы (тест Манна – Уитни, $p < 0,008$, поправка Бонферрони) за исключением различия по уровню $CD163$, $CD11^+/303^+$, $Ki-67^+$ в возрастной группе «60+»: $p_{\text{полиуретан} - \text{контроль}} = 0,169$, что подтверждает незначительное отклонение от нормы при использовании протезов из полиуретанов.

Множественные попарные сравнения в возрастной группе 40–59 лет подтверждают статистическую значимость различий уровней CD-маркеров иммунцитов для разных материалов съемных протезов. При этом в группе, использующей ортопедические конструкции из термопласта, наблюдаются наибольшие уровни всех кластеров дифференцировки $CD204^+$, меньшие в группах с акриловыми протезами и еще меньшие – в группе, использующей полиуретановые протезы (тест Манна – Уитни, $p < 0,008$).

В возрастной группе «60+» различия в значениях фенотипических маркеров по материалам «акрил – полиуретан» менее выражены, и статистическая значимость различий не подтверждена: $CD11^+/CD303^+$ ($p_{\text{акрил} - \text{полиуретан}} = 0,319$), что соответствует одинаковому уровню реакции дендритных клеток, макрофагов и клеток Лангерганса на эти материалы.

Распределение $CD68^+$ в группах 40–59 лет и «60+» соответствуют нормальному распределению (критерий Шапиро – Уилка, $p > 0,008$), подтверждена однородность дисперсий (тест Левена, $p > 0,85$), дисперсионный анализ ANOVA показал влияние фактора «материал протеза» на значения $CD68^+$, апостериорный тест Тьюки доказал наличие статистически значимых различий между всеми группами ($p < 0,0002$), за исключением «акрил – полиуретан» в обеих возрастных группах (40–59: $p_{\text{акрил} - \text{полиуретан}} = 0,219$; «60+»: $p_{\text{акрил} - \text{полиуретан}} = 0,020$).

Влияние материала съемного протеза на уровень фенотипических маркеров $CD68^+$, $CD4^+/CD8^+$, $CD11^+/CD303^+$, $CD204^+$, $CD163^+$, $Ki67^+$ было подтверждено. Результаты статистически значимо отличаются от данных контрольной группы, за исключением некоторых маркеров в возрастной группе «60+». В частности, уровни $CD163$, $CD11^+/CD303^+$ и $Ki-67^+$ при использовании полиуретановых протезов не отличаются значительно от нормы. Высокая степень нарушения равновесия и активации воспалительного иммунного ответа через полгода после имплантации также приводит к значительному увеличению $CD4^+/CD8^+$: соотношение между Т-лимфоцитами-помощниками и супрессорами увеличилось в 2,4 раза для термопластов, в 2 раза для акрила и на 70 % для полиуретана. Это указывает на дисбаланс между механизмами воспаления и репарации, что соответствует переходу к хронической форме воспаления, уровень которой наивысший для термопластов, ниже – для акрила и полиуретана.

Установленное статистически значимое отношение уровней CD-маркеров в биоптатах слизистой оболочки протезного ложа через 6 месяцев пользования протезами из различных материалов и значений контрольной группы представлено в табл. 2.

Таблица 1

Показатели фенотипических маркеров

Материал	Возраст, лет	Параметр		
		CD68 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	CD11 ⁺ /CD303 ⁺
		Среднее (95 % ДИ)	Me ($Q_1 - Q_3$)	Me ($Q_1 - Q_3$)
Акрил	40–59	3,95 (3,77–4,13)	2,81 (2,60–3,04)	1,34 (1,20–1,41)
	60+	2,52 (2,41–2,63)	1,72 (1,43–1,92)	1,02 (0,98–1,18)
Термопласт	40–59	6,52 (6,34–6,70)	3,21 (3,00–3,45)	1,62 (1,72–2,08)
	60+	3,46 (3,31–3,61)	2,10 (1,86–2,39)	1,17 (1,23–1,64)
Полиуретан	40–59	3,19 (3,09–3,29)	2,26 (1,93–2,43)	1,25 (1,05–1,43)
	60+	1,69 (1,58–1,80)	1,63 (1,47–1,88)	0,99 (0,87–1,12)
Контроль	40–59	1,53 (1,35–1,71)	1,33 (1,17–1,89)	1,22 (1,01–1,41)
	60+	1,04 (0,88–1,20)	1,02 (0,81–1,14)	0,93 (0,79–1,05)
Материал	Возраст, лет	CD204 ⁺	CD163 ⁺	Ki67 ⁺
		Me ($Q_1 - Q_3$)	Me ($Q_1 - Q_3$)	Me ($Q_1 - Q_3$)
Акрил	40–59	3,04 (3,39–2,79)	2,95 (2,55–3,01)	8,67 (8,17–8,79)
	60+	2,23 (2,40–1,83)	2,23 (2,03–2,32)	7,24 (6,81–7,59)
Термопласт	40–59	3,38 (3,57–3,15)	3,49 (3,26–3,76)	9,58 (9,36–9,93)
	60+	2,63 (2,44–2,89)	3,04 (2,86–3,67)	7,82 (7,45–8,13)
Полиуретан	40–59	2,72 (2,58–2,98)	2,15 (1,93–2,60)	7,63 (7,44–7,74)
	60+	2,09 (1,88–2,44)	1,78 (1,53–2,43)	6,82 (6,49–7,12)
Контроль	40–59	1,69 (1,49–1,89)	1,86 (1,67–1,96)	6,75 (6,27–7,06)
	60+	1,40 (1,26–1,48)	1,64 (1,31–1,83)	6,37 (5,87–6,59)

Таблица 2

Отношение уровней CD-маркеров к контрольным

Материал	Возраст, лет	CD4/CD8 ⁺	CD163 ⁺	CD68 ⁺	CD11 ⁺ /303 ⁺	CD204 ⁺	Ki-67 ⁺
Акрил	40–59	2,11	1,40	2,58	1,10*	1,79	1,28
Термопласт		2,41	1,92	4,34	1,32	2,00	1,42
Полиуретан		1,69	1,15	2,08	1,02*	1,60	1,13
Акрил	60 и старше	1,69	1,36	2,42	1,09	1,59	1,13
Термопласт		2,06	1,85	3,32	1,25	1,87	1,23
Полиуретан		1,53	1,09*	1,62	1,06*	1,49	1,08*

Примечание: * – различия с данными контрольной группы статистически не значимы.

Сравнение популяций иммунных клеток у контрольной группы и пациентов, использующих протезы на основе различных материалов в течение 6 месяцев, показывает суще-

ственное увеличение воспалительных клеток в биоптатах, что соответствует активному провоспалительному клеточному ответу иммунцитов десны на воздействие материалов

протезов [7]. Материал протеза оказывает существенное влияние на уровень белка CD68⁺, который является маркером для моноцитов/макрофагов. Этот белок экспрессируется на различных клетках, таких как миелоидные и дендритные клетки, фибробласты, нейтрофильные лейкоциты, остеокласты и клетки Лангерганса. При использовании термопластов в качестве материала протеза уровень белка CD68⁺ увеличивается в 4,3 раза, по сравнению с другими материалами, такими как акрил и полиуретан. Для определения количественного содержания активированных моноцитов в биоптатах протезного ложа исследователи используют сквенджер-рецептор CD163. Уровень экспрессии этого рецептора также увеличивается более чем на 90 % при использовании термопластов, по сравнению с применением акрила и полиуретана. Рецептор CD163⁺ запускает внутриклеточные сигналы, включающие в том числе и секрецию интерлейкина-6 (IL-6), который действует как провоспалительный цитокин при травматическом поражении ткани и других повреждениях, ведущих к воспалению [8].

Анализ абсолютных значений и отношений фенотипических маркеров показывает, что количество провоспалительных макрофагов, нейтрофилов, дендритных клеток и клеток Лангерганса в биоптатах протезного ложа у пациентов, использующих термопласты, увеличивается почти в 6 раз, по сравнению с данными контрольной группы. У пациентов, которые используют протезы на основе полиуретана и акрила, это увеличение составляет в 3–3,5 раза.

Материал протеза оказывает существенное влияние на уровень белка CD68⁺, который является маркером для моноцитов/макрофагов. Этот белок экспрессируется на различных клетках, таких как миелоидные и дендритные клетки, фибробласты, нейтрофильные лейкоциты, остеокласты и клетки Лангерганса.

Высокий уровень нарушения гомеостаза и активации провоспалительного иммунного ответа через 6 месяцев после протезирования определяет также значительное увеличение уровня CD4⁺/CD8⁺, соответствующее отношению Т-лимфоцитов хелперов и супрессоров, которое возросло в 2,4 раза для термопластов, в 2 раза для акрилов и на 70 % для полиуретана. Это указывает на дисбаланс между механизмами воспаления и репарации и соответствует переходу в хроническую форму воспаления, уровень которого максимален для термопластов, слабее для акрила и полиуретана.

Изменение гетерогенной популяции маркеров CD11⁺/CD303⁺ является показателем реакции клеточного иммунитета СОПР на различные материалы протеза. Миелоидные дендритные клетки, экспрессирующие рецептор CD11c, специализируются на презентации антигенов Т-лимфоцитам. Эти клетки демонстрируют повышенную способность поглощать некротические клетки, распознавать вирусные антигены, а также перекрестно презентовать антиген с CD8⁺ Т-клетками. После отщепления от мембраны свободная (растворимая) форма может играть противовоспалительную роль и служить диагностическим параметром активации макрофагов при воспалительных заболеваниях. Плазмацитоидные дендритные клетки экспрессируют исключительно поверхностный маркер CD303⁺ [9]. Анализ данных табл. 2 показывает увеличение популяции CD11⁺/CD303⁺ более чем на 30 % для термопластов, тогда как для таких материалов, как акрил и полиуретан, параметры незначимо отличаются от уровня контрольной группы.

Изменения параметров клеточного иммунитета сопровождались повышением протеина эпителиоцитов слизистой оболочки десны Ki-67 на 42 % для группы, где протезы были изготовлены из термопластов, 28 и 13 % – для группы, использующей протезы из акрилов и полиуретана. Таким образом,

для протезов из полиуретана характерен длительный воспалительный процесс, проявляющийся высоким уровнем пролиферативной активности клеток в биоптатах десневого ложа. Для пациентов возрастной группы 60 лет и старше через 6 месяцев воспаление активно под протезом из полиуретана, отклонение уровня пролиферации клеток от нормы составляет 23 %.

В группе пациентов в возрасте 60 лет и старше также отмечено увеличение показателей всех параметров клеточного иммунитета: наибольшие для группы термопластов, средние – для акрилов и меньшие – для полиуретанов. Данные также являются показателем активации иммунной системы, учитывая, что с увеличением возраста отклонения от нормы уменьшаются и связано это с уменьшением реактивности организма.

Значимое отличие полученных показателей фенотипических маркеров от нормы является признаком активации Т-системы иммунитета СОПР, задача исследования – сопоставить выявленные в иммунной системе СОПР изменения с клиническими проявлениями влияния материала – хроническим пародонтитом, гингивитом.

Данные показатели клеточного иммунитета коррелируют с клиническими проявлениями в полости рта, в частности такими, как гиперемия, отечность и обострение воспалительных явлений. Всем пациентам была проведена проба Шиллера – Писарева для определения факта воспалительного процесса.

Через 6 месяцев после протезирования зафиксирован высокий уровень нарушения равновесия в организме и активации иммунной системы, которая способствует воспалению. Уровень $CD4^+/CD8^+$ (отношение Т-лимфоцитов хелперов и супрессоров) значительно возрос для всех трех типов материалов протезов, но наибольшее увеличение было у термопластических протезов (в 2,4 раза), затем у акриловых (в 2 раза) и на 70 %

у полиуретановых. Это указывает на дисбаланс между механизмами воспаления и репарации, что может привести к хронической форме воспаления. Уровень воспаления был наиболее высоким для термопластических протезов, менее выраженным для таких материалов, как акрил и полиуретан.

Для оценки силы взаимосвязи между номинальными переменными использованы многопольные таблицы сопряженности (IBM SPSS Statistics 27.0). Материал съемного протеза в таблице рассматривается как фактор риска возникновения осложнений протезирования в виде хронического гингивита, пародонтита легкой, средней и тяжелой степени тяжести. Данные по диагностике заболеваний тканей СОПР проанализированы в системе SPSS Statistics с целью выявления статистической связи между материалом съемного протеза и степенью тяжести, распространенности в группе, стадии заболевания. В табл. 3 представлены данные по общему количеству пациентов ($n = 154$), в группах и по степени тяжести фиксируемого заболевания (ПЛСТ – пародонтит легкой степени тяжести, ПССТ – пародонтит средней степени тяжести, ПТСТ – пародонтит тяжелой степени тяжести).

Анализ таблиц сопряженности показал высокую степень взаимосвязи между фактором влияния материала и признаками хронического гингивита, пародонтита легкой, средней и тяжелой степени тяжести: критерий Пирсона – 56,7 ($p < 0,01$), критерий V Крамера для многопольных таблиц – 0,458, коэффициент сопряженности – 0,622 ($p < 0,001$) – соответствует сильной взаимосвязи (рисунок).

Распределения тяжести осложнений среди пациентов, использующих съемные протезы, существенно зависит от материала ортопедической конструкции: в контрольной группе по прошествии 6 месяцев фиксируются в 13,9 % возникновение гингивита,

Таблица 3

Таблица сопряженности «материал протеза – диагноз»

Материал		Нет	Гингивит	ПЛСТ	ПССТ	ПТСТ	Всего
Контроль	Количество	31	5	0	0	0	36
	% в ОК	86,1	13,9	0,0	0,0	0,0	100
Полиуретан	Количество	6	21	9	2	0	38
	% в ОК	15,8	55,3	23,7	5,3	0,0	100
Акрил	Количество	4	21	13	3	0	41
	% в ОК	9,8	51,2	31,7	7,3	0,0	100
Термопласт	Количество	2	12	15	9	1	39
	% в ОК	5,1	30,8	38,5	23,1	2,6	100
Всего	Количество	43	59	37	14	1	154
	% в ОК	27,9	38,3	24,0	9,1	0,6	100

Столбчатая диаграмма

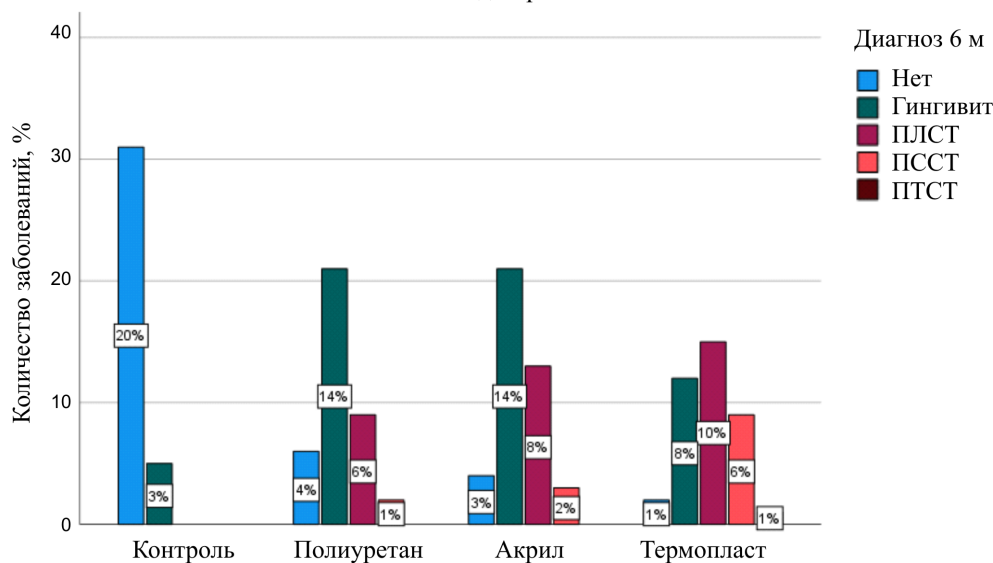


Рис. Распределение пациентов с фиксируемыми диагнозом через 6 месяцев в группах, использующих различные материалы съемного протеза

в группе, использующей полиуретановые пластмассы, – в 84,2 %, из них 23,7 % – ПЛСТ и 5,3 % – ПССТ, в группе, использующей акриловые пластмассы, – в 90,2 %, из них 31,7 % – ПЛСТ и 7,3 – ПССТ, наибольшее количество пациентов с диагнозом пародонтита – 64,2 %, из которых 23,1 % – ПССТ и 2,6 – ПТСТ в группе, использующей термопластические протезы. Данные по распростране-

нию осложнений в виде гингивита и пародонтита в группах с различными материалами базисов съемных протезов хорошо коррелируют с результатами пробы Шиллера – Писарева, коэффициент корреляции Спирмена $\rho = 0,84$.

Определим количественные значения фенотипических CD-маркеров, соответствующие клиническим проявлениям в виде

Таблица 4

**Количественные значения CD-маркеров иммуноцитов десны протезного ложа
пациентов с клиническими проявлениями**

Параметр	Возраст, лет	CD163 ⁺	CD204 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	CD11 ⁺ /CD303 ⁺	CD68 ⁺	Ki67
Норма	40–59	1,82	1,70	1,36	1,38	1,52	6,45
	60+	1,60	1,52	1,10	1,27	1,03	6,14
Гингивит	40–59	2,19	2,67	1,78	2,29	3,22	7,53
	60+	1,78	2,27	1,59	1,90	1,71	6,98
Пародонтит	40–59	3,10	3,56	2,36	3,32	6,54	9,62
	60+	2,97	2,92	1,83	3,20	3,57	7,87

гингивита и пародонтита. Пациентов в каждой возрастной группе разделили на три группы: без осложнений, осложнение в виде гингивита. Пациенты с осложнением протезирования в виде пародонтита легкой, средней и тяжелой степени тяжести были объединены в третью группу для определения средних параметров локального клеточного иммунитета. Данные, представленные в табл. 4, показывают, что при пародонтите медианные значения кластеров дифференцировки существенно выше: так, значения для маркера CD68⁺ при пародонтите в 2 раза выше, чем при гингивите, и превышают норму почти в 4,3 раза.

Тяжесть и распространенность гингивита и пародонтита на опорных зубах вследствие влияния материала протеза зависят от взаимодействия между запускающими микробными факторами и иммунной системой хозяина – процесса, в котором моноциты и макрофаги играют важную роль. Макрофаги могут быть фенотипически классифицированы по фенотипу M1, который способствует провоспалительной фазе иммунного ответа, в то время как макрофаги M2 способствуют фазе заживления и разрешения [10].

Анализ отношения CD4⁺/CD8⁺, характеризующего отношение Т-хелперов и Т-супрессоров, в среднем по возрастной группе 40–59 лет выявил, что состояние иммунной системы для нормы – нормоэргическое, для

диагноза гингивита – 2,6 на границе нормоэргического и гиперэргического, что соответствует адекватной реакции СОПР, тогда как для диагноза пародонтита с осложнениями – 3,5, что соответствует гиперэргичности реакции.

Исследовали зависимость уровней CD-маркеров (у пациентов с диагнозом пародонтит средней и тяжелой степени тяжести) от материала съемного протеза. Данные медианных значений показателей кластеров дифференцировки иммуноцитов десны протезного ложа пациентов для обеих возрастных групп с диагнозом хронического пародонтита, пользующихся в течение 6 месяцев съемными протезами из различных материалов, представлены в табл. 5, статистическая значимость отличий проверена непараметрическим медианным тестом ($p < 0,05$).

В табл. 5 показано изменение популяций иммунных клеток по группам пациентов, использующих съемные протезы на базе различных материалов и имеющих диагноз хронического пародонтита по прошествии 6 месяцев.

При пародонтите большое значение имеют рецепторы CD11⁺ и дендритные клетки [11]. В табл. 5 значения CD11⁺ для акрила совпадают с контрольными, для полиуретана – несколько ниже контрольных, для термопластов – в группе 40–59 лет на 29 % выше, а в группе 60 лет и старше – на 33 % выше, что объясняет наибольшее количество пациентов с диагнозом пародонтита в этих группах.

Таблица 5

Показатели CD-маркеров пациентов с диагнозом пародонтита

Параметр	Возраст, лет	CD163 ⁺	CD204 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	CD11 ⁺ /CD303 ⁺	CD68 ⁺	Ki67
Акрил	40–59	2,98	2,87	2,88	1,38	4,06	8,75
	60+	2,27	2,43	1,84	1,06	2,55	7,35
Термопласт	40–59	3,51	3,47	3,34	1,78	6,65	9,64
	60+	3,21	2,79	2,25	1,41	3,56	7,92
Полиуретан	40–59	2,59	2,78	2,38	1,27	3,24	7,68
	60+	2,02	2,17	1,70	1,02	1,79	7,03
Контроль	40–59	1,62	1,70	1,36	1,38	1,24	6,80
	60+	1,30	1,42	1,10	1,07	2,91	6,44

Анализ отношения $CD4^+/CD8^+$ в возрастной группе 40–59 лет позволяет оценить состояние иммунной системы. В норме это отношение является нормоэргическим. Для диагноза гингивита значение составляет 2,6, что находится на границе между нормоэргическим и гиперактивным состоянием и указывает на адекватную реакцию системы организма на воспаление. Однако для диагноза пародонтита с осложнениями значение составляет 3,5, что соответствует гиперактивной реакции иммунной системы.

Данные табл. 5 показывают, что отношение $CD4^+/CD8^+$ при использовании термопластов в качестве базисного материала на 16 % выше, по сравнению при использования акрилатов, – можно предположить, что это происходит за счет уменьшения количества $CD8^+$ Т-клеток. Это соответствует увеличению содержания макрофагов M1 и уменьшению содержания макрофагов M2 в тканях десны, пораженных пародонтитом, и может отражать изменение клеточного иммунитета в сторону провоспалительного фенотипа – повышение уровня провоспалительных факторов и подавление противовоспалительного фактора в циркулирующих моноцитах. Полученные данные соответствуют результатам исследования, указывающим, что соотношение макрофагов M1/M2 значительно выше при пораженном пародонте,

что указывает на дисбаланс между механизмами воспаления и репарации [12].

Для пациентов, использующих протезы на основе термопластов, наблюдаются повышенные уровни отношения гликопротеинов $CD4^+/CD8^+$, которые локализуются на поверхности Т-лимфоцитов. Отношение между Т-хелперами и Т-супрессорами составляет более 3, что превышает порог гиперактивности – в 2,4 раза, по сравнению со значением нормы (контроля); при использовании акрилатных материалов в качестве основного материала это превышение составляет 2,2 раза, а для полиуретана – 1,9 раза. Уровень $CD4^+$ -Т-клеток, реагирующих на патогены и запускающих иммунный ответ, выше образца контроля; $CD8^+$ -Т-клетки реагируют и нейтрализуют инфекцию; Т-супрессорные клетки «выключают» активность $CD4$ при достаточном иммунном ответе. Увеличение уровня антигена Ki67 свидетельствует об активации процессов пролиферации и способствует регенерации клеток и образованию соединительной ткани в очаге воспаления [13].

При этом изменение популяции основных иммунных клеток у больных пародонтитом средней и тяжелой степени тяжести, пользующихся акриловыми протезами, по сравнению с нормой, составляет свыше 10, что указывает на активацию иммуноци-

тов, связанных с материалом базиса съемного протеза.

Антиген CD68⁺ проявляет активность на различных клетках, таких как моноциты крови, тканевые макрофаги, лимфоциты, фибробласты и эндотелиальные клетки. При использовании термопластов его уровень повышается на 68 %, по сравнению с акрилами, и превышает норму более чем в 5 раз, а при использовании полиуретана его уровень превышает норму в 2,5 раза.

Самое значительное отклонение параметров локального иммунного гомеостаза слизистой оболочки рта от параметров контрольной группы наблюдалось при использовании термопластических материалов, в то время как менее значительные изменения параметров локального клеточного иммунитета слизистой оболочки рта были замечены при использовании акриловых базисных материалов.

В контрольную группу включались пациенты без патологий тканей пародонта, в опытных группах проводилась оценка состояния мягких тканей в области протезного ложа и контакта с зубами до и после протезирования через 6 месяцев. На основании статистического анализа полученных данных выявлена сильная взаимосвязь между материалом съемного протеза и изменением параметров клеточного иммунитета, признаками и тяжестью воспаления. В частности, при осмотре пациентов у большинства после протезирования слизистая оболочка губ и щек была гиперемирована, отечна. В группе, где проводилось протезирование термопластами, положительная проба Шиллера – Писарева была выявлена в 90,43 % случаев в группе 40–59 лет и в 98,57 % в группе 60 лет и старше и соотносилась с показателями индекса пролиферативной активности. Наименьшее число пациентов с положительной пробой было выявлено в группе, где применялись протезы на основе полиуретана, что соотносится с самыми

низкими показателями индекса пролиферации в опытных группах.

Степень тяжести заболеваний пародонта также соотносилась с увеличением показателей локального клеточного иммунитета СОПР. Можно отметить, что в процентном соотношении внутри исследуемых групп наибольшее распространение гингивита и пародонтита было также в группах, где проводилось протезирование термопластмассовыми протезами, а наименьшее – в группах, где использовались полиуретановые базисные материалы. Эти данные коррелируют с повышением показателей локального клеточного иммунитета, которые также были максимальными в группе с термопластами и минимальными в группе с полиуретановыми протезами. Таким образом, можно заключить, что изменения параметров локального клеточного иммунитета напрямую влияют на состояние слизистой протезного ложа, а также на клинические проявления воспаления и степень поражения тканей пародонта, обуславливая наличие воспалительных симптомов и признаков, выявляемых основными и дополнительными методами обследования.

Выводы

1. Изучен иммунный гомеостаз у больных с частичной и полной вторичной адентией до начала протезирования. Данные, полученные из исследования, указывают, что существенные изменения в параметрах иммунного баланса слизистой оболочки рта происходят в возрасте пациентов от 40 до 59 лет из-за увеличенной активности организма.

2. Пользование съемными протезами ведет к изменению локального гомеостаза слизистой рта. Изменения параметров локального иммунного гомеостаза слизистой рта при пользовании протезами на основе термопластов, акриловых и полиуретановых пластмасс имеют существенные различия.

3. Изменения показателей локального гомеостаза слизистой рта напрямую коррелируют с клиническими проявлениями в области протезного ложа и тканей пародонта, что характеризуется появлением воспалительных изменений слизистой оболочки, такими как гиперемия и отек, положительной пробой Шиллера – Писарева, а также степенью тяжести заболевания тканей пародонта.

4. Изменения морфологических и клинических параметров слизистой рта при использовании протезов на основе полиуретана минимальны по отношению к параметрам контрольной группы, что позволяет нам рекомендовать использование полиуретановых протезов в качестве имediata-протезов на этапе заживления при хирургических вмешательствах в полости рта, в частности экстракции зубов и имплантации, а также в качестве постоянных – пациентам с аллергической непереносимостью стоматологических материалов, в особенности с аллергическими реакциями на полимерные соединения и красители.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Дзалаева Ф.К., Чикунов С.О., Утюж А.С., Михайлова М.В., Будунова М.К. Изучение потребностей населения г. Москвы в ортопедическом лечении и реабилитации пациентов с необходимостью тотальных реставраций зубных рядов. *Институт стоматологии* 2020; 87 (2): 12–15 / *Dzalaeva F.K., Chikunov S.O., Utyuzh A.S., Mibajlova M.V., Budunova M.K.* Studying the needs of the population of Moscow in prosthetic treatment and rehabilitation of patients with the need for total restorations of dentition. *Institut stomatologii* 2020; 87 (2): 12–15 (in Russian).
2. Chen Y., Du J., Liu Y., Luo Z. et al. $\gamma\delta$ T cells in oral tissue immune surveillance and pathology. *Frontiers in Immunology*. Sec. T Cell Biology 2022; 13. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1050030
3. Кочурова Е.В., Николенко В.Н., Гаврюшова Л.В., Муханов А.А. Влияние современных стоматологических материалов на слизистую оболочку полости рта. *Стоматология* 2020; 99 (2): 110–113. DOI: 10.17116/stomat202099021110 / *Kochurova E.V., Nikolenko V.N., Gavrushova L.V., Mukhanov A.A.* Influence of modern dental materials on the oral mucosa. *Journal of Stomatology* 2020; 99 (2): 110–113 (in Russian). DOI: 10.17116/stomat202099021110
4. Hovav A.H., Wilbarm A., Barel O., Prinz I. Development and function of $\gamma\delta$ T cells in the oral mucosa. *J Dent Res* 2020; 99: 498–505. DOI: 10.1177/0022034520908839
5. Чурина Е.Г., Попова А.В., Уразова О.И., Патышева М.Р., Колобовникова Ю.В., Чумакова С.П. Экспрессия сквенджер-рецепторов CD163, CD204 и CD206 на макрофагах у больных туберкулезом легких. *Бюллетень сибирской медицины* 2022; 21 (4): 140–149. DOI: 10.20538/1682-0363-2022-4-140-149 / *Churina E.G., Popova A.V., Urazova O.I., Patysheva M.R., Kolobovnikova Ju.V., Chumakova S.P.* Expression of scavenger receptors CD163, CD204, and CD206 on macrophages in patients with pulmonary tuberculosis. *Bulletin of Siberian Medicine* 2022; 21 (4): 140–149 (in Russian). DOI: 10.20538/1682-0363-2022-4-140-149
6. Ковалева О.В., Рашидова М.А., Самойлова Д.В. и др. Прогностическая значимость экспрессии CD204 и IDO1 в опухолях пищевода. *Успехи молекулярной онкологии* 2021; 8 (2): 40–6. DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-2-40-46 / *Kovaleva O.V., Rashidova M.A., Mochalnikova V.V. et al.* Prognostic significance of CD204 and IDO1 expression in esophageal tumors. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2021; 8 (2): 40–6 (in Russian). DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-2-40-46

7. Guo J., Xu R. et al. Association between the systemic immune inflammation index and periodontitis: Journal of Translational Medicine. 2024; 22: Article number: 96 (2024). DOI: 10.1186/s12967-024-04888-3

8. Сотникова Н.Ю., Фарзалиева А.В., Борзова Н.Ю., Воронин Д.Н., Крошклина Н.В. Характеристика дифференцировки моноцитов и экспрессии CD163 у женщин с угрожающим ранним выкидышем. Иммунология 2022; 43 (6): 714–721. DOI: 10.33029/0206-4952-2021-42-6-714-721 / *Sotnikova N.Yu., Farzalieva A.V., Borzova N.Yu., Voronin D.N., Krosbkina N.V.* Characteristics of monocyte differentiation and CD163 expression in women with pointed early mission. *Immunologiya* 2022; 43 (6): 714–21 (in Russian). DOI: 10.33029/0206-4952-2021-42-6-714-721

9. Wolf A.A., Yáñez A., Barman P.K., Goodridge H.S. The ontogeny of monocyte subsets. *Frontiers in Immunology. Sec. Antigen Presenting Cell Biology* 2019; 10: 1642. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01642

10. Zhuang Z., Yoshizawa-Smith S., Glowacki A., Maltos K., Pacheco C., Shehabeldin M. Induction of M2 Macrophages prevents bone loss in murine periodontitis models. *J Dent Res.* 2019; 98: 200–8. DOI: 10.1177/0022034518805984

11. Kuroishi T., Tanaka Y., Furukawa M., Nochi T., Sugawara S. Differential expression of CD11c defines two types of tissue-resident macrophages with different origins in steady-

state salivary glands. *PubMed* 2022; 12 (1): 931. DOI: 10.1038/s41598-022-04941-5

12. Almubarak A., Tanagala K., Papapanou P. et al. Almubarak A, Tanagala KKK, Papapanou PN, Lalla E and Momen-Heravi F (2020) Disruption of Monocyte and Macrophage Homeostasis in Periodontitis. *Frontiers in Immunology. Sec. Molecular Innate Immunity* 2020; 11. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00330

13. Ковалева О.В., Рашидова М.А., Подлесная П.А. и др. Прогностическая значимость комплексной оценки экспрессии Ki-67, фактора некроза опухоли α , CD20 и CD31 при немелкоклеточном раке легкого. Успехи молекулярной онкологии 2021; 8 (4): 67–74. DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-4-67-74 / *Kovaleva O.V., Rashidova M.A., Podlesnaya P.A., Samoilova D.V., Mochalnikova V.V., Gratchev A.N.* Prognostic value of complex assessment of Ki-67, tumor necrosis factor α , CD20 and CD31 expression in non-small cell lung cancer. *Uspekhi molekulyarnoj onkologii* 2021; 8 (4): 67–74 (in Russian). DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-4-67-74

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 15.07.2024

Одобрена: 30.08.2024

Принята к публикации: 16.09.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Влияние материалов ортопедических конструкций на состояние локального гомеостаза слизистой рта / Ю.Ю. Первов, В.С. Бочаров, А.Р. Ким, Г.В. Рева // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 5. – С. 5–18. DOI: 10.17816/pmj4155-18

Please cite this article in English as: Pervov Yu.Yu., Bocharov V.S., Kim A.R., Reva G.V. Influence of dental prostheses materials on the condition of oral mucosa local homeostasis. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 5, pp. 5-18. DOI: 10.17816/pmj4155-18

Научная статья

УДК 616.248

DOI: 10.17816/pmj41519-26

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В ПЕРИОД ДО И ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

П.Г. Свист*, Н.В. Торчинский, С.Н. Авдеев, Н.И. Брико

*Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация*

COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE BEFORE AND AFTER COVID-19

P.G. Svist*, N.V. Torchinsky, S.N. Avdeev, N.I. Briko

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

Цель. Провести сравнительную оценку качества жизни пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в период до и после перенесенной инфекции COVID-19.

© Свист П.Г., Торчинский Н.В., Авдеев С.Н., Брико Н.И., 2024

тел. +7 968 736 75 37

e-mail: polina_svt@mail.ru

[Свист П.Г. (*контактное лицо) – аспирант кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана, ORCID: 0000-0003-2239-0946; Торчинский Н.В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана, ORCID: 0000-0003-3835-0842; Авдеев С.Н. – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-5999-2150; Брико Н.И. – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана, ORCID: 0000-0002-6446-2744].

© Svist P.G., Torchinsky N.V., Avdeev S.N., Briko N.I., 2024

tel. +7 968 736 75 37

e-mail: polina_svt@mail.ru

[Svist P.G. (*contact person) – Postgraduate Student of the Department of Epidemiology and Evidence-based Medicine, Institute of Public Health named after F.F. Erisman, ORCID: 0000-0003-2239-0946; Torchinsky N.V. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Epidemiology and Evidence-based Medicine, Institute of Public Health named after F.F. Erisman, ORCID: 0000-0003-3835-0842; Avdeev S.N. – DSc (Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of Pulmonology, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, ORCID: 0000-0002-5999-2150; Briko N.I. – DSc (Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, Institute of Public Health named after F.F. Erisman, ORCID: 0000-0002-6446-2744].

Материалы и методы. В ретроспективном динамическом сравнительном исследовании по принципу «от причины к следствию» проведен анализ данных 73 пациентов с установленным диагнозом бронхиальной астмы (БА) и 78 пациентов с диагнозом ХОБЛ, находившихся на лечении в Университетской клинической больнице № 4. У пациентов проводилась оценка качества жизни в период до и после перенесенной инфекции COVID-19 с помощью визуально-аналоговой шкалы от 0 до 100 баллов и с помощью универсального опросника EuroQol-5D оценивалась подвижность, способность к уходу за собой, привычная деятельность, выраженность боли/дискомфорта, наличие тревоги/депрессии в постковидном периоде.

Результаты. У пациентов с ХОБЛ до перенесенного COVID-19 среднее значение общего балла по визуально-аналоговой шкале составило 89,5 [83,8; 95], а после COVID-19 – 70 [64,5; 80]. Установлено, что в постковидном периоде 91 % лиц с ХОБЛ отмечали ограничения подвижности, 33,3 % – испытывали затруднения при уходе за собой, 65,4 % пациентов не могли заниматься привычной деятельностью, 60,3 % ощущали выраженную боль или дискомфорт, а у 29,5 % пациентов наблюдалась сильно выраженная тревога или депрессия. У пациентов с астмой до перенесенного COVID-19 среднее значение балла составило 90 [88,4; 91], а после – 75 [70,2; 80,2]. В постковидном периоде 71,2 % пациентов отмечали затруднения в передвижении, а 64,4 % – при уходе за собой, 54,8 % не могли заниматься привычной деятельностью. При этом 78,1 % пациентов испытывали боль или дискомфорт, а у 58,9 % установлена умеренная тревога или депрессия.

Выводы. Перенесенная инфекция COVID-19 привела к достоверному снижению качества жизни у пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ, что может быть связано с утяжелением течения и увеличением числа обострений данных бронхолегочных заболеваний, приводящих к значительному ограничению подвижности, нарастанию боли или дискомфорта, а также возникновению выраженной тревоги или депрессии.

Ключевые слова. Качество жизни, бронхолегочные патологии, бронхиальная астма, ХОБЛ, COVID-19.

Objective. To compare the quality of life of patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) before and after COVID-19.

Materials and methods. 73 patients diagnosed with bronchial asthma and 78 patients with COPD who were treated at Sechenov University Clinical Hospital №4, participated in the retrospective dynamic comparative study based on the principle «from cause to effect». Assessment of the quality of the patients' life was carried out before and after COVID-19 using a visual analogue scale from 0 to 100 points and the universal EuroQol-5D questionnaire. Mobility, self-care abilities, habitual activity, severity of pain/discomfort, the presence of anxiety/depression in the post-COVID period were assessed.

Results. In patients with COPD before COVID-19, the average total score on the visual-analogue scale was 89,5 [83,8; 95], and after COVID-19 it was 70 [64,5; 80] points. In the post-covid period, 91 % of people with COPD noted some mobility limitations, 33,3 % experienced difficulties with self-care, 65,4 % of patients could not engage in habitual activities, 60,3 % suffered pronounced pain or discomfort, and 29,5 % of patients had severe anxiety or depression. In patients with asthma before COVID-19, the average total score was 90 [88,4; 91] points, and after COVID-19 it was 75 [70,2; 80,2]. In the post-ovarian period, mobility limitations were noted by 71,2 % of patients, and 64,4 % had difficulties with taking care of themselves, 54,8 % could not engage in habitual activities. At the same time, 78,1 % of patients experienced pain or discomfort, and 58,9 % had moderate anxiety or depression.

Conclusions. COVID-19 has led to a significant decrease in the quality of life in patients with asthma and COPD. This may be associated with a worsening of the course of the disease and increase in the number of exacerbations of these pulmonary pathologies, resulting in significant limitation of mobility, growing pain or discomfort, as well as the occurrence of severe anxiety or depression.

Keywords. Quality of life, bronchopulmonary pathologies, bronchial asthma, COPD, COVID-19.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) отно-

сятся к наиболее распространенным хроническим заболеваниям респираторной системы, которые в случае тяжелого течения могут приводить к стойкой потере трудоспособно-

сти и инвалидизации пациентов¹. В период пандемии COVID-19 данная группа пациентов вызвала особую обеспокоенность в связи с существованием высокого риска тяжелого течения инфекционной патологии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, который обладает особой тропностью к рецепторам клеток слизистой оболочки респираторного тракта, а также по поводу возможных отсроченных последствий перенесенной инфекции в данной группе лиц.

Согласно результатам многоцентровых исследований, у пациентов с ХОБЛ наблюдалась более высокая вероятность тяжелого течения COVID-19 с возможными неблагоприятными исходами вплоть до летальных [1–3]. Однако особый интерес вызывал вопрос о потенциальном влиянии перенесенного COVID-19 на течение ХОБЛ в постковидном периоде. По данным последних опубликованных работ, у пациентов с ХОБЛ, перенесших COVID-19, в отсроченном периоде на фоне развития вирусно-бактериальных осложнений наблюдается повышение частоты и удлинение периодов обострений данной патологии, что ведет к прогрессированию заболевания, а также к утяжелению общего состояния данной группы больных, и в значительной степени может сказываться на их качестве жизни [4; 5].

Бронхиальная астма (БА) в период пандемии COVID-19 в меньшей степени проявила себя в качестве потенциально фактора, усугубляющего течение коронавирусной инфекции и повышающего риск неблагоприятных исходов [6; 7]. Однако у части пациен-

тов также наблюдались случаи тяжелого течения инфекционного процесса, вызванного вирусом SARS-CoV-2. У лиц с легкой БА данная инфекция чаще всего протекала бессимптомно или в легкой форме, но у пациентов с тяжелой или неконтролируемой БА риск неблагоприятного течения COVID-19 был значительно выше и в ряде случаев сопровождался летальным исходом. По данным последних исследований установлено, что в постковидном периоде у части пациентов течение астмы становится более тяжелым и неконтролируемым, нарастают симптомы одышки, возникает потребность в увеличении ступени терапии, что также может негативно отражаться на уровне качества жизни у данной группы пациентов [8; 9].

Цель исследования – провести сравнительную оценку качества жизни пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких в период до и после перенесенной инфекции COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ретроспективном динамическом сравнительном исследовании по принципу «от причины к следствию» принял участие 151 пациент, находившийся на госпитализации в УКБ № 4 Сеченовского Университета г. Москвы. Всего в исследование было включено 73 пациента с установленным диагнозом бронхиальной астмы, ранее перенесших COVID-19, а также 78 пациентов с установленным диагнозом ХОБЛ и перенесенного COVID-19. В таблице представлена сравнительная характеристика групп пациентов по основным клиническим параметрам.

Отбор пациентов для участия в исследовании проводился по следующим критериям включения: возраст пациента старше 18 лет, наличие установленного диагноза бронхиальной астмы или ХОБЛ, наличие в анамнезе

¹ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD (2023 report). 2023, available at: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>. Accessed Jan 6 2023; Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2019, available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf> Accessed 2019 Dec 12.

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Группа пациентов	Пациенты с ХОБЛ, ранее перенесшие COVID-19	Пациенты с бронхиальной астмой, ранее перенесшие COVID-19
Количество участников, абс.	78	73
Средний возраст (диапазон, медиана возраста)	65,4 лет (от 40 до 88 лет медиана – 65,5)	58 лет (от 21 до 84 лет, медиана – 62)
Распределение по полу, абс.	Мужчины – 53, женщины – 25	Мужчины – 27, женщины – 46
Количество лиц в стадии обострения, %	93,6	95

лабораторно-подтвержденной перенесенной коронавирусной инфекции в течение года до момента включения в исследование, согласие на участие в исследовании. Критерии не включения: возраст пациента младше 18 лет, наличие конкурирующего легочного заболевания, нахождение в острой фазе вирусного или инфекционного заболевания, наличие онкологических заболеваний, гипертоническая болезнь в стадии декомпенсации, сахарный диабет, хронические болезни печени и почек, недееспособность, беременность, отказ от участия в исследовании. От всех пациентов, принявших участие в исследовании, было получено письменное информированное согласие. Проведение данного исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 01-22 от 20.01.2022). Работа проводилась в соответствии с кодексом этики (Хельсинкская декларация).

Сбор информации проходил путем устного опроса пациентов с использованием универсального валидизированного опросника для комплексной оценки качества жизни EuroQol – 5D, дополненного визуально-аналоговой шкалой (visual analogue scale, VAS) от 0 до 100 баллов [10; 11]. Данный опросник позволяет оценить профиль здоровья пациентов по пяти различным параметрам:

подвижность, уход за собой, привычная повседневная деятельность, наличие боли или дискомфорта, ощущение тревоги или депрессии [12]. Каждый вопрос имеет три уровня ответов. Важной особенностью данного опросника является быстрота его заполнения (от 2 до 5 мин), улучшенная система оценки психометрических характеристик, а также возможность применения у лиц с широким спектром заболеваний, в том числе с хроническими легочными патологиями [13].

Для статистической обработки полученных результатов опроса использовалось программное обеспечение IBM SPSS Statistics Version 20.0. С помощью использования критерия Колмогорова – Смирнова проводилась проверка распределения на нормальность.

Учитывая, что большинство пар были не нормально распределенными, для количественных переменных были рассчитаны медианы и межквартильный размах ($Me [Q_{25} - Q_{75}]$), категориальные переменные представлены в виде абсолютных значений и процентов (%).

Для определения статистически значимых различий были использованы непараметрические критерии для парных сравнений (критерий знаков и критерий Вилкоксона). Статистически значимыми считались результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов с бронхиальной астмой до заражения COVID-19 среднее значение балла по шкале VAS составило 90 [88,4; 91]. В постковидном периоде у большинства пациентов из данной группы отмечалось значительное ухудшение самочувствия, что привело к снижению среднего балла до 75 [70,2; 80,2] (рис. 1). Различие баллов по VAS до и после перенесенного COVID-19 у пациентов с БА было достоверным. С помощью непараметрических критериев знаков и критерия Вилкоксона были установлены статистически достоверные различия между количеством баллов по VAS у пациентов из данной группы в период до и после перенесенной инфекции COVID-19 ($p < 0,05$).

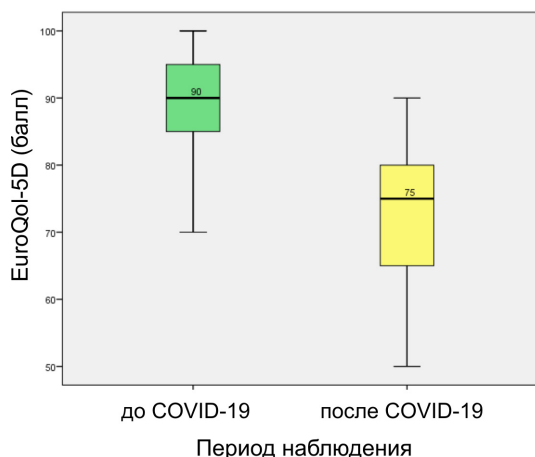


Рис. 1. Результаты оценки качества жизни у пациентов с БА в период до и после заражения COVID-19 с помощью визуально-аналоговой шкалы (VAS)

При оценке отдельных параметров профиля здоровья по опроснику EuroQol-5D у пациентов с БА после перенесенного COVID-19 было установлено, что 71,2 % отмечают некоторые затруднения при самостоятельном передвижении, а 11 % – не могут передвигаться самостоятельно. Большая часть пациентов с БА (64,4 %) могут полноценно

ухаживать за собой, у трети (32,9 %) выявляются определенные трудности, связанные с уходом. У половины пациентов из исследуемой группы (54,8 %) были установлены определенные ограничения, связанные с необходимостью участия в своей привычной деятельности, и 34,2 % пациентов с астмой не могут выполнять привычные физические действия по причине тяжести течения данного легочного заболевания. При оценке выраженности боли или дискомфорта, опосредованных симптомами астмы, было установлено, что 78,1 % пациентов испытывали умеренную боль или дискомфорт, а у 15,1 % пациентов из данной группы жалобы были ярко выраженными. Более чем у половины пациентов (58,9 %) выявлена умеренная тревога или депрессия, у 8,2 % – симптомы были ярко выраженными, и 32,9 % пациентов не отмечали тревогу или депрессию.

Среди пациентов с ХОБЛ до заражения COVID-19 среднее значение общего балла по визуально-аналоговой шкале (VAS) составляло 89,5 [83,8; 95]. В постковидном периоде среднее значение балла по шкале значительно уменьшилось и составило уже 70 [64,5; 80] (рис. 2).

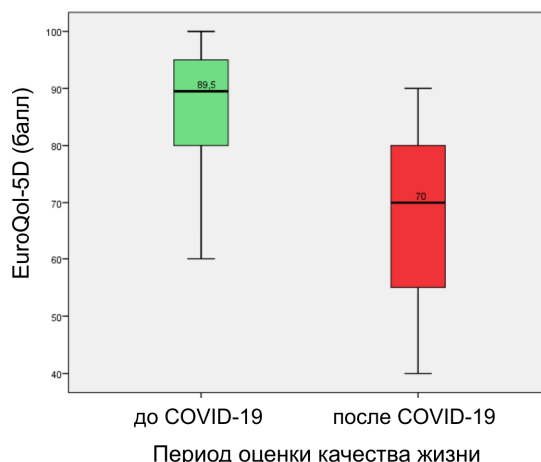


Рис. 2. Результаты оценки качества жизни в группе пациентов с ХОБЛ в период до и после заражения COVID-19 с помощью визуально-аналоговой шкалы (VAS)

Установлено, что различие между количеством баллов в период до и после перенесенного COVID-19 в группе пациентов, страдающих ХОБЛ, является статистически достоверным ($p < 0,05$).

Согласно данным, полученным при оценке профиля здоровья по пяти направлениям, установлено, что из группы с ХОБЛ 91 % пациентов отмечали некоторые трудности при передвижении, а 9 % не могли передвигаться самостоятельно без помощи. 57,7 % пациентов с ХОБЛ не испытывали затруднений при уходе за собой, 33,3 % отмечали некоторые трудности, и 9 % требовалась помощь в уходе. В процессе опроса было установлено, что большая часть пациентов (65,4 %) не могла заниматься привычной деятельностью в связи с выраженностью симптомов ХОБЛ, а 29,5 % испытывали определенные трудности при занятии повседневной деятельностью, и только 5,1 % не отмечали подобных затруднений. У 60,3 % пациентов из группы с ХОБЛ было отмечено присутствие выраженной боли или дискомфорта, ассоциированных с тяжестью течения заболевания, у 38,5 % боль или дискомфорт были выражены умеренно, и только у 1,3 % пациентов симптомы отсутствовали. Также около трети пациентов с ХОБЛ (29,5 %) отмечали сильно выраженную тревогу или депрессию на фоне легочного заболевания, у большей части (62,8 %) данные симптомы были выражены умеренно, и отсутствовали у 1,3 % пациентов.

На данный момент в литературе существует крайне ограниченное число работ, посвященных вопросу качества жизни пациентов с хроническими легочными патологиями в постковидном периоде, что связано с новизной и малой изученностью отсроченных последствий COVID-19 у коморбидных пациентов. В ранее опубликованных работах описана связь между степенью контроля астмы, а также числом обострений ХОБЛ и

уровнем качества жизни данных пациентов [13; 14].

Таким образом, необходимо более длительное наблюдение в группах пациентов с хроническими легочными заболеваниями, перенесших COVID-19, с повторной оценкой качества жизни в отсроченном постковидном периоде. В дальнейшем потребуются проведение дополнительных исследований для выявления четкой связи между степенью тяжести перенесенного COVID-19, утяжелением симптомов БА и ХОБЛ в постковидном периоде и их влиянии на каждый отдельный параметр качества жизни данных пациентов. Полученные в дальнейшем результаты смогут дать дополнительную информацию для совершенствования методов профилактики отсроченных последствий перенесенной инфекции COVID-19 у лиц с хроническими легочными заболеваниями.

Выводы

После перенесенного COVID-19 установлено достоверное снижение показателя, отражающего качество жизни, у пациентов с бронхиальной астмой на 15 баллов и у пациентов с ХОБЛ на 19,5 балла – как следствие тяжелого течения и роста числа обострений данных легочных патологий в постковидном периоде. Усугубление течения астмы и нарастание симптомов ее и ХОБЛ, в свою очередь, приводят к выраженному ограничению подвижности, усилению боли или дискомфорта, а также к возникновению симптомов тревоги или депрессии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Leung J.M., Yang C.X., Tam A., Shaiparnich T. Hackett T.L., Singhera G.K., Dorscheid D.R., Sin D.D. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: impli-

cations for COVID-19. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (5): 2000688. DOI: 10.1183/13993003.00688-2020

2. *Alqabtani J.S., Oyelade T., Aldhabir A.M., Alghamdi S.M., Almebadi M., Alqabtani A.S., Quaderi S., Mandal S., Hurst J.R.* Prevalence, severity and mortality associated with COPD and smoking in patients with COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020; 15 (5): e0233147. DOI: 10.1371/journal.pone.0233147

3. *Pardhan S., Wood S., Vaughan M., Trott M.* The risk of COVID-19 related hospitalisation, intensive care unit admission and mortality in people with underlying asthma or COPD: a systematic review and meta-analysis. *Front. Med. (Lausanne).* 2021; 8: 668808. DOI: 10.3389/fmed.2021.668808

4. *Rajabi H., Mortazavi D., Konyalilar N., Aksoy G.T., Erkan S., Korkunc S.K., Kayalar O., Bayram H., Rabbarghazi R.* Forthcoming complications in recovered COVID-19 patients with COPD and asthma; possible therapeutic opportunities. *Cell Commun. Signal.* 2022; 20 (1): 173. DOI: 10.1186/s12964-022-00982-5

5. *Алекперов Р.И., Макарьяни Н.Н., Чушкин М.И., Абубикиров А.Ф., Кудрявцева Э.З., Абдуллаев Р.Ю.* Особенности течения хронической обструктивной болезни легких у пациентов, перенесших COVID-19. *Доктор.Ру.* 2024; 23 (1): 7–14. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-1-7-14 / *Alekperov R.I., Makaryants N.N., Chusbskin M.I., Abubikirov A.F., Kudryavtseva E.Z., Abdullayev R.Yu.* Chronic obstructive pulmonary disease in post-COVID-19 patients. *Doctor.Ru.* 2024; 23 (1): 7–14 (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-1-7-14

6. *Zhang J.J., Dong X., Cao Y.Y., Yuan Y.D., Yang Y.B., Yan YQ, Akdis C.A., Gao Y.D.* Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020; 75 (7): 1730–1741. DOI: 10.1111/all.14238

7. *Lombardi C., Gani F., Berti A., Comberiati P., Peroni D., Cottini M.* Asthma and COVID-19:

a dangerous liaison? *Asthma Res Pract.* 2021; 7 (1): 9. DOI: 10.1186/s40733-021-00075-z

8. *Muntean I.A., Leru P.M., Pintea I., Bocsan I.C., Dobrican C.T., Deleanu D.A.* A retrospective study regarding the influence of COVID-19 disease on asthma. *BMC Pulm Med.* 2023; 23 (1): 22. DOI: 10.1186/s12890-023-02309-7

9. *Kwok W.C., Tam T.C.C., Lam D.C.L., Leung J.K.C., Chan K.P.F., Chan S.K.S., Chiang K.Y., Ip M.S.M., Ho J.C.M.* Worsening of asthma control after recovery from mild to moderate COVID-19 in patients from Hong Kong. *Respir Res.* 2023; 24 (1): 53. DOI: 10.1186/s12931-023-02363-z

10. *Мусина Н.З., Федяева В.К.* Методы расчета QALY как интегрального показателя эффективности в процессе комплексной оценки лекарственных препаратов. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология* 2017; 1 (10): 66–71. DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.1.066-071 / *Musina N.Z., Fedyaeva V.K.* The use of QALY as an integral measure of effectiveness in the evaluation of medical technologies. *Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya* 2017; 1 (10): 66–71 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.1.066-071

11. *Janssen M.F., Pickard A.S., Golicki D., Gudex C., Niewada M., Scalone L., Swinburn P., Busschbach J.* Measurement properties of the EQ-5D-5L compared to the EQ-5D-3L across eight patient groups: a multi-country study. *Qual Life Res.* 2013; 22 (7): 1717–27. DOI: 10.1007/s11136-012-0322-4

12. *Devlin N., Parkin D., Janssen B.* Methods for Analysing and Reporting EQ-5D Data. Cham (CH): Springer 2020. PMID: 33347096

13. *Hernandez G., Garin O., Dima A.L., Pont A., Marti Pastor M., Alonso J., Van Ganse E., Laforest L., de Bruin M., Mayoral K., Serra-Sutton V., Ferrer M.; ASTRO-LAB Group.* Euro-Qol (EQ-5D-5L) Validity in Assessing the Qual-

ity of Life in Adults With Asthma: Cross-Sectional Study. *J Med Internet Res.* 2019; 21 (1): e10178 DOI: 10.2196/10178

14. *Hurst J.R., Skolnik N., Hansen G.J., Anzueto A., Donaldson G.C., Dransfield M.T., Varghese P.* Understanding the impact of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations on patient health and quality of life. *Eur J Intern Med.* 2020; 73: 1–6. DOI: 10.1016/j.ejim.2019.12.014

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Свист П.Г. – сбор и обработка материала, написание статьи.

Торчинский Н.В. – обработка материала, редактирование.

Авдеев С.Н. – редактирование.

Брико Н.И. – редактирование.

Поступила: 26.07.2024

Одобрена: 16.09.2024

Принята к публикации: 16.09.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Сравнительная оценка качества жизни у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких в период до и после перенесенной инфекции COVID-19 / П.Г. Свист, Н.В. Торчинский, С.Н. Авдеев, Н.И. Брико // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 5. – С. 19–26. DOI: 10.17816/pmj41519-26

Please cite this article in English as: Shashurina Yu.A., Kobaidze E.G. Svist P.G., Torchinsky N.V., Avdeev S.N., Briko N.I. Comparative assessment of the quality of life in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease before and after COVID-19. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 5, pp. 19-26. DOI: 10.17816/pmj41519-26

Научная статья

УДК 616.33-002.44-089.87 (047.3)

DOI: 10.17816/pmj41527-34

ПЕРФОРАТИВНЫЕ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫЕ ЯЗВЫ: ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ

В.А. Самарцев^{1,2}, А.А. Паршаков^{1,2*}, М.П. Кузнецова^{1,2}, А.А. Муханов¹

¹Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,

²Городская клиническая больница № 4, г. Пермь, Российская Федерация

PERFORATED GASTRODUODENAL ULCERS: PERIOPERATIVE PROGNOSIS AND PREVENTION OF COMPLICATIONS

V.A. Samartsev^{1,2}, A.A. Parshakov^{1,2*}, M.P. Kuznetsova^{1,2}, A.A. Muhanov¹

¹E.A. Vagner Perm State Medical University,

²City Clinical Hospital No. 4, Perm, Russian Federation

Цель. Повышение эффективности лечения пациентов с перфоративными гастродуоденальными язвами (ПГДЯ) за счет прогнозирования послеоперационных осложнений и летальности.

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения 127 пациентов с ПГДЯ. В лечении всех пациентов применялись прогностические шкалы: ASA, SOFA, Peptic Ulcer Perforation Score (PULP), Мангеймский индекс перитонита (МИП). При выборе оперативного доступа и объема оперативного лечения использовались специализированные классификации (DEP и классы язвенных дефектов), разработанные в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.

Результаты. Язвы двенадцатиперстной кишки встретились у 97 (76,4 %) пациентов, язвы желудка – у 28 (22,0 %), сочетанные язвы – у 2 (1,6 %). По клинической форме хронический характер язвы отмечен у 81 (63,8 %) пациента, острые язвы – у 46 (36,2 %). У всех лиц с хроническими язвами выявлена инфекция *Helicobacter pylori*. Наиболее часто пациенты обращались за медицинской помощью в пер-

© Самарцев В.А., Паршаков А.А., Кузнецова М.П., Муханов А.А., 2024

тел. +7 952 324 58 30

e-mail: parshakov@psma.ru

[Самарцев В.А. – заведующий кафедрой общей хирургии, доктор медицинских наук, профессор, ORCID: 0000-0001-6171-9885; Паршаков А.А. (*контактное лицо) – доцент кафедры общей хирургии, кандидат медицинских наук, ORCID: 0000-0003-2679-0613; Кузнецова М.П. – ассистент кафедры общей хирургии, кандидат медицинских наук, ORCID: 0000-0001-8403-4926; Муханов А.А. – студент VI курса лечебного факультета, ORCID: 0009-0000-5297-506X].

© Samartsev V.A., Parshakov A.A., Kuznetsova M.P., Muhanov A.A., 2024

tel. +7 952 324 58 30

e-mail: parshakov@psma.ru

[Samartsev V.A. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of General Surgery, ORCID: 0000-0001-6171-9885; Parshakov A.A. (*contact person) – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of General Surgery, ORCID: 0000-0003-2679-0613; Kuznetsova M.P. – PhD (Medicine), Assistant of the Department of General Surgery, ORCID: 0000-0001-8403-4926; Muhanov A.A. – 6th-year Student of the Medical Faculty, ORCID: 0009-0000-5297-506X].

вые 6 ч с момента перфорации – 53 (41,7 %) случая; от 6 до 12 ч – 24 (18,9 %), 12–24 ч – 17 (13,4 %), более 24 ч – 33 (26,0 %). Летальный исход отмечен у 45 (35,5 %) пациентов, 82 (64,5 %) человека выписаны с выздоровлением. Частота летальности была достоверно выше у пациентов со 2-й и 3-й степенями по МИП, исходно высоким риском по шкале PULP, а также госпитализацией свыше 24 ч после перфорации. На основании используемых шкал предложены показания для лапароскопического ушивания язвы.

Выводы. Факторами риска неблагоприятного исхода при ПГДЯ являются следующие критерии: операция через 24 ч после перфорации, 2–3-й степени по МИП, а также больше 8 баллов по прогностической шкале PULP. У пациентов с ПГДЯ из группы высокого операционно-анестезиологического риска с отягощенным коморбидным фоном риск развития сепсиса составляет более 30 %. Лапароскопические технологии ушивания ПГДЯ предпочтительней использовать в сроки до 6 ч от момента перфорации у имеющих не более 7 баллов по PULP, 1-й степени – по МИП, менее 9 баллов – по классификации DEP и IIC, IIIC, IVA, IVB, IVC классах язвенного дефекта.

Ключевые слова. Перфоративные гастродуоденальные язвы, перитонит, прогнозирование послеоперационных осложнений, летальность, прогностические шкалы.

Objective. To improve the effectiveness of treatment for patients with perforated gastroduodenal ulcers (PGDU) by developing criteria for predicting postoperative complications and mortality.

Materials and methods. The treatment outcomes of 127 patients with PGDU were analyzed. Prognostic scales ASA, SOFA, Peptic Ulcer Perforation Score (PULP), and the Mannheim Peritonitis Index (MPI) were used for the assessment in all the patients. Specialized classifications (DEP and ulcer defect classes) developed at Sklifosovsky Research Institute For Emergency Medicine were employed to determine the surgical approach and the extent of surgical intervention.

Results. Duodenal ulcers were observed in 97(76.4 %) patients, gastric ulcers in 28(22.0 %), and combined ulcers in 2(1.6 %). According to the clinical form, chronic ulcers were identified in 81 (63.8 %) patients, while acute ones were detected in 46(36.2 %) patients. *Helicobacter pylori* infection was revealed in all patients with chronic ulcers. The majority of patients sought medical care within the first 6 hours after perforation (53 patients, 41.7 %); from 6 to 12 hours – 24 patients (18.9 %), 12–24 hours – 17 patients (13.4 %), and in more than 24 hours – 33 patients (26.0 %). Fatal outcome occurred in 45 (35.4 %) patients, while 82 (64.4 %) patients were discharged after the recovery had been observed. The mortality rate was significantly higher in patients with MPI grades 2 and 3, in those with an initially high risk according to the PULP scale, and those who were hospitalized more than 24 hours after perforation. Indications for laparoscopic ulcer suturing were proposed based on the scales used.

Conclusions. The risk factors for adverse outcomes in PGDU include the following criteria: surgery performed more than 24 hours after perforation, MPI 2-3 grades, and a PULP scale score more than 8. In patients with PGDU who are at high surgical-anesthetic risk and have a complicated comorbid background, the risk of sepsis development is more than 30 %. Laparoscopic techniques for suturing PGDU are preferable when performed within 6 hours of perforation, with a PULP score not more than 7, MPI grade 1, and DEP classification scores less than 9, specifically in IIC, IIIC, IVA, IVB, and IVC ulcer defect classes.

Keywords. Perforated gastroduodenal ulcers, peritonitis, prediction of postoperative complications, mortality, prognostic scales.

ВВЕДЕНИЕ

Частота встречаемости перфоративных гастродуоденальных язв (ПГДЯ) в настоящее время во всем мире остается на достаточно высоком уровне и достигает 25 случаев на сто тысяч населения [1]. В России этот показатель сопоставим: по данным за 2022 г. бы-

ло выполнено около 16 тыс. оперативных вмешательств по поводу ПГДЯ, причем более чем у 5 тыс. пациентов операции проведены спустя более 24 ч с момента перфорации. Летальность при ПГДЯ в настоящее время варьируется от 6,5 до 12,5 % случаев [2–4]. Неблагоприятными факторами, влияющими на исход, являются: позднее обращение за

медицинской помощью (более 24 ч после перфорации), а также развитие сепсиса и септического шока [3]. В Пермском крае за 2022 г. медицинская помощь оказана 358 пациентам с ПГДЯ, из них 61 (17,0 %) – после 24 ч с момента перфорации. Оперативные вмешательства выполнены 354 (98,9 %) пациентам (из них у 59 (17,7 %) – спустя 24 ч от момента перфорации), из них открытые операции выполнены у 336 (94,9 %) человек, лапароскопические – у 18 (5,1 %). Летальность составила 16,2 %, а после 24 ч от перфорации – 44, 26 % [5].

Наиболее значимыми факторами риска развития ПГДЯ являются: носительство инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), а также длительный прием нестероидных противовоспалительных препаратов. Превалирующее значение имеет инфекция *H. pylori*, средняя ее распространённость у пациентов с ПГДЯ составляет 58 % [1; 6].

Методы операций у пациентов с ПГДЯ постоянно совершенствуются. Классические подходы включают ушивание язвы или дистальную резекцию желудка [7–8]. Однако последние достижения хирургии привели к широкому внедрению мини-инвазивных методик, таких как лапароскопическое ушивание язвы, эндоскопическое клипирование и стентирование [9–10]. Согласно данным различных отечественных и зарубежных авторов, лапароскопическое ушивание ПГДЯ приводит к достоверному снижению частоты осложнений и летальности, по сравнению с операциями, выполненными через лапаротомный доступ [9; 11–13]. Однако, несмотря на достигнутые успехи, частота осложнений и летальных исходов остается достаточно высокой, особенно среди пациентов старшей возрастной группы с сопутствующими заболеваниями и тяжелым коморбидным фоном.

Цель исследования – повышение эффективности лечения пациентов с ПГДЯ за

счет прогнозирования послеоперационных осложнений и летальности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено ретроспективное исследование пациентов с ПГДЯ. Критерии включения: возраст старше 18 лет, острые и хронические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), осложненные перфорацией, выполненное оперативное вмешательство. В результате в исследование были включены 127 человек.

При поступлении в приемное отделение пациентам выполнялся весь спектр диагностических исследований, утвержденный национальными клиническими рекомендациями. У 28 (22,0 %) пациентов с неясной клинической симптоматикой выполнены мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и эзофагогастродуоденоскопия (ЭФГДС). У пациентов с подтвержденным диагнозом ПГДЯ для определения риска развития осложнений и летальности использовались прогностические шкалы: американского общества анестезиологов (ASA) и Peptic Ulcer Perforation Score (PULP) [14]. В шкалу PULP включены следующие критерии: возраст старше 65 лет – 3 балла, наличие сопутствующих онкологических заболеваний или синдрома приобретенного иммунодефицита – 1 балл, наличие у пациента цирроза – 2 балла, предшествующий или постоянный прием глюкокортикостероидов – 1 балл, шок различной этиологии – 1 балл, время после перфорации более 24 ч – 1 балл, сывороточный креатинин 130 ммоль/л – 2 балла, коморбидный статус по шкале ASA 2 балла – 1 балл, ASA-3 – 3 балла, ASA-4 – 5 баллов, ASA-5 – 7 баллов. Результаты подсчета интерпретировали следующим образом: менее 7 баллов – риск летальности меньше 25 %, 8–18 баллов – более 25 %. Для

объективизации тяжести и прогнозирования летальности у пациентов с перитонитом использовался Мангеймский индекс (МИП). При диагностировании у пациента сепсиса или септического шока применяли шкалу SOFA.

В ходе операции для объективного выбора метода хирургического вмешательства и способа ушивания язвенного дефекта применялись классификации, разработанные в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского: DER и классы язвенных дефектов. Классификация DER включает три параметра: D (распространённость): 1 балл – поражение одной области брюшной полости; E (характер экссудата): серозный экссудат, инъекция сосудов брюшины, отсутствие или лёгкое снятие фибрина – 1 балл, гнойный экссудат, блестящая брюшина, отсутствие фибрина – 2 балла, гнойный экссудат, тусклая брюшина, удаление плотных фибринозных плёнок – 3 балла, ихорозный экссудат, массивные неснимаемые фибринозные наложения – 4 балла; параметр P (парез): диаметр кишечных петель 1,5–2 см, активная перистальтика – 1 балл; диаметр петель 2,0–3,0 см, ослабленная перистальтика с активными участками – 2 балла; диаметр 3,0–4,0 см, отсутствие перистальтики или её наличие на отдельных участках – 3 балла; диаметр свыше 4 см, отсутствие перистальтики – 4 балла. Классификация язвенных дефектов основана на размерах дефекта и окружающего воспалительного инфильтрата. Таким образом, размер язвы 1 мм и менее соответствует I классу, 2–5 мм – II классу, 6–10 мм – III классу, 11 мм и более – IV классу. Размер воспалительного инфильтрата соответствует дополнительному буквенному индексу: меньше 6 мм – A, 6–10 мм – B, 11 мм и более – C. На основании представленных шкал выставлялись показания для лапароскопического ушивания ПГДЯ. Показанием считали: 9 баллов и более по классификации перитонита DER, а также IIC, IIIC, IVA, IVB, IVC классы по

шкале язвенных дефектов [15]. В послеоперационном периоде все пациенты проходили лечение в условиях отделения интенсивной терапии, по стабилизации состояния в хирургическом отделении. Для оптимального восстановления после операции у всех больных применяли программу ускоренного выздоровления (Enhanced Recovery After Surgery).

Для статистической обработки полученных результатов и работы с графикой использовали язык программирования R. Количественные данные представлены в виде медианы (*Me*), а также первого и третьего квартилей. Для сравнения генеральных дисперсий двух или трех независимых выборок использовался критерий Хи-квадрат.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Медиана возраста пациентов составила 56,0 (39,0–70,0) лет. Пациентов мужского пола было 75 (59,1 %), женского – 52 (40,9 %). Все пациенты были распределены по времени от момента перфорации. Наиболее часто пациенты обращались за медицинской помощью в первые 6 ч с момента перфорации – 53 (41,7 %) человека. В период от 6 до 12 ч с момента перфорации обратились 24 (18,9 %) пациента, 12–24 ч – 17 (13,4 %), более 24 ч – 33 (26,0 %). По локализации язвенного дефекта в исследовании преобладали пациенты с язвами ДПК – 97 (76,4 %). Среди них язвы луковицы ДПК были у 96 (75,6 %) человек, постбульбарного отдела ДПК – у одного (0,8 %). Язва желудка встретилась у 28 (22,0 %) пациентов, из них антрального отдела – у 10 (7,9 %), пилорического отдела – у 10 (7,9 %), тела желудка – у 6 (4,7 %), кардиального отдела желудка – у 2 (2,4 %). Сочетанные (желудок и ДПК) язвы в исследовании отмечены у 2 (1,6 %). Большинство пациентов имели одиночные язвы (122 (96,1 %)), множественные – встретились

у 5 (3,9 %) человек. По характеру течения язва была хронической у 81 (63,8 %) пациента, острой – у 46 (36,2 %).

Все пациенты были стратифицированы по количеству баллов шкалы PULP: у 104 (81,9 %) человек сумма баллов не превышала 7 – (риск летальности не превышает 25 %), у 23 (18,1 %) – сумма баллов составила от 8 до 18 (риск летальности превышает 25 %). Распространенный перитонит отмечен у 94 (74,0 %) пациентов, местный неотграниченный – у 19 (15,0), местный отграниченный – у 14 (11,0). По характеру экссудата в брюшной полости: серозный перитонит отмечен у 5 (3,9 %) пациентов, серозно-фибринозный – у 61 (48,0 %), фибринозно-гнойный – у 61 (48,0 %). У всех пациентов с перитонитом проводилось бактериологическое исследование экссудата брюшной полости. При этом отмечено, что только 47,24 % высевов оказались положительными. Спектр идентифицированных микроорганизмов был весьма скудным, наиболее часто идентифицируемым этиопатогеном была *E. coli* – в 23,33 % случаев. У 9 пациентов с абдоминальным сепсисом и отрицательным результатом бактериологического исследования оценка микробного состава экссудата дополнительно проводилась методом газовой хроматографии / масс-спектрометрии. У всех этих пациентов был обнаружен полимикробный состав исследованных образцов. Следует отметить, что *H. pylori* преобладала в микробном составе всех исследованных экссудатов у пациентов с хроническими язвами. В работе В.А. Самарцев с соавт. (2021) показано, что этот микроорганизм достоверно чаще встречается в экссудате брюшной полости у пациентов, источник перитонита которых локализуется в желудке и ДПК в сравнении с экссудатами, полученными от пациентов с перитонитом с локализацией источника в тонкой или толстой кишке [16]. Для объективизации тяжести и прогнозирования леталь-

ности при перитоните использовался Мангеймский индекс (МИП). В результате 1-я степень тяжести (до 21 баллов) отмечена у 81 (63,8 %) пациента, 2-я степень (21–29 баллов) – у 39 (30,7 %), 3-я степень (более 29 баллов) – у 7 (5,5 %). У 37 (29,1 %) пациентов с ASA-III и ASA-IV, а также 24-часовым перитонитом, по данным шкалы SOFA, был диагностирован сепсис.

В качестве метода оперативного лечения у 103 (81,1 %) пациентов выполнено ушивание язвенного дефекта, из них в 9 (8,7 %) случаях использовались лапароскопические технологии. Показанием для лапароскопического ушивания язвенного дефекта считали следующие критерии: сроки до 6 ч от момента перфорации, результат не более 7 баллов по шкале PULP, 1-я степень перитонита на основании МИП, а также язвенные дефекты IIC, IIIC, IVA, IVB, IVC классов по шкале НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского [15]. В остальных случаях выполнялась срединная лапаротомия. Дистальная резекция желудка с анастомозом по Бильрот-II выполнена у 24 (18,9 %) человек. У всех пациентов, оперированных открытым доступом, ушивание апоневроза прямых мышц живота проводилось при помощи разработанной оригинальной методики, которая заключается в ушивании апоневроза двумя петлевыми нитями с антибактериальным покрытием (патент № RU 2803132 C2 от 15.02.2022). Первой петлевой нитью накладывали непрерывный шов с нижнего угла до середины лапаротомной раны по технологии Small Bytes с захватом брюшины и мышечно-апоневротического слоя. Второй петлевой нитью апоневроз ушивали аналогичным образом с верхнего края лапаротомной раны, продолжая ниже узла на первой нити на 3–4 см. Далее первой нитью продолжали накладывать шов вверх лапаротомной раны. При наложении шва первый

вкол делали латеральнее границы белой линии и влагалища прямой мышцы живота. Выкол делали на расстоянии 1,5 см от вкола параллельно белой линии живота. Следующий вкол делали на противоположной стороне разреза на уровне предыдущего вкола, также отступя латеральнее границы белой линии и влагалища прямой мышцы живота. Выкол иглы на расстоянии 1,5 см от вкола параллельно белой линии живота. После наложения шва петлю разрезали у иглы, нить с иглой прошивали на противоположную сторону раны, нити завязывали. Второй нитью накладывали аналогичный шов от центра к нижнему углу раны.

Все пациенты после операции продолжили лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Релапаротомия по поводу послеоперационного перитонита потребовалась в 7 (5,9 %) случаях. У 2 (1,7 %) пациентов после срединной лапаротомии отмечена полная эквентрация. Она была устранена на повторном оперативном вмешательстве. Низкий процент релапаротомии подтверждает эффективности применения оригинальной методики ушивания апоневроза после лапаротомии.

После проведенного лечения 82 (64,5 %) человека выписаны с выздоровлением. Длительность послеоперационной госпитализации у пациентов после лапароскопического ушивания язвы составила 6,0 (5,0–6,0) суток, после открытого ушивания язвы – 7,0 (3,5–9,0), после дистальной резекции желудка с анастомозом по Бильрот-II – 6,5 (1,0–15). Сроки госпитализации статистически значимо не отличались. Диагностика и лечения пациентов с сепсисом проводилось согласно критериям Sepsis-3.

Летальный исход на фоне развития синдрома полиорганной недостаточности в общей когорте пациентов отмечен у 45 (35,5 %) человек. При стратификации паци-

ентов на степени по МИП частота летальности была значительно выше у пациентов со 2-й и 3-й степенями ($p < 0,01$) и составила: 13,6 % у пациентов с 1-й степенью, 71,8 % – у пациентов со 2-й степенью, и 85,7 % – у пациентов с 3-й степенью. Высокая доля летальности, вероятно, связана с большим процентом пациентов в исследовании с поздней обращаемостью (более 24 ч – 33 (26,0 %) пациента), а также распространенного перитонита и сепсиса (37 (29,1 %) пациентов). Отмечена достоверная связь между увеличением частоты летальности и оперативным вмешательством, выполненным через 24 ч после перфорации ($p < 0,01$). Также летальность достоверно чаще была отмечена у пациентов с исходно высоким риском по шкале PULP ($p < 0,01$). Полученные данные коррелируют с частотой летальности в Пермском крае в частности и в Российской Федерации в целом [5]. Важно отметить, что летальных исходов у пациентов, оперированных при помощи лапароскопических технологий, отмечено не было.

Выводы

Факторами риска неблагоприятного исхода при ПГДЯ являются следующие критерии: операция через 24 ч после перфорации, 2–3-й степени по МИП, а также больше 8 баллов по прогностической шкале PULP. У пациентов с ПГДЯ из группы высокого операционного-анестезиологического риска с отягощенным коморбидным фоном риск развития сепсиса составляет более 30 %. Лапароскопические технологии ушивания ПГДЯ предпочтительней использовать в сроки до 6 ч от момента перфорации, при этом должно быть не более 7 баллов по PULP, 1-й степени по МИП, менее 9 баллов по классификации DEB и IIC, IIC, IVA, IVB, IVC классах язвенного дефекта.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК /
REFERENCES**

1. *Amalia R., Vidyani A., Itishom R., Efendi W.I., Danardono E., Wibowo B.P., Parewangi M.L., Miftabussurur M., Malaty H.M.* The Prevalence, Etiology and Treatment of Gastro-duodenal Ulcers and Perforation: A Systematic Review. *J. Clin. Med.* 2024; 13: 1063. DOI: 10.3390/jcm13041063
2. *Timerbulatov S.V., Timerbulatov V.M., Khisamutdinova R.I., Timerbulatov M.V.* Perforated gastric and duodenal ulcers: treatment options. *Int. Phys. Med. Rehab. J.* 2018; 3 (1): 95–98. DOI: 10.15406/IPMRJ.2018.03.00084
3. *Vaswani U., Bhamre S.* A Clinical Study of Peptic Ulcer Perforation. *J. Med. Sci.* 2018; 5 (1): 1–4. DOI: 10.18311/MVPJMS/2018/V5/I1/9903
4. *Seyoum N., Ethicha D., Assefa Z., Nega B.* Risk Factors that Affect Morbidity and Mortality in Patients with Perforated Peptic Ulcer Diseases in a Teaching Hospital. *Ethiop. J. Health Sci.* 2020; 30 (4): 549–558. DOI: 10.4314/EJHS.V30I4.10
5. *Ревизишвили А.Ш., Оловянный В.Е., Сажин В.П., Марков П.В., Гогия Б.Ш., Горин Д.С., Ушаков А.А., Оруджева С.А., Кузнецов А.В., Шелина Н.В., Овечкин А.И.* Хирургическая помощь в Российской Федерации. М. 2023; 186 / *Revishvili A.SH., Olovyannyj V.E., Sazhin V.P., Markov P.V., Gogiya B.SH., Gorin D.S., Ushakov A.A., Orudzheva S.A., Kuznecov A.V., SHelina N.V., Ovechkin A.I.* *Hirurgicheskaya pomoshch' v Rossijskoj Federacii.* Moscow 2023; 186 (in Russian).
6. *Patel K., Agarwal H., Mangtani J.K., Gupta N.* Risk factors affecting peptic ulcer perforation. *Int. J. Sci. Res.* 2021; 10 (3): 11–14. DOI: 10.36106/9500445
7. *Тарасенко С.В., Натальский А.А., Панин С.И., Сажин И.В., Юдин В.А., Сажин В.П., Песков О.Д., Богомолов А.Ю.* Современные аспекты комплексного лечения перфоративной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова* 2021; (1): 42–46. DOI: 10.17116/hirurgia202101142 / *Tarassenko S.V., Natal'skiy A.A., Panin S.I., Sazhin I.V., Yudin V.A., Sazhin V.P., Peskov O.D., Bogomolov A.Yu.* Modern aspects of the complex treatment of perforated gastric and duodenal ulcer. *Pirogov Russian Journal of Surgery* 2021; (1): 42–46 (in Russian). DOI: 10.17116/hirurgia202101142
8. *Zhu C., Badach J., Lin A., Mathur N., McHugh S., Saracco B., Hong, Y.K.* Omental patch versus gastric resection for perforated gastric ulcer: Systematic review and meta-analysis for an unresolved debate. *Am. J. Surg.* 2021; 221 (5): 935–941. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2020.07.039
9. *Панин С.И., Бебуришвили А.Г., Федоров А.В., Сажин И.В., Михин И.В., Нишневич Е.В., Левчук А.Л., Тимербулатов Ш.В.* Лапароскопическое и лапароскопически ассистированное ушивание прободной язвы (метаанализ). *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова* 2023; (2): 72–78. DOI: 10.17116/hirurgia202302172 / *Panin S.I., Beburishvili A.G., Fedorov A.V., Sazhin I.V., Mikhin I.V., Nishnevich E.V., Levchuk A.L., Timerbulatov Sh.V.* Laparoscopic versus laparoscopy-assisted suturing of perforated peptic ulcers (meta-analysis). *Pirogov Russian Journal of Surgery* 2023; (2): 72–78. DOI: 10.17116/hirurgia202302172 (in Russian)
10. *Negm S., Mohamed H., Shafiq A., AbdelKader T., Ismail A., Yassin M., Farag A.* Combined endoscopic and radiologic intervention for management of acute perforated peptic ulcer: a randomized controlled trial. *World J. Emerg. Surg.* 2022; 17 (1): 24. DOI: 10.1186/s13017-022-00429-9
11. *Панин С.И., Сажин В.П.* О перспективах совершенствования российских клинических рекомендаций и снижения летальности при прободной язве. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова* 2024; (2): 5–13.

DOI: 10.17116/hirurgia20240215 / Panin S.I., Sazhin V.P. Improvement of Russian clinical guidelines and reduction of mortality in perforated ulcers. *Pirogov Russian Journal of Surgery* 2024; (2): 5–13. DOI: 10.17116/hirurgia20240215 (in Russian)

12. Cocco D., Leanza S. A Review on Treatment of Perforated Peptic Ulcer by Minimally Invasive Techniques. *Maedica* 2022; 17 (3): 692–698. DOI: 10.26574/maedica.2022.17.3.692

13. Уханов А.П., Захаров Д.В., Жилин С.А., Большаков С.В., Кочетыгов Д.В., Леонов А.И., Муминов К.Д., Асельдеров Ю.А. Экстренная лапароскопия при лечении перфоративных гастродуоденальных язв. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2022 (12): 61–67. DOI: 10.17116/hirurgia202212161 / Ukhonov A.P., Zakharov D.V., Zhilin S.A., Bolshakov S.V., Kochetygov D.V., Leonov A.I., Muminov K.D., Aselderov Yu.A. Emergency laparoscopy in the treatment of perforated gastroduodenal ulcers. *Pirogov Russian Journal of Surgery* 2022 (12): 61–67. DOI: 10.17116/hirurgia202212161 (in Russian).

14. Møller M.H., Engebjerg M.C., Adamson S., Bendix J., Thomsen R.W. The Peptic Ulcer Perforation (PULP) score: a predictor of mortality following peptic ulcer perforation. A cohort study. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2012; 56 (5): 655–662. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2011.02609.x

15. Хрипун А.И., Алимов А.Н., Сажин И.В., Чуркин А.А. Современные критерии выбора способа оперативного лечения при перфоративной дуоденальной язве как компоненты FAST TRACK SURGERY. Журнал «Неотложная

хирургия им. И.И. Джанелидзе» 2021; 3 (4): 21–26 / Khripun A.I., Alimov A.N., Sazhin I.V., Churkin A.A. Modern criteria for choosing a method of surgical treatment for perforated duodenal ulcer as components of FAST TRACK SURGERY. *The Journal of Emergency surgery of I.I. Dzhanelidze* 2021; 3 (4): 21–26 (in Russian).

16. Самарцев В.А., Кузнецова М.П., Гаврилов В.А., Пушкарев Б.С., Масленникова И.Л., Кузнецова М.В. Сравнительные результаты бактериального исследования перитонеального экссудата при вторичном распространенном перитоните. Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского 2021; 9 (4): 111–117. DOI: 10.33029/2308-1198-2021-9-4-111-117 / Samartsev V.A., Kuznetsova M.P., Gavrilov V.A., Pushkarev B.S., Maslennikova I.L., Kuznetsova M.V. Comparative results of bacterial study of peritoneal exudate in secondary generalized peritonitis. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal* 2021; 9 (4): 111–117. DOI: 10.33029/2308-1198-2021-9-4-111-117 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 11.07.2024

Одобрена: 12.09.2024

Принята к публикации: 16.09.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Перфоративные гастродуоденальные язвы: периоперационное прогнозирование и профилактика осложнений / В.А. Самарцев, А.А. Паршаков, М.П. Кузнецова, А.А. Муханов // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 5. – С. 27–34. DOI: 10.17816/pmj41527-34

Please cite this article in English as: Samartsev V.A., Parshakov A.A., Kuznetsova M.P., Muhanov A.A. Perforated gastroduodenal ulcers: perioperative prognosis and prevention of complications. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 5, pp. 27–34. DOI: 10.17816/pmj41527-34

Научная статья

УДК 616.248

DOI: 10.17816/pmj41535-44

ВЛИЯНИЕ КИШЕЧНОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ И ЭНДОТОКСИНЕМИИ НА ТЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ

М.А. Грахова^{1,2*}, И.А. Трошина¹, Т.И. Голубева¹, А.М. Павлова¹, А.П. Плужникова²

¹Тюменский государственный медицинский университет,

²Областная клиническая больница № 1, г. Тюмень, Российская Федерация

INFLUENCE OF INTESTINAL PERMEABILITY AND ENDOTOXINEMIA ON THE COURSE OF ASTHMA IN OBESE PATIENTS

M.A. Grakhova^{1,2*}, I.A. Troshina¹, T.I. Golubeva¹, A.M. Pavlova¹, A.P. Pluzhnikova

Tyumen State Medical University,

Regional Clinical Hospital No. 1, Tyumen, Russian Federation

Цель. Изучить особенности течения тяжелой бронхиальной астмы (БА) в сочетании с ожирением, а также оценить взаимосвязь уровня кишечного эндотоксина (ЭТ) и фекального зонгулина с клинико-лабораторными и инструментальными показателями у данной когорты пациентов.

Материалы и методы. В исследование было включено 98 пациентов с БА в сочетании с ожирением (1-я группа – легкая БА ($n = 47$), 2-я группа – тяжелая БА ($n = 51$)) и 45 человек с ожирением без БА (группа сравнения). Всем пациентам выполнено комплексное стандартное обследование, а также определение уровня кишечного ЭТ, фекального зонгулина, TNF- α , IFN- γ , IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IgE общего,

© Грахова М.А., Трошина И.А., Голубева Т.И., Павлова А.М., Плужникова А.П., 2024

тел. +7 919 959 10 79

e-mail: mari.grakhova@yandex.ru

[Грахова М.А. (*контактное лицо) – врач аллерголог-иммунолог, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, ORCID: 0000-0002-1657-0695; Трошина И.А. – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой госпитальной терапии с курсом эндокринологии, ORCID: 0000-0002-7772-8302; Голубева Т.И. – кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, ORCID: 0000-0002-3909-5364; Павлова А.М. – врач-эндокринолог, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, ORCID: 0000-0002-2172-111X; Плужникова А.П. – врач-пульмонолог, ORCID: 0009-0000-3450-2816].

© Grakhova M.A., Troshina I.A., Golubeva T.I., Pavlova A.M., Pluzhnikova A.P., 2024

tel. +7 919 959 10 79

e-mail: mari.grakhova@yandex.ru

[Grakhova M.A. (*contact person) – Allergist-Immunologist, Assistant of the Department of Hospital Therapy with the Course of Endocrinology, ORCID: 0000-0002-1657-0695; Troshina I.A. – DSc (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Hospital Therapy with the Course of Endocrinology, ORCID: 0000-0002-7772-8302; Golubeva T.I. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with the Course of Endocrinology, Gastroenterologist, ORCID: 0000-0002-3909-5364; Pavlova A.M. – Assistant of the Department of Hospital Therapy with the Course of Endocrinology, Endocrinologist, ORCID: 0000-0002-2172-111X; Pluzhnikova A.P. – Pulmonologist, ORCID: 0009-0000-3450-2816].

аллергопробы по показаниям. Для статистической обработки данных использовался пакет программы IBM SPSS Statistics 26.0. Результаты оценивались как статистически значимые при уровне $p < 0,05$.

Результаты. У пациентов 1-й и 2-й групп медиана возраста дебюта составила 43 года. Медиана продолжительности БА статистически значимо была выше у пациентов 2-й группы и составила 14 [10; 19] лет ($p = 0,013$). В трех группах значения СРБhs существенно возрастали и были максимальными у пациентов с тяжелой БА ($p < 0,001$). Значимо более низкие показатели ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ, IL-10 ($p < 0,001$) с более частым неконтролируемым течением БА ($p = 0,008$) и редким контролем ($p = 0,009$) встречались у пациентов 2-й группы. Статистически значимо более высокие показатели TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-17, кишечного ЭТ, фекального зонулина были выявлены у пациентов 2-й группы ($p \leq 0,001$). Уровень фекального зонулина положительно коррелировал с уровнем кишечного ЭТ у пациентов 2-й группы ($p < 0,001$; $r_s = 0,813$). Были установлены статистически значимые прямые корреляционные связи показателя фекального зонулина и кишечного ЭТ у пациентов 2-й группы с ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ, отсутствием контроля БА, СРБhs, TNF- α , IL-6, IL-17, IFN- γ , ЛПНП и обратные корреляционные связи с IL-10, ЛПВП, ОФВ₁, АСТ-тестом; также выявлена отрицательная корреляция уровня фекального зонулина с ФЖЕЛ.

Выводы. Полученные результаты позволяют говорить о существовании клинического комплекса «тяжелая БА – ожирение – кишечная эндотоксемия и повышенная проницаемость кишечника», который характеризуется преобладанием провоспалительных маркеров, повышением кишечного ЭТ и фекального зонулина, сниженной функцией внешнего дыхания.

Ключевые слова. Тяжелая бронхиальная астма, ожирение, кишечный эндотоксин, зонулин.

Objective. To study the characteristics of asthma with a severe course in obese patients and to evaluate the relationship of the level of intestinal endotoxin (ET) and fecal zonulin with clinical, laboratory and instrumental indicators in such patients.

Materials and methods. The study included 98 patients with asthma combined with obesity (group 1 – mild asthma ($n = 47$), group 2 – severe asthma ($n = 51$)) and 45 obese patients without asthma composed the comparison group. A complete standard examination and tests were conducted in all the patients. Intestinal ET, fecal zonulin, TNF- α , IFN- γ , IL-4, 6, 10, 17, total IgE levels were assessed as well. The IBM SPSS Statistics 26.0 application software package was used for statistical calculations. The results were considered as statistically significant at the level of $p < 0,05$.

Results. In patients of both groups, the average age of onset was 43 years. The median duration of BA characteristics was higher in patients of group 2: 14 [10; 19] years ($p = 0.013$). In all groups, CRPhs values increased significantly and the highest ones were in patients with severe asthma ($p < 0.001$). Significantly lower levels of FVC, FEV1, FEV1/FVC, IL-10 ($p < 0.001$) with uncontrolled course of asthma ($p = 0.008$) and rare control ($p = 0.009$) occurred in patients of group 2. Higher levels of TNF- α , IFN- γ , IL-6, 17, intestinal ET, fecal zonulin were revealed in patients of group 2 ($p \leq 0.001$). The level of fecal zonulin positively correlated with the level of intestinal ET in patients of group 2 ($p < 0.001$, $r_s = 0.813$). In patients of group 2 direct correlations of the fecal zonulin and intestinal ET with BMI, WC, HC, WC/HC, lack of BA control, CRPhs, TNF- α , IL-6, 17, IFN- γ , LDL were established and inverse correlations were with IL-10, HDL, FEV1, AST; a negative correlation of fecal zonulin levels with FVC was also revealed.

Conclusions. The obtained results allow us to speak about the existence of a clinical complex “severe asthma – obesity – intestinal endotoxemia and increased intestinal permeability” which is characterized by the predominance of pro-inflammatory markers, increased levels of intestinal ET and fecal zonulin, reduced function of external breathing.

Keywords. Severe bronchial asthma, obesity, intestinal endotoxin, zonulin.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) и ожирение – широко распространенные заболевания, в

последние годы наблюдается значительный рост синтропии этих двух состояний. Выделение отдельного фенотипа БА с ожирением говорит о значительном вкладе ожи-

рения в течение БА¹. Согласно данным исследований, фенотип «БА с ожирением» характеризуется более тяжелым течением, низким уровнем контроля заболевания, резистентностью к базисной терапии, частыми госпитализациями при обострении [1].

Тяжелая БА в сочетании с ожирением характеризуется специфическими патофизиологическими особенностями воспалительной реакции, где недостаточно изученной является роль кишечного эндотоксина (ЭТ), наряду с повышенной проницаемостью кишечника. Известно, что ЭТ связан как с нейтрофильным, так и с эозинофильным воспалением дыхательных путей, гиперреактивностью дыхательных путей и резистентностью к глюкокортикоидам при БА [2]. Одно из современных направлений рассматривает роль микробиома кишечника и эндотоксинемии в формировании более тяжелого течения БА у данной группы пациентов. Зонулин – белок, контролирующий проницаемость эпителиального барьера кишечника [3]. Активация зонулинового пути провоцирует возникновение синдрома «дырявого» кишечника [4], а в совокупности с эндотоксинемией, через ось «кишечник – легкое» [5] – усугубляет течение БА у пациентов с ожирением.

Клинический комплекс «тяжелая БА – ожирение – кишечная эндотоксемия и повышенная проницаемость кишечника (повышение уровня зонулина)» в настоящее время является объектом для активного изучения с точки зрения раскрытия его патогенетической коморбидности, прогностических рисков течения заболеваний и определения тактики ведения пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базах ГБУЗ ТО «ОКБ № 1», ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава РФ было проведено исследование с участием 143 человек (98 пациентов имели диагноз БА в сочетании с ожирением, 42 составивших группу сравнения – с ожирением без БА). Критерии включения в исследование: возраст 18 лет и старше; длительность БА не менее года до включения в исследование; верифицированный диагноз БА тяжелой и легкой степени тяжести; ожирение I и II степени (ИМТ от 30 до 39,9 кг/м²); подписанные добровольные информированные согласия. Критерии невключения в исследования: БА, осложненная наличием тяжелых соматических заболеваний в стадии декомпенсации; ИМТ менее 30 кг/м² и более 40 кг/м²; другие заболевания органов дыхания; беременность и/или период лактации; прием генно-инженерных биологических препаратов; курение пациента в момент включения в исследование. Согласно разработанным критериям, были сформированы две основные исследуемые группы: 1-я группа – легкая БА с ожирением ($n = 47$), 2-я группа – тяжелая БА с ожирением ($n = 51$). Диагноз, степень тяжести и уровень контроля БА устанавливался в соответствии с GINA 2023 г. и российскими клиническими рекомендациями «Бронхиальная астма» (2021). Для оценки уровня контроля БА использовался опросник АСТ (Asthma Control test). Группой сравнения стали 45 пациентов с ожирением I и II степени (ИМТ от 30 до 39,9 кг/м²) без БА. Клинико-инструментальное обследование включало: антропометрическое исследование, спирометрию с бронхолитиком (аппарат «Спиrolан» ООО «Ланамедика», Россия); с помощью набора реагентов Beckman Coulter (США) выполнены общеклинические лабораторные обследования, липидный спектр (общий хо-

¹ Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023, available at: <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/> (date of access: 01.03.2024).

лестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП)), исследование С-реактивного белка (высокочувствительным методом – hs) в сыворотке крови. Уровень общего IgE в плазме крови измерялся с помощью набора тест-систем фирмы НПО «Диагностические системы» (Россия). Исследование TNF- α , IFN- γ , IL-4, 6, 10 проводилось с помощью набора реагентов АО «Вектор-Бест» (Россия), определение цитокина IL-17 проводилось с помощью реагентов eBioscience (США). Уровень кишечного эндотоксина (ЭТ) в системном кровотоке исследовали с помощью микро-LAL-теста (Nucult Biotech, Нидерланды), концентрацию зонулина в кале определяли с помощью набора реагентов Immundiagnostik AG (Германия). Кожные аллергопробы выполнялись методом скарификации (экстракты аллергенов АО НПО «Микроген», Россия). Настоящее исследование проведено в соответствии с протоколом, одобренным локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава РФ от 09.09.2022. Для обработки данных был использован пакет программы IBM SPSS Statistics 26.0. Для описательной статистики применяли медиану (*Me*), интерквартильный размах [Q_1 ; Q_3], где Q_1 – нижний квартиль (25 %), Q_3 – верхний квартиль (75 %). При сравнении количественных показателей в трех исследуемых группах использован критерий Краскела – Уоллиса с поправкой на множественность сравнений Бонферрони; в двух группах – *U*-критерий Манна – Уитни. Категориальные показатели в группах сравнивались с помощью критерия χ^2 Пирсона, точного критерия Фишера. Анализ корреляционных взаимосвязей выполнялся с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (*rs*). Теснота корреляционных связей оценивалась по шкале Чеддока. Статистически значимыми считались различия при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследуемые группы были сопоставимы по полу ($p = 0,628$), возрасту ($p = 0,337$), антропометрическим параметрам (рост ($p = 0,854$), вес ($p = 0,952$), ИМТ ($p = 0,727$), объем талии (ОТ) ($p = 0,275$), объем бедер (ОБ) ($p = 0,367$), индекс ОТ/ОБ ($p = 0,171$)). Преобладали пациенты женского пола (более 90 %). Медиана возраста пациентов в первой группе составила 55 [50,5; 57,5] лет, во второй – 63 [54; 67] года, в группе сравнения – 61 [48; 66] год. При распределении пациентов по степени ожирения и типу отложения жира – преобладали пациенты с I степенью ожирения (51 % и более), с андронидным типом (ОТ/ОБ более 0,85) отложения жира (88 % случаев и более). У пациентов 1-й и 2-й групп медиана возраста дебюта БА составила 43 года, что говорит о позднем дебюте основного заболевания в сочетании с ожирением и согласуется с данными других исследований [6]. Медиана продолжительности БА статистически значимо ($p = 0,013$) была выше у пациентов с тяжелой астмой в сочетании с ожирением и составила 14 [10; 19] лет, у с пациентов 1-й группы – 10 [7; 16] лет, что может указывать на влияние длительности течения БА на тяжесть заболевания [7].

Проведен анализ частоты встречаемости сопутствующих заболеваний в трех группах (рис. 1). По спектру сопутствующей патологии у пациентов во всех трех группах не было выявлено статистически значимых различий ($p > 0,05$). Наиболее часто встречаемой сопутствующей патологией у пациентов с тяжелой БА в сочетании с ожирением стала патология сердечно-сосудистой системы (56,86 %), артериальная гипертензия (89,66 %); заболевания ЛОР-органов встречались реже – 41,18 % (АР – 80,96 %, ХПРС – 9,52 %, сочетание АР и ХПРС – 9,52 %); третье место заняла патология

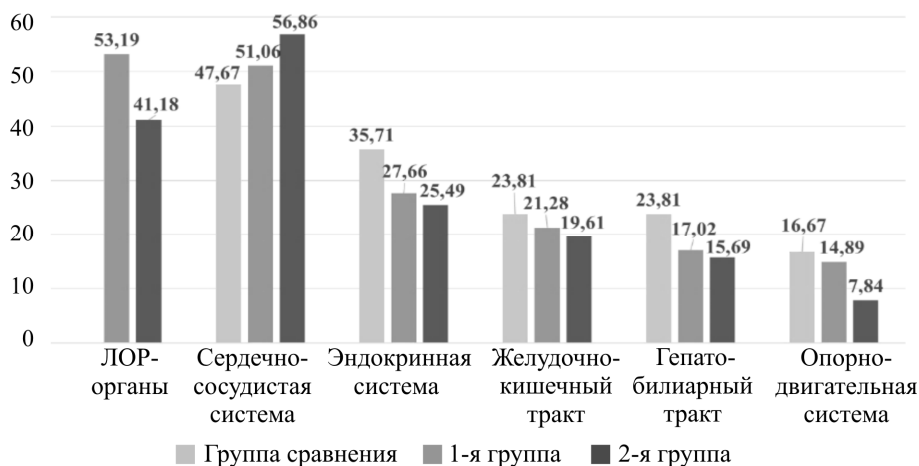


Рис. 1. Спектр сопутствующей патологии в исследуемых группах

эндокринной системы (25,49 %), из которой наиболее часто встречался сахарный диабет 1-го и 2-го типов (76,92 %) (см. рис. 1).

Медиана уровня эозинофилов периферической крови у пациентов в первой группе составила 280 [190; 358] клеток в мкл, во второй – 250 [135; 380], в группе сравнения – 140 [95; 140]. Медиана уровня нейтрофилов периферической крови у пациентов в первой группе составила 5,6 [3,98; 6,475] ($10^9/\text{л}$), во второй – 4,8 [4,1; 5,65] ($10^9/\text{л}$), в группе сравнения – 3,1 [2,5; 3,56] ($10^9/\text{л}$). Статистически значимо более высокие уровни эозинофилов и нейтрофилов периферической крови были выявлены у пациентов, имеющих БА в сочетании с ожирением, по сравнению с пациентами ожирением без БА ($p < 0,001$). Выявленные статистически значимые различия подчеркивают вклад этих клеток в процессы воспаления при БА.

Медиана уровня СРБhs в первой группе составила 4,23 [4,04; 4,63] мг/л, во второй – 5,4 [4,9; 6,1], в группе сравнения – 3,4 [3,1; 3,67]. В трех группах значения СРБhs существенно возрастали и были максимальными у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой ($p < 0,001$). Уровень остальных лабораторных показателей среди исследуемых был сопоставим ($p > 0,05$).

Медиана уровня общего IgE для пациентов 1-й группы составила 140,1 [107,65; 242,25] Ме/мл, 2-й группы – 135,2 [112,75; 310,45], для группы сравнения – 18,25 [10,1; 32,1]. Между пациентами с БА в сочетании с ожирением не было выявлено статистически значимых различий по уровню общего IgE ($p = 1,0$). Между пациентами 1-й и 2-й групп статистически значимых различий по наличию и спектру сенсibilизации выявлено не было ($p > 0,05$).

У пациентов 1-й группы и группы сравнения результаты спирометрии не выявили нарушений механических свойств аппарата внешнего дыхания. Показатели спирометрии всех исследуемых указаны до проведения теста с бронхолитиком (рис. 2). У исследуемых, имеющих тяжелую БА в сочетании с ожирением, показатель ФЖЕЛ находился в пределах нормативных значений, в то время как уровни ОФВ₁ и ОФВ₁/ФЖЕЛ были ниже нормальных величин, что говорит о более выраженной обструкции у пациентов с тяжелым течением БА в сочетании с ожирением. Анализ показателей функции внешнего дыхания во всех исследуемых группах показал значимые различия по таким показателям, как ФЖЕЛ ($p < 0,001$), ОФВ₁ ($p < 0,001$) и ОФВ₁/ФЖЕЛ ($p < 0,001$), с более низкими

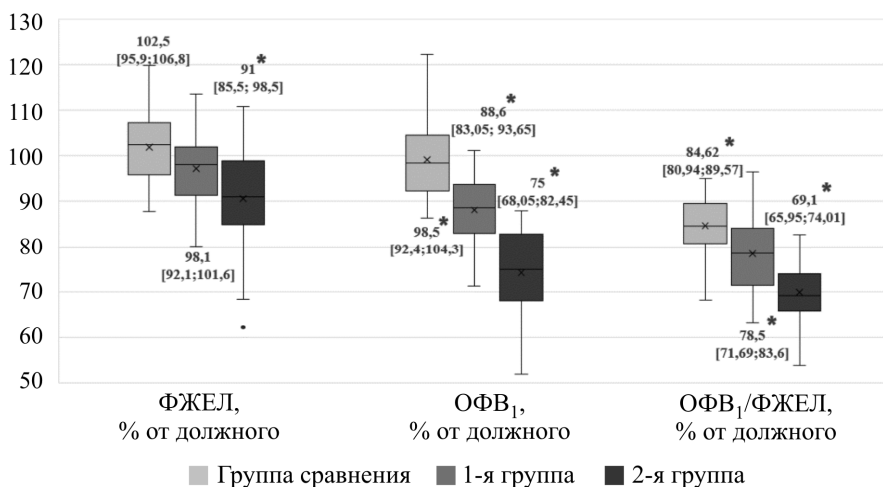


Рис. 2. Основные показатели спирометрии у пациентов всех исследуемых групп.
Примечание: * – значимость различий при сравнении групп попарно с помощью критерия Краскела – Уоллиса с поправкой на множественность сравнений Бонферрони

значениями данных показателей у пациентов, имеющих тяжелую БА в сочетании с ожирением.

Анализ уровня контроля БА в группах был основан на результатах АСТ-теста. Медиана результата АСТ-теста у пациентов 1-й группы составила 21 [19; 24] балл и была значимо выше ($p < 0,001$), чем медиана АСТ-теста у пациентов 2-й группы – 16 [10,5; 21] баллов.

При тяжелом течении БА в сочетании с ожирением у пациентов чаще встречался неконтроль заболевания – 58,8 %, с легким течением БА в сочетании с ожирением – частичный контроль – 46,8 %. У пациентов с ТБА в сочетании с ожирением чаще встречалось неконтролируемое течение заболевания ($p = 0,008$) и реже контроль ($p = 0,009$), по сравнению с исследуемыми, имеющими легкое течение БА в сочетании с ожирением. Между сопоставленными признаками отмечалась связь средней силы ($V = 0,326$).

В исследовании был проведен анализ спектра цитокинов у пациентов всех групп (рис. 3). Ассоциация БА с ожирением, вне зависимости от степени тяжести, характе-

ризовалась повышением в плазме крови уровней TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-17, IL-4 ($p < 0,05$). Статистически значимо более высокие показатели цитокинов TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-17 и наименьший уровень IL-10 были у пациентов с тяжелым течением БА в сочетании с ожирением, по сравнению с исследуемыми, имеющими легкое течение БА в сочетании с ожирением ($p < 0,001$) и только ожирение без БА ($p \leq 0,001$). Это может говорить о дополнительном вкладе жировой ткани в «низкоинтенсивное воспаление» и тяжесть течения БА у данной категории больных.

У всех пациентов был проведен анализ уровня кишечного эндотоксина (ЭТ) в сыворотке крови и фекального зонулина. Статистически значимо более высокие показатели медианы уровня кишечного ЭТ сыворотки крови – 2,1 [1,85; 2,23] ЕУ/мл и фекального зонулина – 93 [83,45; 96] нг/мл были получены у пациентов, имеющих тяжелое течение БА в сочетании с ожирением ($p < 0,001$). Kim и Vaioymu в своих исследованиях также наблюдали повышение уровня зонулина у пациентов с тяжелой БА [8; 9].

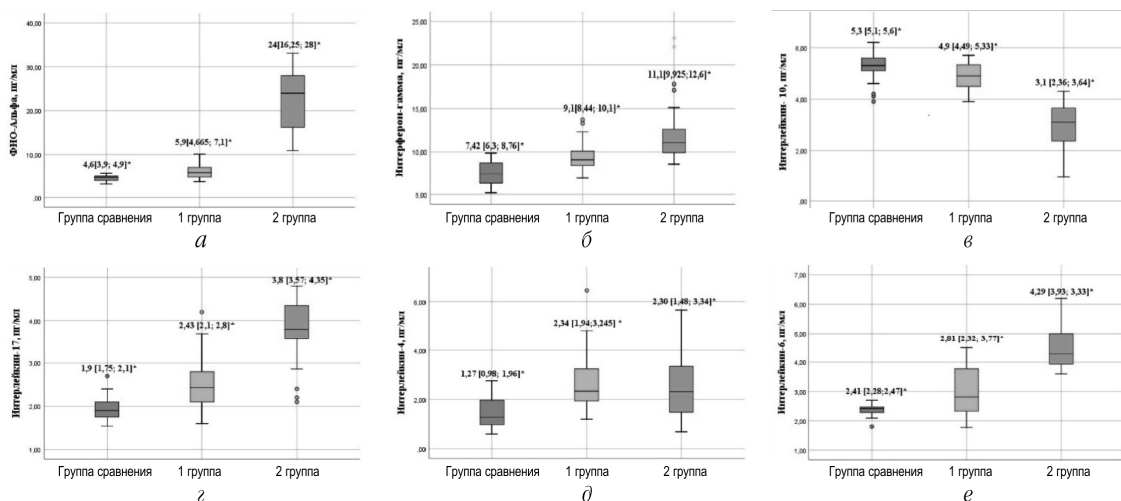


Рис. 3. Уровень цитокинов в периферической крови у пациентов всех исследуемых групп (а–е).

Примечание: p^* – значимость различий при сравнении групп попарно с помощью критерия Краскела – Уоллиса с поправкой на множественность сравнений Бонферрони

В ряде исследований такая же тенденция наблюдалась с эндотоксемией, которая нарастала с тяжестью течения БА [10; 11]. Более высокие концентрации ЭТ у пациентов с тяжелым течением БА могут быть связаны с усилением шунтового кровообращения вследствие частого использования КДБА на фоне неконтролируемого течения БА [12].

У пациентов 2-й группы был проведен корреляционный анализ уровня фекального зонулина и кишечного ЭТ с основными клинико-лабораторными и инструментальными показателями, маркерами системного воспаления. Уровень фекального зонулина положительно коррелировал с уровнем кишечного ЭТ у пациентов, имеющих тяжелую БА в сочетании с ожирением ($p < 0,001$; $r_s = 0,813$). Выявленная корреляция имела высокую тесноту связи по шкале Чеддока. Известно, что при ожирении у пациентов развивается изменение микробного состава кишечника со смещением в сторону грамотрицательных бактерий, что может приводить к повышению уровня кишечного ЭТ [13], увеличению провоспалительных цитокинов и в конечном счете способствовать

повышенной проницаемости кишечника с увеличением уровня фекального зонулина [14]. При оценке корреляционных взаимосвязей показателя фекального зонулина и кишечного ЭТ с антропометрическими параметрами у пациентов 2-й группы были установлены статистически значимые прямые корреляционные связи с ИМТ (зонулин – $p < 0,001$, $r_s = 0,820$; ЭТ – $p < 0,001$, $r_s = 0,888$), ОТ (зонулин – $p < 0,001$, $r_s = 0,508$; ЭТ – $p < 0,001$, $r_s = 0,615$), ОБ (зонулин – $p = 0,001$, $r_s = 0,446$; ЭТ – $p < 0,001$, $r_s = 0,498$), соотношением ОТ/ОБ (зонулин – $p = 0,046$, $r_s = 0,281$; ЭТ – $p = 0,005$, $r_s = 0,385$). В исследованиях Moreno-Navarrete [15] и Mörk [16] также были замечены положительные корреляции уровня зонулина с антропометрическими параметрами у пациентов с ожирением. Зафиксированы отрицательные статистически значимые ассоциации уровня фекального зонулина и кишечного эндотоксина с ОФВ₁ (зонулин – $p < 0,001$, $r_s = -0,576$; ЭТ – $p = 0,002$, $r_s = -0,418$), результатами АСТ-теста (зонулин – $p < 0,001$, $r_s = -0,704$; ЭТ – $p < 0,001$, $r_s = -0,551$) и положительная корреляция с отсутствием кон-

троля заболевания (зонулин – $p < 0,001$, $r_s = 0,550$; ЭТ – $p < 0,001$, $r_s = 0,302$), также выявлена отрицательная корреляция уровня зонулина с ФЖЕЛ ($p = 0,017$; $r_s = -0,334$) у пациентов, имеющих тяжелую БА в сочетании с ожирением. У пациентов 2-й группы с повышением уровня фекального зонулина и кишечного ЭТ наблюдалось нарастание уровня СРБhs (зонулин – $p < 0,001$, $r_s = 0,628$; ЭТ – $p < 0,001$, $r_s = 0,533$), TNF- α (зонулин – $p < 0,001$, $r_s = 0,594$; ЭТ – $p = 0,002$, $r_s = 0,433$), IL-6 (зонулин – $p < 0,001$, $r_s = 0,645$; ЭТ – $p < 0,001$, $r_s = 0,841$), IL-17 (зонулин – $p < 0,001$, $r_s = 0,532$; ЭТ – $p = 0,009$, $r_s = 0,363$), IFN- γ (зонулин – $p < 0,001$, $r_s = 0,516$; кишечный ЭТ – $p = 0,037$, $r_s = 0,292$) и снижение уровня IL-10 (зонулин – $p < 0,001$, $r_s = -0,556$; ЭТ – $p = 0,001$, $r_s = -0,439$). Выявленные корреляции имели от слабой до высокой тесноты связи по шкале Чеддока. В других исследованиях также были выявлены положительные корреляции уровня зонулина с IL-6 [15; 16], СРБ [16], TNF- α [17]. Высвобождение провоспалительных цитокинов жировой тканью может начаться в ответ на повышение уровня циркулирующего ЭТ [18]. Согласно ранее проведенным исследованиям, уровень зонулина [15] и кишечного ЭТ [19] положительно коррелировал с ЛПНП (зонулин – $p < 0,001$, $r_s = 0,674$; ЭТ – $p < 0,001$, $r_s = 0,734$) и отрицательно с ЛПВП (зонулин – $p < 0,001$, $r_s = -0,537$; ЭТ – $p < 0,001$, $r_s = -0,591$), что было также выявлено в нашем исследовании. При повышении уровня ЭТ, вероятно, происходит его депонирование в комплекс «ЛПВП+ЭТ» (в гемокрикулярции представлено ЛПНП) [12]. В исследовании Zhang et al. было высказано предположение об увеличении жировой ткани зонулином через эндоканнабиноидный путь посредством повышения проницаемости кишечной стенки с последующим развитием дислипидемии [20].

Выводы

Тяжелая бронхиальная астма (БА) в сочетании с ожирением характеризуется определенными особенностями – более поздним дебютом, отсутствием контроля БА у большинства пациентов, достоверно более низкими показателями ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ, стандартным профилем сенсibilизации, более высокими уровнями провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6, IFN- γ , IL-17), СРБ, фекального зонулина, кишечного ЭТ, низким уровнем IL-10. Наиболее частым сопутствующим заболеванием у данной группы пациентов была артериальная гипертензия. У пациентов с тяжелой БА в сочетании с ожирением были получены положительные корреляции уровня фекального зонулина и кишечного ЭТ, что свидетельствует о взаимосвязи этих двух показателей.

При проведении корреляционного анализа в данной группе пациентов с повышением уровня фекального зонулина и кишечного ЭТ наблюдалось нарастание уровня СРБhs, TNF- α , IL-6, IFN- γ , IL-17, ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ, ЛПНП, учащение неконтролируемого характера течения БА и снижение уровня IL-10, ОФВ₁, АСТ-теста, ЛПВП. Полученные результаты позволяют говорить о существовании клинического комплекса «тяжелая БА – ожирение – кишечная эндотоксемия и повышенная проницаемость кишечника», который формируется посредством оси «кишечник – легкие» и характеризуется преобладанием провоспалительных маркеров, повышенными показателями кишечного ЭТ и фекального зонулина, сниженной функцией внешнего дыхания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Fitzpatrick S., Joks R., Silverberg J.I. Obesity is associated with increased asthma se-

verity and exacerbations, and increased serum immunoglobulin E in inner-city adults. *Clinical & Experimental Allergy* 2012; 42 (5): 747–759. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03863.x

2. *Ненашева Н.М.* Бронхиальная астма. Современный взгляд на проблему. М.: ГЭОТАР-Медиа 2018; 304 / *Nenasheva N.M.* Bronhial'naja astma. Sovremennyy vzgljad na problemuj. Moscow: GEOTAR-Media 2018; 304 (in Russian).

3. *Vandanmagsar B.* The NALP3/NLRP3 Inflammasome Instigates Obesity-Induced Autoinflammation and Insulin Resistance *Nat Med.* 2011; 17 (2): 179–188. DOI: 10.1038/nm.2279

4. *Salvo Romero E., Alonso Cotoner C., Pardo Camacho C., Casado-Bedmar M., Vicario M.* The intestinal barrier function and its involvement in digestive disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2015; 107: 686–696.

5. *Enaud R., Prevel R., Ciarlo E., Beauvils F., Wieërs G., Guery B., Delbaes L.* The Gut–Lung Axis in Health and Respiratory Diseases: A Place for Inter–Organ and Inter–Kingdom Crosstalks. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 10 (9): 118–132. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00009

6. *Kaplan A., Hardjojo A., Yu S., Price D.* Asthma across age: insights from primary care. *Front. Pediatr.* 2019; 7.

7. *Kattan M., Kumar R., Bloomberg G.R., Mitchell H.E., Calatroni A., Gergen P.J., Kercsmar C.M., Visness C.M., Matsui E.C., Steinbach S.F., Szeffler S.J., Sorkness C.A., Morgan W.J., Teach S.J., Gan V.N.* Asthma control, adiposity, and adipokines among inner-city adolescents. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010; 125: 584–592. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.01.053

8. *Kim N.Y., Shin E., Byeon S.J., Hong S.J., Kang S.H., Lee T., Kim T.B., Choi J.H.* Serum Zonulin Is a Biomarker for Severe Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2023; 15 (4): 526–535. DOI: 10.4168/aaair.2023.15.4.526

9. *Baioumy S.A., Elgendy A., Ibrahim S.M., Taba S.I., Fouad S.H.* Association between serum zonulin level and severity of house dust mite aller-

gic asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2021; 17 (86): 122–156. DOI: 10.1186/s13223-021-00586-7

10. *Маланичева Т.Г., Закирова А.М., Сулейманова З.Я.* Эффективность энтеросорбции у детей с бронхиальной астмой, протекающей в условиях эндотоксинемии. *Фарматека* 2017; 1 (334): 46–49 / *Malanicheva T.G., Zakirova A.M., Suleimanova Z.Ya.* Effectiveness of enterosorption in children with bronchial asthma and concurrent endotoxemia. *Farmateka* 2017; 1 (334): 46–9 (in Russian).

11. *Новикова В.П., Листопадова А.П., Косенкова Т.В., Павлова С.Е., Демченкова О.А.* Кишечная микробиота у детей с бронхиальной астмой. Профилактическая и клиническая медицина 2017; 65 (4): 30–34 / *Novikova V.P., Listopadova A.P., Kosenkova T.V., Pavlova S.E., Demchenkova O.A.* Gut microbiota in children with asthma. *Preventive and clinical medicine* 2017; 4 (65): 30–34 (in Russian).

12. *Яковлев М.Ю.* Системная эндотоксемия. М.: Наука 2021; 204 / *Jakovlev M.Ju.* Sistemnaja jendotoksemija. Moscow: Nauka 2021; 204 (in Russian).

13. *Turnbaugh P. J., Ley R.E., Mahowald M.A., Magrini V., Mardis E.R., Gordon J.I.* An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444: 1027–1031. DOI: 10.1038/nature05414.

14. *Zak-Golab A., Kocelak P., Aptekorz M., Zientara M., Juszczyk L., Martirosian G., Chudek J., Olszanecka-Glinianowicz M.* Gut microbiota, microinflammation, metabolic profile, and zonulin concentration in obese and normal weight subjects. *Int J Endocrinol.* 2013; 1: 674106. DOI: 10.1155/2013/674106

15. *Moreno-Navarrete J.M., Sabater M., Ortega, F., Ricart, W., Fernandez-Real J.M.* Circulating zonulin, a marker of intestinal permeability, is increased in association with obesity-associated insulin resistance. *PloS one.* 2012; 7 (5): e37160. DOI: 10.1371/journal.pone.0037160

16. Mörk S., Lackner S., Meinitzer A., Mangge H., Lebofer M., Halwachs B., Gorkiewicz G., Kasbofer K., Painold A., Holl A.K., Bengesser S.A., Müller W., Holzer P., Holasek S.J. Gut microbiota, dietary intakes and intestinal permeability reflected by serum zonulin in women. *European Journal of Nutrition*. 2018; 57: 2985–2997. DOI: 10.1007/s00394-018-1784-0
 17. Qi Y., Goel R., Kim S., Richards E.M., Carter C.S., Pepine C.J., Raizada M.K., Buford T.W. Intestinal Permeability Biomarker Zonulin is Elevated in Healthy Aging. *J Am Med Dir Assoc*. 2017; 18 (9): 810.e1–810.e4. DOI: 10.1016/j.jamda.2017.05.018
 18. Creely S.J., McTernan P.G., Kusminski C.M., Fisher J.F., Khanolkar M., Evans M., Harte A.L., Kumar S. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *Am. J. Physiol. Endocrinol*. 2007; 292: 740–747. DOI: 10.1152/ajpendo.00302.2006
 19. Okorokov P.L., Anikbovskaya I.A., Yakovleva M.M. Nutritional factors of inflammation induction or lipid mechanism of endotoxin transport. *Human Physiology*. 2012; 38 (6): 649–652. PMID: 23393788.
 20. Zhang D., Zhang L., Zheng Y., Yue F., Russell R.D., Zeng, Y. Circulating zonulin levels in newly diagnosed Chinese type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014; 106: 312–318. DOI: 10.1016/j.diabres.2014.08.017
- Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.
- Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
- Вклад авторов** равноценен.
- Поступила: 19.09.2024
Одобрена: 24.09.2024
Принята к публикации: 26.09.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Влияние кишечной проницаемости и эндотоксинемии на течение бронхиальной астмы у пациентов с ожирением / М.А. Грахова, И.А. Трошина, Т.И. Голубева, А.М. Павлова, А.П. Плужникова // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 5. – С. 35–44. DOI: 10.17816/pmj41535-44

Please cite this article in English as: Grakhova M.A., Troshina I.A., Golubeva T.I., Pavlova A.M., Pluzhnikova A.P. Influence of intestinal permeability and endotoxemia on the course of asthma in obese patients. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 5, pp. 35-44. DOI: 10.17816/pmj41535-44

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Научный обзор

УДК 616.1: 616.12-008.331.1: 615.874.2 (045)

DOI: 10.17816/pmj41545-53

СРЕДИЗЕМНОМОРСКАЯ ДИЕТА КАК ЭЛЕМЕНТ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

**Ю.Н. Беляева¹, Е.С. Терехина¹, М.А. Полиданов^{2,3*}, Д.Р. Якупова⁴, Х.А. Адзиева¹,
Р.М. Гапизова¹, О.В. Кусакина¹, Н.Р. Магомедова¹, К.А. Волков¹, А.М. Пономарь¹,
Н.А. Лужнов⁵, Н.Г. Скворцов⁵**

¹Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского,

²Медицинский университет «Реавиз», г. Саратов,

³Университет «Реавиз», г. Санкт-Петербург,

⁴Баширский государственный медицинский университет, г. Уфа,

⁵Самарский государственный медицинский университет, Российская Федерация

© Беляева Ю.Н., Терехина Е.С., Полиданов М.А., Якупова Д.Р., Адзиева Х.А., Гапизова Р.М., Кусакина О.В., Магомедова Н.Р., Волков К.А., Пономарь А.М., Лужнов Н.А., Скворцов Н.Г., 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; Терехина Е.С. – студентка VI курса лечебного факультета, ORCID: 0000-0003-0516-2407; Полиданов М.А. (*контактное лицо) – специалист научно-исследовательского отдела, ассистент кафедры медико-биологических дисциплин, аспирант кафедры хирургических болезней, ORCID: 0000-0001-7538-7412; Якупова Д.Р. – студентка VI курса лечебного факультета, ORCID: 0009-0000-4776-6896; Адзиева Х.А. – студентка VI курса лечебного факультета, ORCID: 0009-0006-6362-4832; Гапизова Р.М. – студентка VI курса лечебного факультета, ORCID: 0009-0001-6869-6724; Кусакина О.В. – студентка VI курса лечебного факультета, ORCID: 0009-0001-9151-2057; Магомедова Н.Р. – студентка VI курса лечебного факультета, ORCID: 0009-0004-3730-4515; Волков К.А. – студент III курса лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-3803-2644; Пономарь А.М. – студент VI курса педиатрического факультета, ORCID: 0009-0002-8640-0963; Лужнов Н.А. – студент VI курса Института педиатрии, ORCID: 0009-0008-0628-4389; Скворцов Н.Г. – студент VI курса Института педиатрии, ORCID: 0009-0008-2576-7589].

© Belyaeva Yu.N., Terekhina E.S., Polidanov M.A., Yakupova D.R., Adzieva H.A., Gapizova R.M., Kusakina O.V., Magomedova N.R., Volkov K.A., Ponomar A.M., Luzhnov N.A., Skvortsov N.G., 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; Terekhina E.S. – 6th-year Student of the Medical Faculty, ORCID: 0000-0003-0516-2407; 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; Yakupova D.R. – 6th-year Student of the Medical Faculty, ORCID: 0009-0000-4776-6896; Adziyeva Kh. A. – 6th-year Student of the Medical Faculty, ORCID: 0009-0006-6362-4832; Gapizova R.M. – 6th-year Student of the Medical Faculty, ORCID: 0009-0001-6869-6724; Kusakina O.V. – 6th-year Student of the Medical Faculty, ORCID: 0009-0001-9151-2057; Magomedova N.R. – 6th-year Student of the Medical Faculty, ORCID: 0009-0001-9151-2057; Volkov K.A. – 3rd-year Student of the Medical Faculty, ORCID: 0000-0002-3803-2644; Ponomar A.M. – 6th-year Student of the Pediatric Faculty, ORCID: 0009-0002-8640-0963; Luzhnov N.A. – 6th-year Student of the Institute of Pediatrics, ORCID: 0009-0008-0628-4389; Skvortsov N.G. – 6th-year Student of the Institute of Pediatrics, ORCID: 0009-0008-2576-7589].

MEDITERRANEAN DIET AS AN ELEMENT OF TREATMENT AND PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASES

Yu.N. Belyaeva¹, E.S. Terekhina¹, M.A. Polidanov^{2,3*}, D.R. Yakupova⁴, H.A. Adzieva¹, R.M. Gapizova¹, O.V. Kusakina¹, N.R. Magomedova¹, K.A. Volkov¹, A.M. Ponomar¹, N.A. Luzhnov⁵, N.G. Skvortsov⁵

¹*Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky,*

²*Medical University «Reaviz», Saratov,*

³*University «Reaviz», Saint Petersburg,*

⁴*Bashkir State Medical University, Ufa,*

⁵*Samara State Medical University, Russian Federation*

В настоящее время вопросы лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний не потеряли своей актуальности, так как кардиоваскулярная патология занимает лидирующие позиции среди причин утраты трудоспособности и смертности населения во всех развитых странах мира. В Российской Федерации болезни системы кровообращения, несмотря на некоторое снижение заболеваемости в последние годы, также имеют высокую распространенность, поэтому являются приоритетными проблемами здравоохранения. Основной целью данного обзора является изучение опыта применения средиземноморской диеты и ее компонентов в терапии и профилактике кардиоваскулярной патологии. Был выполнен поиск в электронных базах данных PubMed, Scopus, Web of Science, MedLine, Science Direct и eLIBRARY.RU на основе следующих терминов: «средиземноморская диета», «кардиоваскулярные заболевания», «профилактика сердечно-сосудистых заболеваний», «диетотерапия сердечно-сосудистых заболеваний». Анализ множества мировых клинических исследований дает возможность предположить, что средиземноморская диета является одной из наиболее достоверных и изученных в плане предотвращения сердечно-сосудистой патологии. Обзор служит целью привлечения внимания медицинского сообщества к такому давно известному, многосторонне изученному, научно подтвержденному, доступному и простому способу рационализации повседневного питания, как включение элементов средиземноморской диеты в рацион. Необходимо дальнейшее широкое информирование пациентов об этом способе питания со стороны врачей разного профиля (терапевтов, кардиологов, врачей общей практики, диетологов, нутрициологов, геронтологов и других).

Ключевые слова. Средиземноморская диета, кардиоваскулярные заболевания, лечение кардиоваскулярных заболеваний, диетотерапия сердечно-сосудистых заболеваний, профилактика кардиоваскулярных патологий.

Currently, the issues of treatment and prevention of cardiovascular diseases are still relevant, as cardiovascular pathology remains one of the leading causes of disability and mortality in all developed countries of the world. In the Russian Federation there is a high incidence of the diseases of the circulatory system, so they have the top priority among health problems, despite a slight decrease in morbidity in recent years. The main purpose of this review is to study the experience of applying the Mediterranean diet and its components in therapy and prevention of cardiovascular pathology. Research method: we searched electronic databases PubMed, Scopus, Web of Science, MedLine, Science Direct and eLIBRARY.RU using the following terms: "Mediterranean diet", "cardiovascular diseases", "prevention of cardiovascular diseases", "diet therapy of cardiovascular diseases". On the basis of numerous world clinical studies analysis, it can be assumed that the Mediterranean diet is one of the most reliable and well-studied in terms of prevention of cardiovascular pathology. The aim of this review is to draw the attention of the medical community to such a long-known, extensively studied, scientifically confirmed, accessible and simple way of rationalizing daily nutrition as the consumption of elements of the Mediterranean diet in the daily one. Further wide informing of patients about this way of nutrition from different specialists (general practitioners, cardiologists, nutritionists, gerontologists and others) is required.

Keywords. Mediterranean diet; cardiovascular diseases; treatment of cardiovascular diseases; diet Therapy of arterial hypertension; prevention of cardiovascular pathologies.

ВВЕДЕНИЕ

Профилактика и комплексное лечение кардиоваскулярной патологии, помимо медикаментозной терапии, должны предполагать обязательную модификацию образа жизни и питания. Согласно исследованию Национального здоровья и питания (National Health and Nutrition Examination Surveys), выявлены нарушения привычного питания, ассоциированные с возникновением метаболических и кардиологических патологий. Среди них наиболее значимыми оказались: чрезмерное потребление натрия, снижение количества орехов и продуктов, богатых омега-3 жирными кислотами, в ежедневном рационе, частое употребление переработанного мяса, малое количество овощей и фруктов в диете и регулярное потребление искусственно подслащенных напитков. Доказано, что рафинированные углеводы могут «вытеснять» из рациона более богатые по составу и полезные продукты [1]. В связи с высокой ролью алиментарных факторов как провокаторов развития сердечно-сосудистой патологии в разные годы российскими и зарубежными авторами было предложено множество различных вариантов корректирующего питания [2]. Они имеют много общих принципов, главными из которых является снижение избыточного потребления обработанных продуктов, использование свежих цельных ингредиентов, ограничение потребления продуктов с большим количеством сахара и исключение из рациона фастфуда [3].

Средиземноморская диета является одним из наиболее изученных и доказанных в плане кардиопротекции видов современного лечебного питания [4]. Она была сформулирована в 1950-х гг. в исследовании «Семи стран», в котором впервые был обозначен парадоксальный факт, что среди бедного населения средиземноморских стран, кото-

рое потребляет достаточно большое количество жиров в ежедневном рационе, отмечалась низкая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, что послужило толчком к изучению их рациона и возможности применения его компонентов в терапии (и предупреждении среди групп риска) кардиальной патологии [5]. Этот тип диеты основывается не на ограничении потребления калорий, а скорее на употреблении определенного перечня рекомендуемых продуктов преимущественно растительного происхождения, богатых полиненасыщенными жирными кислотами и клетчаткой, оливкового масла, молока, сыра и яиц, еженедельным включением в рацион морепродуктов и нежирного мяса и умеренного употребления вина, а также ограничением количества в рационе красного мяса, насыщенных жиров и мучных продуктов [6; 7].

Основной целью данного обзора является изучение опыта применения средиземноморской диеты и ее компонентов в терапии и профилактике кардиоваскулярной патологии.

ОБЗОР ОСНОВНЫХ КОМПОНЕНТОВ СРЕДИЗЕМНОМОРСКОЙ ДИЕТЫ И ИХ РОЛЬ В ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Если анализировать роль отдельных компонентов средиземноморской диеты, то следует отметить особое значение употребления в пищу оливкового масла и орехов, которые в ряде исследований показали достоверный эффект снижения риска сердечно-сосудистых событий [8]. Оливковое масло является основным источником жира в средиземноморской диете. Широкий спектр антиатерогенных эффектов, связанных с потреблением оливкового масла, может способствовать объяснению низкого уровня сердечно-сосудистой смертности у пациен-

тов с этим типом питания. Преимущества потребления оливкового масла не ограничиваются только снижением холестерина липопротеинов низкой плотности. Доказано положительное влияние оливкового масла на воспалительные процессы, окислительное повреждение, эндотелиальную дисфункцию, артериальное давление, тромбоз и углеводный обмен [8].

Потребление в пищу орехов также оказывает благоприятное действие на деятельность множества систем и органов, в том числе на сердечно-сосудистую систему. Благодаря уникальному профилю жирных кислот, содержащихся в орехах и их производных (арахисовое масло и т. д.), достоверно снижался уровень общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности, улучшалось соотношение липопротеинов низкой и высокой плотностей. В связи с этим значительно уменьшается вероятность развития атеросклероза сосудов, в том числе коронарных, что, в свою очередь, препятствует возникновению сердечно-сосудистых событий [9].

Также важными компонентами средиземноморской диеты являются молочные продукты. Их роль продолжает обсуждаться, до конца не ясен меняющийся с возрастом человека эффект от пресного молока на организм человека. Но по результатам последних крупных рандомизированных контролируемых исследований можно сказать, что положительные эффекты преобладают над отрицательными [9]. Есть данные, которые указывают, что употребление сыра ассоциировано с уменьшением риска сердечно-сосудистых заболеваний. Это может быть связано со способностью последнего снижать уровень ЛПНП [10]. Однако приведенные в описываемых исследованиях данные на сегодняшний день достаточно скудны, и вопрос влияния молочной продукции на сердечно-сосудистую систему остаётся откры-

тым и нуждается в проведении новых научных исследований.

Продукты на основе зерновых сельскохозяйственных культур являлись одними из главных составляющих рациона человека с древних времен. Диетические рекомендации настоятельно советуют включать цельнозерновые злаки в рацион питания пациентов всех возрастов, так как в последние годы возросло число доказательств того, что цельные зерна и продукты на основе цельного зерна обладают способностью улучшать многие параметры здоровья человека помимо простого обеспечения энергией и питательными веществами [11]. В одном из исследований было также выявлено, что высокое потребление цельного зерна снижало риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний относительно тех, кто употреблял злаки в недостаточном количестве. В то же время было идентифицировано, что у людей, употреблявших очищенные зерновые продукты, не менялся риск возникновения кардиоваскулярной патологии [12].

Необходимо отметить полезные свойства фруктов и овощей как основных элементов средиземноморской диеты. Накопленные многочисленные исследования показали их эффективность в снижении сердечно-сосудистого риска [13; 14]. Достоинство этих продуктов также заключается в том, что они достаточно доступны для населения большинства стран, в том числе для жителей Российской Федерации. Наибольшую эффективность показали и доказали следующие овощи и фрукты: яблоко, авокадо, гранат, виноград. Предполагаемый механизм снижения рисков заключается в защите эндотелия сосудов, модуляции артериального давления, снижении окислительного стресса и уменьшении выраженности хронического воспаления [15].

Кардиопротективным действием обладает и такой компонент средиземноморской

диеты, как столовое красное вино, принимаемое в умеренных количествах, не более двух бокалов в день. Термин «французский парадокс» появился в 1992 г. для описания относительно низкой сердечно-сосудистой заболеваемости у жителей Франции, несмотря на достаточно высокое потребление насыщенных жиров с пищей. Данный парадокс смогли объяснить умеренным потреблением натурального виноградного красного вина, что было популярно среди французов. Позднее путём нескольких клинических исследований было установлено, что вино обладает множественным влиянием на все фазы атеросклеротического процесса – от атерогенеза до разрыва бляшки и окклюзии сосудов [16–18].

Рассмотрев все основные составляющие средиземноморской диеты, важно отметить, что, несмотря на доказанную роль каждого продукта и содержащихся в нем веществ в предотвращении развития сердечной патологии, наибольший профилактический эффект диеты достигается именно за счет их комплексного действия и длительной приверженности к ним в рационе, особенно в совокупности с ведением здорового образа жизни [19–21].

Роль средиземноморской диеты в лечении и профилактике болезней системы кровообращения отражена в ряде крупных исследований [22–26]. Одним из наиболее известных исследований, посвященных средиземноморской диете, является проект PREDIMED. В исследовании 2003 г. приняло участие 7447 участников в возрасте от 55 до 80 лет, 43 % мужчин и 57 % женщин, которые имели факторы риска развития кардиоваскулярной патологии, а именно дислипидемию, ожирение, сахарный диабет 2-го типа и наследственную отягощенность в плане сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно результатам работы, при приверженности к средиземноморскому типу питания риск развития,

прогрессирования и смертности от сердечно-сосудистой патологии достоверно снижается, эффект от диеты был сопоставим с терапией артериальной гипертензии ингибиторами АПФ и бета-блокаторами.

Проектом SUN (Seguimiento Universidad de Navarra (University of Navarra)) было представлено проспективное когортное исследование, проводимое в Испании среди выпускников университетов [27]. В исследовании наблюдали за 13 609 участниками (60 % женщин, средний возраст 38 лет) без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в течение 4,9 лет. Респондентам был предложен опросник из 136 пунктов о частоте употребления в пищу различных продуктов, оцениваемой по 9-балльной системе. За период наблюдения было зарегистрировано 100 случаев сердечно-сосудистых заболеваний. В многомерных анализах участники с наивысшей приверженностью средиземноморской диете (балл > 6) продемонстрировали более низкий сердечно-сосудистый риск (отношение рисков = 0,41, 95%-ный доверительный интервал [ДИ]: 0,18–0,95), по сравнению с теми, у кого был самый низкий балл (< 3). Для каждого 2-балльного прироста скорректированные коэффициенты риска составляли 0,80 (95 % ДИ: 0,62–1,02) для общего числа ССЗ и 0,74 (ДИ: 0,55–0,99) для ишемической болезни сердца. Данное исследование продемонстрировало, как приверженность к продуктам средиземноморской диеты снижает риск возникновения заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Исследование EPIC Norfolk (European Prospective Investigation of Cancer), проводимое в Великобритании на 23 902 участниках в течение 12,2 года также доказало роль средиземноморской диеты в предотвращении смертности от сердечно-сосудистой патологии [28]. На основании полученных результатов было высказано предположение о возможности снижения общей сердечно-сосу-

дистой заболеваемости и смертности при увеличении приверженности к средиземноморской диете.

Данные нескольких исследований убедительно доказали [29–32], что рациональное питание является ключевым фактором в продвижении здорового образа жизни и профилактике многих хронических заболеваний. В частности, большое количество исследований установило защитный эффект средиземноморской диеты против ряда хронических заболеваний, среди которых диабет, сердечно-сосудистые заболевания, рак, нарушения старения, а также против общей смертности.

В настоящее время возрастает роль нутрициологии как системы знаний о правильном питании пациента, у которого нет клинически развернутой картины заболевания, но имеются факторы риска, в том числе сердечно-сосудистой патологии [33]. Современные клинические исследования подтверждают, что элементы средиземноморской диеты обладают кардиопротективным действием и способны оказать положительное лечебное и превентивное действие по отношению к сердечно-сосудистой патологии [34]. Средиземноморская диета рекомендована и включена в перечень обязательных немедикаментозных рекомендаций в России и других странах [35; 36]. Но тем не менее остается недостаточной информированность как населения, так и врачей о пользе этого типа диеты для снижения риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний [37; 38].

Выводы

На основании множества мировых клинических исследований можно предположить, что средиземноморская диета является одной из наиболее достоверных и изученных в плане предотвращения сердечно-сосу-

дистой патологии. Множеством авторов было подтверждено (в базе данных PubMed только за период с 2020 г. по май 2024 г. имеется 5649 публикаций по запросу *mediterranean diet*, 672 по запросу *mediterranean diet and hypertension* и 836 по запросу *mediterranean diet and cardiovascular prevention*), что средиземноморская диета уменьшает риски развития ИБС и сердечной недостаточности в совокупности со снижением общей смертности от сердечно-сосудистой патологии, что еще раз подчеркивает актуальность данного литературного обзора.

Использование элементов средиземноморской диеты в общей схеме мероприятий профилактики и лечения сердечно-сосудистой патологии показывает положительный эффект. Признание пользы средиземноморской диеты для здоровья сделало её широкое внедрение неотложной задачей. Несмотря на трудности, связанные с приверженностью к данной диете, такие как финансовые возможности населения, пищевые привычки и предпочтения отдельных народов и социальных групп, недоступность части продуктов на постоянной основе, средиземноморскую диету можно назвать одной из самых удобных из лечебных диет с определенной пластичностью, где не обязательно полностью менять свой рацион, а лишь следовать принципам выбора продуктов.

Данный обзор служит цели привлечения внимания медицинского сообщества к такому давно известному, многосторонне изученному, научно подтвержденному, доступному и простому способу рационализации повседневного питания, как включение элементов средиземноморской диеты в рацион. Необходимо дальнейшее широкое информирование пациентов об этом способе питания со стороны врачей разного профиля (терапевтов, кардиологов, врачей общей практики, диетологов, нутрициологов, геронтологов и других).

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК /
REFERENCES**

1. Шляхто Е.В., Звартау Н.Э., Вилле-вальде С.В. и др. Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, целевые группы. *Российский кардиологический журнал* 2019; (11): 69–82 / *Shlyakhto E.V., Zvartau N.E., Villewalde C.V. et al. Cardiovascular risk management system: prerequisites for creation, principles of organization, target groups. Russian Journal of Cardiology* 2019; (11): 69–82 (in Russian).
2. Цыганкова Д.П., Кривошапова К.Е., Барбараш О.Л. Средиземноморская диета: кардиопротективные эффекты в различных странах. *Российский кардиологический журнал* 2018; 6: 207–211 / *Tsygankova D.P., Krivoshepova K.E., Barbarash O.L. Mediterranean diet: cardioprotective effects in different countries. Russian Journal of Cardiology* 2018; 6: 207–211 (in Russian).
3. Jamniasch F., Nickel D.V., Bergmann M.M., Schulze M.B. A New evidence-based Diet score to capture Associations of Food Consumption and Chronic Disease Risk. *Nutrients*. 2022;14: 2359.
4. Кубекина М.В., Карагодин В.П., Орехов А.Н. Средиземноморская диета во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Патогенез* 2016; 14 (4): 30–34 / *Kubekina M.V., Karagodin V.P., Orekhov A.N. The Mediterranean diet in the secondary prevention of cardiovascular disease. Pathogenesis* 2016; 14 (4): 30–34 (in Russian).
5. Krishnan S., Freytag T., Jiang X, Schuster G.U., Woodhouse L.R., Keim N.L. et al. Effect of a diet based on the dietary guidelines for americans on inflammation markers in women at risk for cardiometabolic disease: results of a randomized, controlled trial. *BMC Nutr.* 2022; 8: 157.
6. Fereidouni S., Hejazi N., Homayounfar R., Farjam M. Diet quality and dietary acid load in relation to cardiovascular disease mortality: results from Fasa PERSIAN cohort study. *Food Sci Nutr.* 2023; 11: 1563–1571.
7. Guasch-Ferré M., Willett W.C. The Mediterranean diet and health: a comprehensive overview. *J Intern Med.* 2021; 290: 549–66.
8. Estruch R., Ros E., Salas-Salvadó J. et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med.* 2018; 378 (25): 1–14.
9. Bullo M., Lamuela-Raventós R., Salas-Salvadó J. Mediterranean diet and oxidation: nuts and olive oil as important sources of fat and antioxidants. *Current topics in medicinal chemistry* 2011; 11 (14): 1797–1810.
10. Moreno-Luna R., Muñoz-Hernandez R., Miranda M.L. et al. Olive oil polyphenols decrease blood pressure and improve endothelial function in young women with mild hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2012; 25: 1299–1304.
11. Covas M.I., Konstantinidou V., Fitó M. Olive oil and cardiovascular health. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2009; 54 (6): 477–482.
12. Bitok E., Sabaté J. Nuts and cardiovascular disease. *Progress in cardiovascular diseases* 2018; 61 (1): 33–37.
13. Coates A.M., Hill A.M., Tan S.Y. Nuts and cardiovascular disease prevention. *Current atherosclerosis reports* 2018; 20: 1–9.
14. Lordan R. et al. Dairy fats and cardiovascular disease: do we really need to be concerned? *Foods*. 2018; 7 (3): 29.
15. Fontecha J. et al. Milk and dairy product consumption and cardiovascular diseases: an overview of systematic reviews and meta-analyses. *Advances in nutrition* 2019; 10 (2): 164–189.
16. Borneo R., León A.E. Whole grain cereals: functional components and health benefits. *Food & function* 2012; 3 (2): 110–119.
17. Mellen P.B., Walsh T.F., Herrington D.M. Whole grain intake and cardiovascular disease: a meta-analysis. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2008; 18 (4): 283–290.

18. Zhao C.N. *et al.* Fruits for prevention and treatment of cardiovascular diseases. *Nutrients* 2018; 9 (6): 598.
19. Du H. *et al.* Fresh fruit consumption and major cardiovascular disease in China. *N Engl J Med.* 2016; 374: 1332–1343.
20. Salas-Salvadó J. *et al.* Mediterranean diet and cardiovascular disease prevention: what do we know? *Progress in cardiovascular diseases* 2018; 61 (1): 62–67.
21. Цыганкова Д.П., Кривошапова К.Е. Механизмы кардиопротективных эффектов средиземноморской диеты. *Атеросклероз* 2018; 14 (2): 32–40 / Tsygankova D.P., Krivoschapova K.E. Mechanisms of cardioprotective effects of the Mediterranean diet. *Atherosclerosis* 2018; 14 (2): 32–40 (in Russian).
22. Hidalgo-Mora J.J., García-Vigara A., Sánchez-Sánchez M.L. *et al.* The Mediterranean diet: A historical perspective on food for health. *Maturitas.* 2020; 132: 65–69.
23. Widmer R.J., Flammer A.J., Lerman L.O. *et al.* The mediterranean diet, its components, and cardiovascular disease. *Am. J. Med.* 2015; 128 (3): 229–238.
24. Mahmood S., Shab K.U., Khan T.M. *et al.* Non-pharmacological management of hypertension: in the light of current research. *Ir J Med Sci.* 2019; 188 (2): 437–452.
25. Timmis A., Vardas P., Townsend N. *et al.* Atlas Writing Group, European Society of Cardiology. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *Eur Heart J.* 2022; 43 (8): 716–799.
26. Godos J., Scazzina F., Paternò Castello C. *et al.* Underrated aspects of a true Mediterranean diet: understanding traditional features for worldwide application of a «Planeterranean» diet. *J Transl Med.* 2024; 22 (1): 294.
27. Carlos S., De La Fuente-Arrillaga C., Bes-Rastrollo M. *et al.* Mediterranean Diet and Health Outcomes in the SUN Cohort. *Nutrients* 2018; 10 (4): 439–444.
28. Tong T.Y.N., Wareham N.J., Khaw K.T. *et al.* Prospective association of the Mediterranean diet with cardiovascular disease incidence and mortality and its population impact in a non-Mediterranean population: the EPIC-Norfolk study. *BMC Medicine* 2016; 14: 135.
29. Ozemek C., Laddu D.R., Arena R. *et al.* The role of diet for prevention and management of hypertension. *Curr Opin Cardiol.* 2018; 33 (4): 388–393.
30. Park Y.M. *et al.* Mediterranean diet, Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) style diet, and metabolic health in US adults. *Clinical nutrition* 2017; 36 (5): 1301–1309.
31. Brink A.C., Brouwer-Brolsma E.M., Berendsen A.M. *et al.* The Mediterranean, Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), and Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) Diets Are Associated with Less Cognitive Decline and a Lower Risk of Alzheimer's Disease-A Review. *Adv Nutr.* 2019; 10 (6): 1040–1065.
32. Jennings A., Berendsen A.M., Groot G.M. *et al.* Mediterranean-Style Diet Improves Systolic Blood Pressure and Arterial Stiffness in Older Adults. *Hypertension* 2019; 73 (3): 578–586.
33. Грачева Е.В., Старовойтова Е.А., Куликов Е.С., Кириллова Н.А., Федосенко С.В., Балаганская М.А., Кромка Д.В. Нутрицевтическая поддержка в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2023; 19 (3): 298–306. DOI: 10.20996/1819-6446-2023-2909 / Gracheva E.V., Starovoitova E.A., Kulikov E.S., Kirillova N.A., Fedosenko S.V., Balaganskaya M.A., Kromka D.V. Nutraceutical support in the prevention and treatment of cardiovascular diseases. *Rational pharmacotherapy in cardiology* 2023; 19 (3): 298–306 (in Russian). DOI: 10.20996/1819-6446-2023-2909
34. Rees K., Takeda A., Martin N., Ellis L., Wijesekara D., Vepa A., Das A., Hartley L.,

Stranges S. Mediterranean-style diet for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019; 3: CD009825. DOI: 10.1002/14651858.CD009825.pub3

35. Дранкина О.М., Карамнова Н.С., Концевая А.В. и др. Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ). Алиментарно-зависимые факторы риска хронических неинфекционных заболеваний и привычки питания: диетологическая коррекция в рамках профилактического консультирования. Методические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2021; 20 (5): 2952. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2952 / *Drapkina O.M., Karamnova N.S., Kontsevaya A.V. et al.* Russian Society for the Prevention of Non-Infectious Diseases (ROPNIZ). Alimentary risk factors of chronic noncommunicable diseases and eating habits: dietary correction within the framework of preventive counseling: methodological recommendations. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2021; 20 (5): 2952 (in Russian). DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2952

36. Цыганкова Д.П., Кривошапова К.Е., Барбараш О.Л. Средиземноморская диета: кардиопротективные эффекты в различных странах. РКЖ. 2018; 6 / *Tsygankova D.P., Krivoshepova K.E., Barbarash O.L.* Mediterranean

diet: cardioprotective effects in different countries. *RKJ* 2018; 6 (in Russian).

37. Васильев Ю.Л., Каштанов А.Д., Сметнева Н.С., Дыдыкина И.С., Давыдова С.С. Оценка информированности профессионального сообщества об инновационных диетах, назначаемых при гипертонической болезни. Вопросы питания 2021; 3 (535) / *Vasiliev Y.L., Kashtanov A.D., Smetneva N.S., Dydykina I.S., Davydova S.S.* Assessment of awareness of the professional community about innovative diets prescribed for hypertension. *Nutrition issues* 2021; 3 (535) (in Russian).

38. Швабская О.Б., Карамнова Н.С., Измайлова О.В. Здоровое питание: новые рационы для индивидуального использования. РФК 2020; 6 / *Shvabskaya O.B., Karamnova N.S., Izmaylova O.V.* Healthy nutrition: new rations for individual use. *RFK* 2020; 6 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 26.04.2024

Одобрена: 03.07.2024

Принята к публикации: 16.09.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Средиземноморская диета как элемент лечения и профилактики кардиоваскулярных заболеваний / Ю.Н. Беляева, Е.С. Терехина, М.А. Полиданов, Д.Р. Якупова, Х.А. Адзиева, Р.М. Гапизова, О.В. Кусакина, Н.Р. Магомедова, К.А. Волков, А.М. Пономарь, Н.А. Лужнов, Н.Г. Скворцов // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 5. – С. 45–53. DOI: 10.17816/pmj41545-53

Please cite this article in English as: Belyaeva Yu.N., Terekhina E.S., Polidanov M.A., Yakupova D.R., Adzieva H.A., Gapizova R.M., Kusakina O.V., Magomedova N.R., Volkov K.A., Ponomar A.M., Luzhnov N.A., Skvortsov N.G. Mediterranean diet as an element of treatment and prevention of cardiovascular diseases *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 5, pp. 45-53. DOI: 10.17816/pmj41545-53

Научный обзор
УДК 616.34-008.87]-02: 615.224.065
DOI: 10.17816/pmj41554-65

ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА НА МЕТАБОЛИЗМ ОСНОВНЫХ КАРДИОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ

М.С. Степанов

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

INFLUENCE OF INTESTINAL MICROBIOTA ON THE METABOLISM OF MAIN CARDIOTROPIC DRUGS

M.S. Stepanov

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

Микробиота кишечника является одним из важнейших патогенетических звеньев в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. С каждым годом научное мировое сообщество находит новые взаимодействия на уровне сигнальных молекул, метаболитов и микроорганизмов, выявляя все больше закономерностей и причинно-следственных связей, указывающих на общность микробиоты кишечника и сердечно-сосудистых заболеваний. Состояние кишечного сообщества хозяина, его качественный и количественный состав напрямую и опосредованно влияет на фундаментальные патогенетические механизмы развития кардиоваскулярных заболеваний.

Несмотря на существование научно обоснованных методов лечения, сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной смерти во всем мире. Частично этот феномен обусловлен широкими индивидуальными различиями в реакции на сердечно-сосудистые препараты. Фармакологические эффекты кардиотропных препаратов проявляются по-разному у людей, страдающих от сердечно-сосудистых заболеваний, даже внутри сопоставимых по возрасту и полу групп. С каждым годом появляется все больше данных о том, что за эту внутривидовую изменчивость ответственна микробиота кишечника.

Кишечные микробы влияют на метаболизм лекарств посредством нескольких фармакокинетических путей, и наоборот – лекарства могут оказывать значимое влияние на микробиом и, следовательно, на фармакодинамические процессы. Лекарственные препараты могут изменять микроокружение кишечника, микробный метаболизм и влиять на рост бактерий, тем самым изменяя состав и функции микробного сообщества.

© Степанов М.С., 2024

тел. +7 912 589 02 78

e-mail: maximpractice@gmail.com

[Степанов М.С. – аспирант кафедры госпитальной терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0002-3994-5461].

© Stepanov M.S., 2024

tel. +7 912 589 02 78

e-mail: maximpractice@gmail.com

[Stepanov M.S. – Postgraduate Student of the Department of Hospital Therapy and Cardiology, ORCID: 0000-0002-3994-5461].

Одной из важнейших функций микробиоты кишечника, представляющей интерес в плоскости «кишечник – сердечно-сосудистая система», является участие в метаболизме основных кардиотропных препаратов, таких как дигоксин, статины, эзетимиб, антитромботические препараты, блокаторы кальциевых каналов (БКК), бета-блокаторы (ББ), глифлозины и ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Ключевые слова. Микробиота кишечника, альфа-разнообразие, бета-разнообразие, короткоцепочечные жирные кислоты, статины, эзетимиб, глифлозины, *Bacteroides*, *Firmicutes*.

The intestinal microbiota is one of the most important pathogenetic links in the development of cardiovascular diseases. Every year the world scientific community finds new interactions at the level of signaling molecules, metabolites and microorganisms, identifying more and more patterns and cause-and-effect relationships which indicate the commonality of the intestinal microbiota (GM) and cardiovascular diseases. The state of the host's intestinal community, its qualitative and quantitative composition, directly and indirectly affects the fundamental pathogenetic mechanisms of the development of cardiovascular diseases.

Despite the fact that there are scientifically based methods of treatment, cardiovascular diseases remain the leading cause of death in the world. This phenomenon is partly due to wide variations in individual response to cardiovascular drugs. The pharmacological effects of cardiotropic drugs are quite different even within groups of patients comparable in age and gender. Every year intestinal microbiota is more and more evident to be responsible for this intraspecific variability.

Gut microbes influence drug metabolism in several pharmacokinetic ways, and conversely, drugs can have significant effects on the microbiome and therefore pharmacodynamic processes. Drugs can alter the gut microenvironment and microbial metabolism, influence bacterial growth, thereby changing the composition and functions of the microbial community.

One of the most important functions of GM, related to “intestinal-cardiovascular system”, is participation in the metabolism of major cardiotropic medications, such as digoxin, statins, ezetimibe, antithrombotic drugs, calcium channel blockers (CCBs), beta blockers (BB), gliflozins and inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS).

Keywords. Gut microbiota, alpha diversity, beta diversity, short-chain fatty acids, statins, ezetimibe, gliflozins, *Bacteroides*, *Firmicutes*.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на существование научно обоснованных методов лечения, сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной смерти во всем мире. Частично этот феномен обусловлен широкими индивидуальными различиями в реакции на сердечно-сосудистые препараты. К примеру, было показано, что генетические вариации, таких метаболических ферментов, как цитохром P-450, изменяют метаболизм, транспорт и даже точку приложения лекарств и могут быть использованы для прогнозирования индивидуальных реакций, персонифицируя медикаментозную терапию [1; 2].

Фармакологические эффекты кардиотропных препаратов проявляются по-разному у людей, страдающих от сердечно-сосудистых заболеваний, даже внутри сопоставимых по возрасту и полу групп. С каждым годом появляется все больше данных о том, что за эту внутривидовую изменчивость ответственна микробиота кишечника (МК).

Кишечные микробы влияют на метаболизм лекарств посредством нескольких хорошо известных фармакокинетических путей, включая выработку микробных ферментов, которые трансформируют молекулы лекарств, выработку микробных метаболитов, мешающих метаболизму лекарств, изменение воспалительных путей, изменяющих экспрессию генов хозяина и модификацию

генов или ферментов хозяина, метаболизирующих лекарственные средства [3]. И наоборот – лекарства могут оказывать значимое влияние на микробиом и, следовательно, на фармакодинамические процессы. Лекарственные препараты могут изменять микроокружение кишечника, изменять микробный метаболизм и влиять на рост бактерий, тем самым изменяя состав и функции микробного сообщества.

Одной из важнейших функций МК, представляющей интерес в плоскости «кишечник – сердечно-сосудистая система», является участие в метаболизме основных кардиотропных препаратов, таких как дигоксин, статины, эзетемиб, антиагреганты, антикоагулянты, блокаторы кальциевых каналов (БКК), бета-блокаторы (ББ), глифлозины и ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [4–6].

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА

В ходе большого количества исследований было обнаружено, что прием антибиотиков способен влиять на фармакологические эффекты аспирина. Данные изменения обусловлены возможностью микробиоты кишечника метаболизировать ацетилсалициловую кислоту, превращая ее в промежуточное вещество – салициловую кислоту. Первые исследования [7] показывали связь повышения антитромботической активности аспирина у крыс с приемом ампициллина. Лимитирование микробного пейзажа кишечника изменяло фармакокинетику ацетилсалициловой кислоты. Антибактериальная терапия значительно снижала активность кишечного микробного метаболизма и тем самым продлевала время кровотечения у крыс, получавших аспирин. Эти данные свидетельствуют, что одновременное применение антибиотиков и антиагрегантов может взаимно модулировать метаболизм и

фармакокинетику посредством подавления метаболической активности кишечной микробиоты, что может усиливать терапевтическую эффективность. В другом исследовании обнаружили, что у крыс, получавших аспирин и амоксициллин, наблюдалось снижение количества *Helicobacter pylori* и *Prevotella copri*. Данные показатели повлияли на метаболическую активность, уменьшив скорость и количество аспирина, превращающегося в метаболит салициловую кислоту [8], что, в свою очередь, приводило к повышению концентрации аспирина в плазме. В 2020 г. (Чжао и др.) обнаружили, что *Lysinibacillus sphaericus* влияют на биодоступность аспирина, разрушая его [9]. Безмикробные мыши, которых кормили *L. sphaericus*, имели более низкие уровни аспирина в плазме, чем контрольная группа. В исследовании [10] установили, что тип принимаемых лекарств, оказывает гораздо большее влияние на микробиом кишечника, чем их количество. НПВП, в частности ацетилсалициловая кислота, были особенно связаны с отдельными микробными популяциями. Четыре операционные таксономические единицы (ОТЕ) (*Prevotella*, *Bacteroides*, *Ruminococaceae*, *Barnesiella*) отличали потребителей аспирина от тех, кто не принимает лекарства.

Клопидогрел

Клопидогрел номинально был связан с многочисленными профилями кишечной микробиоты в когорте Twins United Kingdom, что предполагает потенциальное взаимодействие между клопидогрелом и кишечным микробиомом [11]. В другом крупном популяционном метагеномном анализе клопидогрел был отнесен к классу ингибиторов тромбоцитов, который был связан с увеличением микробного разнообразия. Наконец, метаболомный анализ метаболитов плазмы (групп метаболически сходных ме-

таболитов) выявил потенциальную роль дисбиотической МК, индуцирующей нежелательные явления при приеме лекарств, вызывающие высокую реактивность тромбоцитов, что препятствует достижению терапевтического результата. Метаботипы плазмы содержали метаболиты, связанные с дисбиотической МК, такие как холин, триметилламин и L-фенилаланин. Хотя высокая реактивность тромбоцитов на фоне лечения является многофакторной, она связана с дисбиозом микробиома кишечника [12].

СТАТИНЫ

Эффективность статинов была доказана многочисленными рандомизированными исследованиями, но существуют данные, что их использование увеличивает риск развития сахарного диабета 2-го типа [13]. Сахарный диабет 2-го типа является многофакторным заболеванием, и недавние исследования подчеркнули важность кишечного микробиома в его развитии [14]. Исследование, посвященное лечению статинами на мышинной модели, выявило глубокие изменения в микробном составе кишечника. Композиция микробного пейзажа микробиоты изменялась, увеличивая долю *Bacteroides* и уменьшая присутствие грамположительного типа *Firmicutes*. Это сдвигает микробиоту в сторону более высокой способности производить энергию (от бутирата к ацетату, лактату и сукцинату), аналогично тому, что наблюдается в МК, связанной с ожирением, вызванной диетой [15]. Терапия статинами помимо основного эффекта, выражающегося в ингибировании ГМГ-КОА-редуктазы, подкрепляется большим количеством плеiotропных свойств. С одной стороны, появляется все больше публикаций, демонстрирующих снижение риска бактериальной инфекции у пациентов, принимающих статины. Ретроспективные исследования показали, что статины могут снизить смер-

ность среди пациентов с пневмонией и сепсисом, а также уменьшить риск послеоперационных инфекций [16]. Одно исследование среди госпитализированных пациентов выявило снижение риска развития клостридиальной инфекции *C. difficile* (представителя типа *Firmicutes*) у лиц, принимавших статины [17]. Аторвастатин увеличил бактериальное разнообразие у крыс, получавших диету с высоким содержанием жиров, по сравнению с уровнями, наблюдавшимися в контрольной группе, которых кормили обычной пищей [18]. И, наоборот, было показано, что МК влияет на эффект аторвастатина по снижению уровня холестерина. У мышей с истощением микробиома, вызванным антибиотиками, липидоснижающее действие аторвастатина было уменьшено, а экспрессия генов, регулирующих уровень холестерина в печени и кишечнике (*Ldlr*, *Srebp2* и *Npc1l1*), была изменена [19]. Помимо воздействия на уровень холестерина, модели на мышах демонстрируют изменения уровня желчных кислот в кишечнике, которые, как предполагают авторы, связаны с МК. Бактерии необходимы для ферментативного катализа деконъюгации желчной кислоты, чтобы желчь могла пассивно всасываться из кишечника в системный кровоток [20]. У людей с гиперхолестеринемией, получавших аторвастатин, препарат помогал восстановить относительную численность нескольких доминирующих и важных таксонов, таких как бактерии *Faecalibacterium prausnitzii* и *Akkermansia muciniphila*, которые были значительно снижены исходно при гиперхолестеринемии [21]. Инкубация ловастатина с препаратами фекалызы людей и крыс позволила выявить четыре метаболита: деметилбутириловый метаболит, гидроксированный метаболит, активный метаболит гидроксикислоты М8 и гидроксированный М8 [22]. У крыс, одновременно получавших антибиотики, системная концентрация активного метаболита М8 была ниже.

Эти результаты позволяют предположить, что микробы в кишечнике могут участвовать в метаболизме ловастатинов, а прием антибиотиков может снижать биотрансформацию ловастатинов при пероральном приеме кишечными бактериями. В исследовании на мышах лечение розувастатином значительно влияло на метаболизм желчных кислот [23]. У крыс дисбиоз был связан со снижением эффективности розувастатина, что выражалось в меньшем снижении уровня ЛПНП в крови [24]. Эти исследования показали, что розувастатин влияет на микробный состав кишечника, что побудило к дальнейшим исследованиям на людях. Первый труд позволил обнаружить, что эффективность розувастатина связана с микробными вариациями в составе сообщества. Шестьдесят четыре пациента с гиперлипидемией получали розувастатин (10 мг/день) и были разделены на группы, реагирующие на розувастатин, и группы, не реагирующие на него, на основании уровня липидов в крови выше или ниже нормы. Микробиом кишечника из собранных фекалий серьезно различался: у пациентов, ответивших на розувастатин, наблюдалась более высокая численность *Firmicutes*, бактерий, продуцирующих бутират, таких как *Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae*, *Clostridiaceae*, и более низкая численность *Bacteroidetes* [25]. Второе исследование представляет противоречивые данные, поскольку образцы фекалий из рандомизированного контрольного исследования с участием 66 участников, принимавших розувастатин (20 мг/день) или плацебо, не выявили каких-либо существенных изменений в микробном составе. Однако изменения в экспрессии микробных генов, кодирующих белки, связанные с путем холин/бетаин – ТМА были обнаружены, что позволяет предположить, что розувастатин влияет на метаболизм микробов в кишечнике [26]. При систематической оценке малых молекул Kaddurah-Daouk et al. исследовали корреля-

цию между исходным уровнем метаболитов и терапевтической эффективностью симвастатинов у 100 человек, чтобы предсказать ответ на лечение статинами [27]. Результаты показывают, что вторичные желчные кислоты микробного происхождения, в том числе таурохолевая и гликохолевая кислоты, а также копростанол могут прогнозировать эффект симвастатинов по снижению ЛПНП, что указывает на микробное воздействие на кишечник. Копростанол, используемый в качестве биомаркера присутствия фекалий человека, вырабатывается кишечными бактериями путем гидроксирования холестерина [28]. Результаты показывают, что пациенты с более высокими уровнями бактерий, продуцирующих копростанол, перед лечением будут лучше реагировать на статины. Кроме того, симвастатин, по-видимому, оказывает антибактериальное действие на многие грамположительные бактерии, такие как стафилококк и стрептококк, что делает препарат хорошим кандидатом для будущих исследований в качестве средства, разрушающего устойчивость к противомикробным препаратам [29].

ИНГИБИТОРЫ

АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

Сравнительное применение каптоприла и лизиноприла в эксперименте на мышах позволило установить, что животные, получавшие каптоприл в течение недели, отличались достоверным снижением массы тела. Потеря веса связана с изменениями их кишечного микробиома с преобладанием анаэробного пути метаболизма. В работе [30] терапия каптоприлом снижала проницаемость сосудистой стенки, уменьшала фиброз, вызывала обратное ремоделирование мышечного слоя и даже частично восстанавливала длину ворсинок кишечного эпителия у крыс со спонтанной и ангиотензин-II-индуцированной артериальной гипертензией. Бе-

назеприл в эксперименте на животных увеличивает видовое разнообразие микрофлоры, приближая ее состав к нормофлоре, в отличие от флоры, свойственной «гипертензивным» крысам. А вот терапия эналаприлом в эксперименте не выявила достоверных различий в кишечном микробиоме крыс, но в то же время в образцах крови было зафиксировано снижение концентрации токсичного метаболита – ТМАО, с которым ассоциировано повышение сердечно-сосудистого риска. Было показано, что у крыс каптоприл модулирует микробиоту кишечника. Другое исследование на крысах выявило увеличение численности бактерий при лечении каптоприлом даже после его отмены [31]. Авторы предполагают, что эти результаты демонстрируют, что длительное воздействие каптоприла связано с изменениями в МК. В дополнение к долгосрочному эффекту каптоприла другое исследование на крысах показывает, что лечение этим препаратом у матери снижает гипертензию у потомков мужского пола за счет изменения МК, особенно отрядов *Clostridiales* и *Erysipelotrichales* [32]. Таким образом, было показано, что каптоприл влияет на МК с длительными и потенциально трансконцентрационными эффектами. Подобные изменения в МК наблюдались в исследовании на крысах с беназеприлом, где авторы отметили изменения в соотношении *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, а также *Coccus* и *Bacillus* [33].

БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА

Блокаторы рецепторов ангиотензина как класс имеют доказательства влияния на МК. Телмисартан уменьшал воспаление толстой кишки у крыс с колитом [34]. Обнаружение снижения воспаления толстой кишки телмисартаном привело к исследованию влияния препарата на атеросклероз [35]. У мышей диета с высоким содержанием жиров была связана с более низким микробным разнообразием

толстой кишки. Однако терапия телмисартаном восстанавливала индуцированное дисбиотическое соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes*, что приводило к положительным эффектам в дальнейшем. Фактически телмисартан был более эффективен, чем пробиотик *Lactobacillus rhamnosus*, в изменении МК. Терапия кандесартаном и лозартаном у мышей с гипертензией аналогичным образом восстанавливала измененное соотношение *Firmicutes* и *Bacteroidetes* и защищала от патофизиологических изменений, вызванных гипертензией в кишечнике [36]. Ирбесартан улучшает вызванные стрессом изменения микробиоты. Стресс заметно снижает процент фекальных таксонов, тогда как лечение ирбесартаном корректирует эти изменения в структуре сообщества [37]. И наоборот, олмесартан обладает уникальным побочным эффектом, называемым спру-подобной энтеропатией, который характеризуется хронической диареей, потерей веса и биопсией, выявляющей атрофию ворсинок и воспаление слизистой оболочки. У пациентов, наблюдавшихся в клинике Майо, прекращение приема олмесартана улучшило симптомы и привело к гистологическому выздоровлению [38]. Неясно, почему действие олмесартана на желудочно-кишечный тракт отличается от действия других препаратов класса БРА, таких как телмисартан, кандесартан, лозартан и ирбесартан, которые оказывают благоприятное воздействие на МК.

БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

Амлодипин – это дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов, который часто назначают для лечения гипертонической болезни и ИБС. В исследовании Yoo et al. сообщили о метаболизме амлодипина при инкубациях с фекальной человеческой, что указывает на участие микробиоты кишечника в метаболизме амлодипина [39]. Неизменен-

ный амлодипин снижался при 24-часовой инкубации с человеческой фекализой на 9 %. Кроме того, выявлено, что прием антибиотиков может увеличить биодоступность амлодипина у крыс. При дозах ампициллина 10 и 20 мг/кг концентрация амлодипина в плазме увеличилась на 42 и 133 %, по сравнению с соответствующими данными контрольной группы. Амлодипин сам по себе также обладает бактерицидными свойствами. Из 504 проверенных штаммов бактерий амлодипин обладал различной степенью противомикробного действия, наиболее заметно это проявлялось в отношении *Staphylococcus aureus*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, видам *Shigella*, видов *Salmonella* и видов *Bacillus* [40]. Сонг и др. сообщили об уменьшении побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта при терапии амлодипином с пробиотиками. Амлодипин, как и бактериальный дисбиоз, связан с диареей. Известный побочный эффект и связь между дисбактериозом и диареей побудили авторов исследовать амлодипин и пробиотики на модели крыс. Пробиотическая смесь облегчала кишечные осложнения и вызывала изменения в составе МК у крыс. Ан и др. исследовали, какие изменения метаболитов произошли из-за индуцированных изменений состава микробиоты у мышей, получавших амлодипин, по сравнению с амлодипином и пробиотиками [41]. У мышей, получавших амлодипин, изменялся липидный метаболический профиль: было отмечено повышение уровня общего холестерина, фосфатидилхолинов и триглицеридов с большим количеством двойных связей. В группе, получавшей амлодипин, также наблюдалось снижение уровня триглицеридов с небольшим количеством двойных связей. Авторы полагают, что амлодипин изменяет состав и баланс метаболитов, продуцируемых бактериями, которые в конечном счете способствуют побочным эффектам со стороны же-

лудочно-кишечного тракта. Аналогичным образом блокаторы кальциевых каналов нифедипин и нимодипин исследовались с целью обнаружения антимикробных свойств. Из-за высокой проницаемости нимодипина через желудочно-кишечный тракт в ходе исследования изучалась его бактериальная деградация в разведениях с фекалиями человека. Используя в качестве модели бактерии толстой кишки, Vertzoni et al. наблюдали быструю деградацию нимодипина в фекалиях [42]. Совсем недавно Чжан и др. продемонстрировали, что кишечные микробы участвуют в метаболизме нифедипина *in vitro*. После 24-часовой инкубации в суспензиях фекалий крыс концентрации нифедипина снизились более чем на 50 %, что доказывает, что кишечные микробы связаны с метаболизмом и биотрансформацией нифедипина и нимодипина.

АМИОДАРОН

Органная токсичность, вызываемая амиодароном, потенциально серьезна из-за длительного периода полувыведения препарата, поэтому его биодоступность имеет особое значение. Было показано, что амиодарон влияет на типичные штаммы кишечных бактерий. Одновременное введение пробиотика *Escherichia coli* Nissle 1917 продемонстрировало увеличение биодоступности амиодарона (43 %) и его метаболита N-дезэтиламиодарона у крыс [43]. Авторы предполагают, что модуляция метаболизма амиодарона связана с введением *E. coli* Nissle 1917, что приводит к лучшему всасыванию препарата в желудочно-кишечном тракте. Другое исследование показало, что амиодарон оказывает бактерицидное действие *in vitro* на патогенные штаммы человека, такие как *S. epidermidis*, *E. coli* и *Klebsiella* [44]. Оба исследования отражают, что амиодаронотерапия имеет микробиомный компонент, хотя и через разные механизмы.

БЕТА-БЛОКАТОРЫ

Метопролол – наиболее часто назначаемый блокатор бета-адренорецепторов, используемый для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца, гипертонию и сердечную недостаточность. Метопролол метаболизируется насыщаемым метаболическим путем, а именно печеночным цитохромом 2D6 (CYP2D6). Этот препарат в основном метаболизируется до О-десметилметопролола и α -гидроксиметопролола. Примерно 85 % метопролола и родственных метаболитов выводится с мочой, что делает его идеальным объектом для мониторинга. Брокер и др. проанализировали мочу пациентов, принимавших метопролол, на основе данных метаболомики. Они обнаружили повышенные уровни метилуровой кислоты, гидроксигиппуровой кислоты и гиппуровой кислоты в моче пациентов с гипертонической болезнью после перорального приема метопролола. Эти три соединения считаются метаболитами кишечного микробиома [45]. Гиппуровая кислота образуется в результате конъюгации глицина и бензойной кислоты в результате микробного метаболизма кишечника, а гидроксигиппуровая кислота является конечным продуктом микробного происхождения, оба из которых возникают в результате метаболизма полифенолов в микробиоте кишечника. Эти соединения отражают состав микробиоты кишечника [46]. Это указывает, что длительное лечение метопрололом может повлиять на микробный состав и разнообразие желудочно-кишечного тракта. Более того, метагеномный анализ образцов стула пациентов с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием показал, что лечение метопрололом положительно коррелирует с изменениями в группе метагеномной связи (MLG) [47]. Следовательно, препарат может влиять на микробиом, воздействуя на экс-

прессию генов в микробиоме кишечника. Как упоминалось выше, терапия метопрололом, по-видимому, изменяет микробиом кишечника, это указывает, что метопролол может прямо или косвенно влиять на состав микробиоты кишечника.

ЭЗЕТИМИБ

Эзетимиб является селективным ингибитором абсорбции холестерина в кишечнике, который действует на щеточную кайму слизистой оболочки тонкой кишки, специфически связывается с С1-подобным транспортером 1 Ниманна – Пика на слизистой оболочке кишечника и избирательно ингибирует абсорбцию экзогенного холестерина. В настоящий момент данный препарат является второй линией в лечении дислипидемий, сопровождающихся повышенным уровнем ЛПНП [48]. В исследовании Jin Jin et al. исследовалась группа мышей, которая на протяжении 20 недель подвергалась диете с повышенным содержанием жиров без приема эзетимиба и одновременно с ним. Вмешательство эзетимиба значительно снизило уровни сывороточного ОХ и холестерина ЛПВП. Кроме того, после длительного приема ингибитора абсорбции холестерина значительно уменьшилось альфа-разнообразие кишечной микробиоты. Эзетимиб вызвал изменения лишь у некоторых малочисленных бактерий, что выражалось в уменьшении количества протеобактерий и *Desulfovibrio* и увеличении количества *Bacteroides* [49].

ГЛИФЛОЗИНЫ

Класс SGLT-2 ингибирует реабсорбцию глюкозы в проксимальных извитых канальцах нефрона, что приводит к глюкозурии и сопутствующему натрийурезу. В дополнение к его хорошо известному влиянию на контроль уровня глюкозы у пациентов с сахар-

ным диабетом 2-го типа было продемонстрировано улучшение многих состояний, таких как НАЖБП, ХСН вне зависимости от ФВ и хроническая болезнь почек. В исследованиях на мышах дапаглифлозин, эмпаглифлозин и канаглифлозин показали благоприятное воздействие на микробиоту, вне зависимости от основного заболевания, являющегося основным показанием к назначению препарата [50–53]. Исследователи использовали разные категории крыс: от мышей, находящихся на высокоуглеводной диете, до особей с нефропатией, и эта гетерогенность усложняла задачу анализа воздействия SGLT-2 на микробиоту. В других исследованиях на животных лечение дапаглифлозином изменяло микробное разнообразие у мышей, страдающих сахарным диабетом 2-го типа, особенно *Bacteroidetes* и *Proteobacteria*. Более того, было замечено, что соотношение *Firmicutes* *Bacteroidetes* было значительно ниже ($p < 0,05$) среди мышей с диабетом, чем среди особей контрольной группы [54].

В исследовании [55] эмпаглифлозин значительно изменил структуру и состав микробиоты кишечника у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний после трех месяцев лечения: обнаружили, что эмпаглифлозин повышает уровень бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты, таких как виды *Roseburia*, *Eubacterium* и *Faecalibacterium*, и снижает уровень некоторых вредных бактерий, включая *Escherichia-Shigella*, *Bilophila* и *Hungatella*.

Выводы

Знания, полученные в результате обобщения клинических исследований, демонстрируют, что влияние кишечной микробиоты и ее метаболитов на основные классы кардиотропных препаратов продолжают всесторонне изучаться. Особенно микробного пейзажа кишечника инди-

вида могут использоваться как фактор, позволяющий персонифицировать терапию, напрямую влияя на выбор дозы, конкретного препарата внутри класса или даже сам класс препаратов.

Необходимы дальнейшие исследования конкретных механизмов, обуславливающих изменения кишечного разнообразия и биохимических итераций внутри «кишечной» фармакокинетики препарата. Управление количественным и качественным составом микробиоты кишечника и ее метаболитами может стать новой терапевтической мишенью и позволит напрямую и опосредованно влиять на прогноз пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Steiner H.E., Gee K., Giles J., Knight H., Hurwitz B.L., Karnes J.H. Role of the gut microbiome in cardiovascular drug response: The potential for clinical application. *Pharmacotherapy* 2022; 42 (2): 165–176.
2. Tuteja S., Ferguson J.F. Gut Microbiome and Response to Cardiovascular Drugs. *Circ Genom Precis Med*. 2019; 12 (9): 421–429.
3. Weersma R.K., Zbernakova A., Fu J. Interaction between drugs and the gut microbiome. *Gut* 2020; 69 (8): 1510–9.
4. Hall S.D., Thummel K.E., Watkins P.B., Lown K.S., Benet L.Z., Paine M.F. Molecular and physical mechanisms of first-pass extraction. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*. 1999; 27 (2): 161–6.
5. Falony G., Joossens M., Vieira-Silva S., Wang J., Darzi Y., Faust K. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science*. 2016; 352 (6285): 560–4.
6. Jackson M.A., Verdi S., Maxan M.-E., Shin C.M., Zierer J., Bowyer R.C.E. Gut microbiota associations with common diseases and prescription medications in a population-based cohort. *Nat Commun*. 2018; 9 (1): 2655.

7. Kim I.S., Yoo D.-H., Jung I.-H., Lim S., Jeong J.-J., Kim K.-A. Reduced metabolic activity of gut microbiota by antibiotics can potentiate the antithrombotic effect of aspirin. *Biochem Pharmacol.* 2016; 122: 72–9.
8. Zhang J., Sun Y., Wang R., Zhang J. Gut Microbiota-Mediated Drug-Drug Interaction between Amoxicillin and Aspirin. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 16194.
9. Zhao R., Coker O.O., Wu J., Zhou Y., Zhao L., Nakatsu G. Aspirin Reduces Colorectal Tumor Development in Mice and Gut Microbes Reduce its Bioavailability and Chemopreventive Effects. *Gastroenterology* 2020; 159 (3): 969–983.
10. Rogers M a. M., Aronoff D.M. The influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the gut microbiome. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2016; 22 (2): 178.e1–178.
11. Jackson M.A., Verdi S., Maxan M.-E., Shin C.M., Zierer J., Bowyer R.C.E. Gut microbiota associations with common diseases and prescription medications in a population-based cohort. *Nat Commun.* 2018; 9 (1): 2655.
12. Amin A.M., Sheau Chin L., Teh C.-H., Mostafa H., Mohamed Noor D.A., Abdul Kader M.A.S.K. Pharmacometabolomics analysis of plasma to phenotype clopidogrel high on treatment platelets reactivity in coronary artery disease patients. *Eur J Pharm Sci Off J Eur Fed Pharm Sci.* 2018; 117: 351–61.
13. Sattar N. Statins and diabetes: What are the connections? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2023; 37 (3): 101749.
14. Qin J., Li Y., Cai Z., Li S., Zhu J., Zhang F. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012; 490 (7418): 55–60.
15. Caparrós-Martín J.A., Lareu R.R., Ramsay J.P., Peplies J., Reen F.J., Headlam H.A. Statin therapy causes gut dysbiosis in mice through a PXR-dependent mechanism. *Microbiome* 2017; 5 (1): 95.
16. Mortensen E.M., Restrepo M.I., Anzueto A., Pugh J. The effect of prior statin use on 30-day mortality for patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Respir Res.* 2005; 6 (1): 82.
17. Motzkus-Feagans C.A., Pakyz A., Polk R., Gambassi G., Lapane K.L. Statin use and the risk of *Clostridium difficile* in academic medical centres. *Gut* 2012; 61 (11): 1538–42.
18. Khan T.J., Ahmed Y.M., Zamzami M.A., Mohamed S.A., Khan I., Baothman O. Effect of atorvastatin on the gut microbiota of high fat diet-induced hypercholesterolemic rats. *Sci Rep.* 2018; 8 (1): 662.
19. Zimmermann F., Roessler J., Schmidt D., Jasina A., Schumann P., Gast M. Impact of the Gut Microbiota on Atorvastatin Mediated Effects on Blood Lipids. *J Clin Med.* 2020; 9 (5).
20. Dawson P.A. Role of the Intestinal Bile Acid Transporters in Bile Acid and Drug Disposition. *Handb Exp Pharmacol.* 2011; 201: 169–203.
21. Khan T.J., Ahmed Y.M., Zamzami M.A., Siddiqui A.M., Khan I., Baothman O. Atorvastatin Treatment Modulates the Gut Microbiota of the Hypercholesterolemic Patients. *Omics J Integr Biol.* 2018; 22 (2): 154–63.
22. Yoo D.-H., Kim I.S., Van Le T.K., Jung I.-H., Yoo H.H., Kim D.-H. Gut microbiota-mediated drug interactions between lovastatin and antibiotics. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* 2014; 42 (9): 1508–13.
23. Nolan J.A., Skuse P., Govindarajan K., Patterson E., Konstantinidou N., Casey P.G. The influence of rosuvastatin on the gastrointestinal microbiota and host gene expression profiles. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2017; 312 (5): G488–97.
24. Wang L., Wang Y., Wang H., Zhou X., Wei X., Xie Z. The influence of the intestinal microflora to the efficacy of Rosuvastatin. *Lipids Health Dis.* 2018; 17 (1): 151.
25. Liu Y., Song X., Zhou H., Zhou X., Xia Y., Dong X. Gut Microbiome Associates With Lipid-Lowering Effect of Rosuvastatin in Vivo. *Front Microbiol.* 2018; 9: 530.
26. Kummén M., Solberg O.G., Storm-Larsen C., Holm K., Ragnarsson A., Trøseid M.

Rosuvastatin alters the genetic composition of the human gut microbiome. *Sci Rep*. 2020; 10 (1): 5397.

27. Kaddurah-Daouk R., Baillie R.A., Zhu H., Zeng Z.-B., Wiest M.M., Nguyen U.T. Enteric microbiome metabolites correlate with response to simvastatin treatment. *PloS One*. 2011; 6 (10): e25482.

28. Bethell P.H., Goad L., Evershed R., Ottaway J. The Study of Molecular Markers of Human Activity: The Use of Coprostanol in the Soil as an Indicator of Human Faecal Material 1994.

29. Ko H.H.T., Lareu R.R., Dix B.R., Hughes J.D. Statins: antimicrobial resistance breakers or makers? *PeerJ*. 2017; 5: e3952.

30. Santisteban M.M., Qi Y., Zubcevic J., Kim S., Yang T., Shenoy V. Hypertension-Linked Pathophysiological Alterations in the Gut. *Circ Res*. 2017; 120 (2): 312–23.

31. Li H.-B., Yang T., Richards E.M., Pepine C.J., Raizada M.K. Maternal Treatment With Captopril Persistently Alters Gut-Brain Communication and Attenuates Hypertension of Male Offspring. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2020; 75 (5): 1315–24.

32. Yang T., Aquino V., Lobaton G.O., Li H., Colon-Perez L., Goel R. Sustained Captopril-Induced Reduction in Blood Pressure Is Associated With Alterations in Gut-Brain Axis in the Spontaneously Hypertensive Rat. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8 (4): e010721.

33. Yu X., Zhang X., Jin H., Wu Z., Yan C., Liu Z. Zhengganxifeng Decoction Affects Gut Microbiota and Reduces Blood Pressure via Renin-Angiotensin System. *Biol Pharm Bull*. 2019; 42 (9): 1482–90.

34. Arab H.H., Al-Shorbagy M.Y., Abdallah D.M., Nassar N.N. Telmisartan attenuates colon inflammation, oxidative perturbations and apoptosis in a rat model of experimental inflammatory bowel disease. *PloS One*. 2014; 9 (5): e97193.

35. Chan Y.K., Brar M.S., Kirjavainen P.V., Chen Y., Peng J., Li D. High fat diet induced atherosclerosis is accompanied with low co-

lonic bacterial diversity and altered abundances that correlates with plaque size, plasma A-FABP and cholesterol: a pilot study of high fat diet and its intervention with *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) or telmisartan in ApoE^{-/-} mice. *BMC Microbiol*. 2016; 16 (1): 264.

36. Robles-Vera I., Toral M., de la Visitación N., Sánchez M., Gómez-Guzmán M., Muñoz R. Changes to the gut microbiota induced by losartan contributes to its antihypertensive effects. *Br J Pharmacol*. 2020; 177 (9): 2006–23.

37. Yisireyli M., Uchida Y., Yamamoto K., Nakayama T., Cheng X.W., Matsushita T. Angiotensin receptor blocker irbesartan reduces stress-induced intestinal inflammation via AT1a signaling and ACE2-dependent mechanism in mice. *Brain Behav Immun*. 2018; 69: 167–79.

38. Rubio-Tapia A., Herman M.L., Ludvigsson J.F., Kelly D.G., Mangan T.F., Wu T.-T. Severe spruelike enteropathy associated with olmesartan. *Mayo Clin Proc*. 2012; 87 (8): 732–8.

39. Yoo H.H., Kim I.S., Yoo D.-H., Kim D.-H. Effects of orally administered antibiotics on the bioavailability of amlodipine: gut microbiota-mediated drug interaction. *J Hypertens*. 2016; 34 (1): 156–62.

40. Kumar K.A., Ganguly K., Mazumdar K., Dutta N.K., Dastidar S.G., Chakrabarty A.N. Amlodipine: a cardiovascular drug with powerful antimicrobial property. *Acta Microbiol Pol*. 2003; 52 (3): 285–92.

41. Abn Y., Nam M.H., Kim E. Relationship Between the Gastrointestinal Side Effects of an Anti-Hypertensive Medication and Changes in the Serum Lipid Metabolome. *Nutrients* 2020; 12 (1).

42. Vertzoni M., Kersten E., van der Mey D., Muenster U., Reppas C. Evaluating the clinical importance of bacterial degradation of therapeutic agents in the lower intestine of adults using adult fecal material. *Eur J Pharm Sci Off J Eur Fed Pharm Sci*. 2018; 125: 142–50.

43. Matuskova Z., Anzenbacherova E., Vecera R., Tlaskalova-Hogenova H., Kolar M., Anzenbacher P. Administration of a probiotic can change drug pharmacokinetics: effect of *E. coli*

Nissle 1917 on amidarone absorption in rats. *PloS One*. 2014; 9 (2): e87150.

44. Ittzes B., Szentkiralyi E., Szabo Z., Batai I.Z., Gyorffy O., Kovacs T. Amiodarone that has antibacterial effect against human pathogens may represent a novel catheter lock. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2020; 67 (2): 133–7.

45. Brocker C.N., Velenosi T., Flaten H.K., McWilliams G., McDaniel K., Shelton S.K. Metabolomic profiling of metoprolol hypertension treatment reveals altered gut microbiota-derived urinary metabolites. *Hum Genomics*. 2020; 14: DOI: 10.101186/s40246-020-00260-w

46. Chen H.Q., Gong J.Y., Xing K., Liu M.Z., Ren H., Luo J.Q. Pharmacomicrobiomics: Exploiting the Drug-Microbiota Interactions in Antihypertensive Treatment. *Front Med (Lau-sanne)*. 2022; 8: 742394.

47. Jie Z., Xia H., Zhong S.L., Feng Q., Li S., Liang S. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Commun*. 2017; 8: 845. DOI: 10.1038/s41467-017-00900-1

48. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Анциферов М.Б., Шляхто Е.В. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023; 28 (5): 5471 / *Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V., Alieva A.S., Antsiferov M.B., Shlyakhto E.V.* Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology* 2023; 28 (5): 5471 (in Russian).

49. Jin J., Wang J., Cheng R., Ren Y. Orlistat and ezetimibe could differently alleviate the high-fat diet-induced obesity phenotype by modulating the gut microbiota. *Front Microbiol*. 2022; 13: 908327.

50. Deng L., Yang Y., Xu, G. Empagliflozin ameliorates type 2 diabetes mellitus-related diabetic nephropathy via altering the gut microbiota. *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Cell Biol. Lipids* 2022; 1867: 159234.

51. Yang M., Shi F.H. Dapagliflozin Modulates the Fecal Microbiota in a Type 2 Diabetic Rat Model. *Front. Endocrinol*. 2020; 11: 635.

52. Wang X., Wang Z., Liu D., Jiang H., Cai C., Li G., Yu G. Canagliflozin Prevents Lipid Accumulation, Mitochondrial Dysfunction, and Gut Microbiota Dysbiosis in Mice with Diabetic Cardiovascular Disease. *Front. Pharmacol*. 2022; 13: 839640.

53. Zhang Q., Xiao X., Zheng J., Li M., Yu M. Featured article: Structure moderation of gut microbiota in liraglutide-treated diabetic male rats. *Exp. Biol. Med*. 2018; 243: 34–44.

54. Lee D.M., Battson M.L., Jarrell D.K. SGLT2 inhibition via dapagliflozin improves generalized vascular dysfunction and alters the gut microbiota in type 2 diabetic mice. *Cardiovasc. Diabetol*. 2018; 17: 62.

55. Deng X., Zhang C., Wang P., Wei W., Shi X. Cardiovascular Benefits of Empagliflozin Are Associated With Gut Microbiota and Plasma Metabolites in Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022; 107 (7): 1888–1896.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Вклад автора 100 %.

Поступила: 09.07.2024

Одобрена: 04.09.2024

Принята к публикации: 16.09.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Степанов, М.С. Влияние микробиоты кишечника на метаболизм основных кардиотропных препаратов / М.С. Степанов // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 5. – С. 54–65. DOI: 10.17816/pmj41554-65

Please cite this article in English as: Stepanov M.S. Influence of intestinal microbiota on the metabolism of main cardiotropic drugs. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 5, pp. 54-65. DOI: 10.17816/pmj41554-65

Научный обзор
УДК 616.711.8-06-089
DOI: 10.17816/pmj41566-74

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ СЛОЖНЫХ ФОРМ ЭПИТЕЛИАЛЬНОГО КОПЧИКОВОГО ХОДА

**Э.А. Кчибеков, В.А. Зурнаджьянц, Р.А. Джабраилов*,
Н.Г. Гасанов, А.В. Зурнаджьянц, М.И. Шихрагимов**

*Астраханский государственный медицинский университет,
Российская Федерация*

MODERN METHODS OF TREATMENT OF COMPLICATED FORMS OF PILONIDAL CYST

**E.A. Kchibekov, V.A. Zurnadzhyants, R.A. Dzhabrailov*,
K.G. Gasanov, A.V. Zurnadzhyants, M.I. Shikhragimov**

Astrakhan State Medical University, Russian Federation

Теории происхождения заболеваний эпителиального копчикового хода выделяют несколько: эмпирическая, нейрогенная, эктодермальная и приобретенная. Большинство российских ученых считают эту патологию врожденной, в то время как зарубежные коллеги склоняются к мнению, что она является последствием травм крестцово-копчиковой зоны. Данная патология встречается довольно часто, затрагивая более 5 % взрослого населения, в том числе детей и подростков. Данное заболевание существ-

© Кчибеков Э.А., Зурнаджьянц В.А., Джабраилов Р.А., Гасанов Н.Г., Зурнаджьянц А.В., Шихрагимов М.И., 2024
тел. +7 964 887 20 12
e-mail: rustam.dzhabrailov.9507@mail.ru

[Кчибеков Э.А. – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней педиатрического факультета, ORCID: 0000-0002-1962-46360000-0001-9213-9541; Зурнаджьянц В.А. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней педиатрического факультета, ORCID: 0000-0002-1962-4636; Джабраилов Р.А. (*контактное лицо) – ассистент кафедры хирургических болезней педиатрического факультета, ORCID: 0009-0005-3696-9109; Гасанов К.Г. – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургических болезней педиатрического факультета, ORCID: 0000-0002-8725-6177; Зурнаджьянц А.В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии, ORCID: 0000-0001-9242-1176; Шихрагимов М.И. – ассистент кафедры хирургических болезней педиатрического факультета, ORCID: 0009-0009-4110-7609].

© Kchibekov E.A., Zurnadzhyants V.A., Dzhabrailov R.A., Gasanov K.G., Zurnadzhyants A.V., Shikhragimov M.I., 2024
tel. +7 964 887 20 12
e-mail: rustam.dzhabrailov.9507@mail.ru

[Kchibekov E.A. – DSc (Medicine), Professor of the Department of Surgical Diseases of the Pediatric Faculty, ORCID: 0000-0002-1962-46360000-0001-9213-9541; Zurnadzhyants V.A. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Surgical Diseases of the Pediatric Faculty, ORCID: 0000-0002-1962-4636; Dzhabrailov R.A. – Assistant of the Department of Surgical Diseases of the Pediatric Faculty, ORCID: 0009-0005-3696-9109; Gasanov K.G. – PhD (Medicine), Assistant of the Department of Surgical Diseases of the Pediatric Faculty, ORCID: 0000-0002-8725-6177; Zurnadzhyants A.V. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, ORCID: 0000-0001-9242-1176; Shikhragimov M.I. – Assistant of the Department of Surgical Diseases of the Pediatric Faculty, ORCID: 0009-0009-4110-7609].

венно ухудшает качество жизни больных, вызывая снижение качества жизни, отражаясь на всех аспектах их жизнедеятельности.

Консервативными методами не достигается положительный результат лечения эпителиального копчикового хода, потому что не устраняется причина заболевания. К консервативным методам относятся склеротерапия и облитерация полости азотнокислым серебром или соляной кислотой, что на сегодняшний день не применяется.

Оперативное лечение является наиболее эффективным методом лечения эпителиального копчикового хода. Хирургическое лечение, невзирая на простоту выполнения, является достаточно скрупулёзным. Высокая частота осложнений после операций и длительный срок нетрудоспособности зачастую разочаровывают хирургов. Поэтому образующийся грубый рубец имеет нежелательный косметический эффект, а вероятность рецидивов остается достаточно высокой. Оценивая литературные данные, можно увидеть, что мнения авторов относительно хирургической тактики при этом заболевании различаются. На данный момент не существует единого подхода к хирургической тактике лечения эпителиального копчикового хода. Проблема создания и внедрения новых методов лечения пилонидальной болезни остается актуальной и в наше время.

Ключевые слова. Эпителиального копчиковый ход, пилонидальная киста, способы оперативного лечения.

There are several theories of the origin of diseases of the epithelial coccygeal tract: empirical, neurogenic, ectodermal and acquired. Most Russian scientists consider this pathology to be congenital, while foreign colleagues believe that it is a consequence of sacrococcygeal area injuries. This pathology is quite common, affecting more than 5 % of the adult population, it also occurs in children and adolescents. This disease decreases the quality of patients' life significantly, affecting all aspects of their life.

Conservative methods of treatment do not provide a complete cure, since they do not eliminate the causes of the disease. These include sclerotherapy and obliteration of the cavity with silver nitrate or hydrochloric acid. These methods are not used nowadays.

Surgical treatment is the most effective one for this pathology. Surgical intervention, despite its apparent simplicity, turns out to be quite complex, which makes it inaccessible to any general surgeon. Treatment results are often disappointing due to the high incidence of complications after surgery, as well as the long period of activity limitation. Therefore, the resulting rough scar is a cosmetic defect, and the risk of recurrence remains quite high. Studying the literature data, one can see that the authors' opinions concerning surgical tactics for this disease differ. At the moment, there is no single approach and surgical tactic for the treatment of epithelial pilonidal cyst. The problem of creating and introducing new methods of treatment of pilonidal disease remains relevant nowadays.

Keywords. Epithelial coccygeal tract, pilonidal cyst, methods of surgical treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Эпителиально-копчиковый ход (ЭКХ), эпителиально-копчиковая киста (ЭКК) располагаются в подкожной жировой клетчатке в области межъягодичного пространства. Полость ЭКХ через свищевые ходы, первичные и вторичные, сообщается с окружающей средой [1; 2]. Попадание инфекции в первичные свищевые ходы вызывает воспаление ЭКХ и абсцедирование [3; 4]. Данное заболевание чаще всего развивается у молодых, работоспособ-

ных лиц мужского пола, возраст которых варьируется от 16 до 45 лет. Соотношение между мужчинами и женщинами составляет 4:1 [2; 4]. По статистике заболеваемость ЭКХ достигает 2 % от всей хирургической патологии [5]. При этом воспаление ЭКК достигает 15 % от общего числа хирургических гнойно-септических заболеваний [2; 4; 6]. Наиболее эффективным методом лечения данной патологии является оперативное удаление.

А. Андерсон в середине XIX в. впервые описал методику радикального иссечения

ЭКК в пределах здоровых тканей в письме в «Бостонский медицинский журнал» [7]. Однако при иссечении кисты или ЭКХ формируется грубая и глубокая послеоперационная рана, в связи с чем не утихают споры хирургов по поводу закрытия раны. В свою очередь, это приводит к поиску различных способов хирургического лечения ЭКХ [8]. Встречаемость истинных рецидивов после радикального иссечения ЭКК, по мнению А.В. Кибальчича, достаточно редкая (до 6 %) [9], а 94 % – являются ложными рецидивами, вызываемые инфекционными осложнениями – попаданием волос в раневую полость, заживление которой осложняется развитием гнойного процесса. В основном ЭКХ рецидивирует в области межъягодичной складки по средней линии. Причиной рецидивов, по мнению многих авторов, является высокое положение ягодич, глубокая межъягодичная складка, ожирение, а также густой волосяной покров данной области. Из-за обширной и глубокой послеоперационной раны и неравномерного заживления образуются полости, способствующие развитию инфекции и рецидива.

Все оперативные пособия при лечении ЭКК подразделяются на три основные группы: первая группа – это открытые: при помощи применения различных повязок и проведения вакуум-терапии путем вторичного натяжения послеоперационная рана регенерирует. Вторая группа – это закрытые: послеоперационная рана ушивается наглухо (с использованием узловых швов или швов по Донати). Третья группа – это полукрытые: в полость послеоперационной раны устанавливается дренажная трубка или формируется дренирующий канал, после чего ушивается послеоперационная рана (иссечение эпителиально-копчикового хода с швами по Мошковичу) [7].

Один из способов лечения эпителиально-копчикового хода с использованием ва-

куумной терапии описывает F.P. Benderwald [17]. После иссечения свищевого хода накладывается сменная дренажная повязка и проводится круглосуточная вакуумная терапия с отрицательным давлением 125 мм рт. ст. в постоянном режиме. Смена повязки производится каждые двое суток. Курс вакуумной терапии длится от 4 до 9 недель. Вакуумную терапию прекращают после полной грануляции раны, а полное заживление раны происходит в течение 9–22 недель.

Заживление инфицированной послеоперационной раны занимает довольно длительное время, и, как следствие, после заживления формируется грубый послеоперационный рубец. Вследствие чего большинство хирургов при воспалении ЭКХ в острой фазе применяют методику двухэтапного оперативного лечения. На первом этапе проводится вскрытие абсцесса, далее производится санация полости абсцесса (заключающиеся в ежедневных промываниях, в полость абсцесса вводятся мази на водорастворимой основе). После проведения данных манипуляций воспалительный процесс купируется, и больному проводится радикальное оперативное лечение [19; 20]. Отсроченное оперативное лечение проводится по истечению пяти суток с момента выполнения первого этапа, и этот период больной продолжает находиться на стационарном лечении. Второй этап оперативного лечения выполняется по истечению трех месяцев с момента выполнения первого этапа, в плановом порядке. Отсроченное оперативное лечение обладает рядом преимуществ: в первую очередь при иссечении межъягодичной складки сохраняется больше кожной ткани, швы накладываются таким образом, чтобы добиться максимального сопоставления краев послеоперационной раны. Но при этом сохраняется адекватное дренирование дна раны. Исходя из данных других исследователей [22; 23], число рецидивов, вызванных

нагноением, достигает 20 %, что объясняет неэффективность применения данной методики оперативного лечения при нагноившейся ЭКХ [24].

На территории постсоветского пространства используют метод оперативного лечения, при котором края послеоперационной раны подшиваются ко дну. При данной методике оперативного лечения производится иссечение единым блоком ЭКХ и прилегающих тканей. После чего проводится подшивание кожных краев послеоперационной раны узловыми швами к крестцово-копчиковой фасции таким образом, что остается узкая раневая поверхность между краями послеоперационной раны. Известны несколько методов исполнения данной операции. Отличие методик заключается в различных способах подшивания краев послеоперационной раны ко дну. Например, есть методика, когда края послеоперационной раны подшиваются только с двух сторон [19]. Также есть методика, когда послеоперационная рана подшивается со всех сторон [26].

Большинство хирургов склоняются к мнению, что послеоперационную рану нужно ушивать наглухо, при этом применяются как О-образные, так и П-образные швы. Однако образовавшуюся обширную рану технически затруднительно ушить, и даже после ушивания такой раны образуется полость, которая приводит к контаминации раны, что влечет за собой рецидив.

Также в литературе описываются методы, при которых на гранулирующую послеоперационную рану накладываются вторичные швы. В.Х. Косумян применял методику дренирования раны по Субботину – Редону, заключающуюся в активной аспирации экссудата, скапливающегося в полости раны, и ушивание раны наглухо по Донати. У тех больных, у которых имело место натяжение краев раны, производились послабляющие разрезы кожи. Данная методика зарекомен-

довала себя с хорошей стороны, показав высокие результаты излечения. Р. Alberti акцентирует внимание на преимуществах применения закрытого способа оперативного лечения с использованием определенных усовершенствованных методик. S.C. Nahas описывает результаты лечения 154 пациентов, из которых 83 % были в возрасте от 11 до 30 лет. При лечении у 74,7 % пациентов использовалась методика вскрытия и дренирования эпителиально-копчикового хода. Методика иссечения эпителиально-копчикового хода выполнялась в 25,3 % случаев. У больных, перенесших иссечение эпителиально-копчикового хода, отмечался рецидив в двух случаях (5,1 %). При вскрытии и дренировании гнойника рецидив был у одного больного (0,9 %).

В классификации хронических свищевых форм ЭКХ В.И. Помазкиным описываются как анатомические особенности крестцово-копчиковой области, так и градация по степеням распространения воспалительного процесса на прилежащие ткани. Им разработана классификация хронических свищевых форм эпителиального копчикового хода с градацией по трем ступеням сложности:

I – единичный свищевой ход с минимальным воспалительным инфильтратом или его отсутствием с наружными свищевыми отверстиями, расположенными в проекции середины межъягодичной складки или не более чем в 3 см от нее при неблагоприятных анатомических особенностях крестцово-копчиковой области;

IIА – свищевые ходы с вторичными наружными свищевыми отверстиями, располагающимися на расстоянии более чем в 3 см от середины межъягодичной складки, но не выходящими за пределы внутреннего ската ягодиц;

IIБ – свищевые ходы с вторичными наружными свищевыми отверстиями, располагающимися на расстоянии более чем в 3 см

от середины межъягодичной складки, но не выходящими за пределы внутреннего ската ягодич при наличии неблагоприятных анатомических особенностей;

III – множественные свищевые ходы с наружными отверстиями, выходящими за пределы внутренней поверхности ягодич, при наличии выраженных рубцов и инфильтратов в окружности свищей [20].

При выборе метода оперативного лечения сложных форм ЭКХ необходимо отдавать предпочтение тем методам, при которых грануляция послеоперационной раны протекает наиболее благоприятно, что, в свою очередь, снижает риски рецидивов. Необходимо выполнять реконструкцию анатомии крестцово-копчиковой области: выполняется пластика, при которой послеоперационная рана ушивается [20]. Когда воспалительный процесс имеет ограниченный характер или данная патология протекает совместно с другими проктологическими заболеваниями, необходимо выполнять одноэтапные или двухэтапные операции в период стагнации воспалительного процесса.

При лечении ЭКХ для снижения рисков рецидива в период предоперационной подготовки из свищевого хода необходимо брать бактериологический посев. В последующем определяется микрофлора, что позволяет подобрать адекватную антибиотикотерапию с высокой чувствительностью к данной микрофлоре. При выполнении дренирования абсцессов необходимо ежедневно выполнять промывания свищевых ходов и полости раны с использованием растворов антисептиков. Данные манипуляции производятся до максимального купирования воспалительного процесса, что, в свою очередь, дает возможность хорошо подготовить кожные покровы, которые в дальнейшем при выполнении операции можно использовать для пластики обширного раневого дефекта, формирующегося после иссечения ЭКХ [23].

В литературе описываются методики, при которых выполняется иссечение пораженных тканей эллипсовидным разрезом. Данная методика проста в исполнении, но имеет и свои недостатки. Основным недостатком данной методики является иссечение большего количества, чем необходимо, здоровой ткани при очень большой оси эллипсоидного разреза. У таких больных, как правило, формируется грубый и длинный послеоперационный рубец, при котором сопоставить края раны и наложить швы невозможно.

В 2001 г. А. Воробей для пластического закрытия дефекта, формирующегося на крестцово-копчиковой области использовал технику ромбовидного иссечения, при которой возникшие дефекты вследствие иссечения тканей закрываются кожным лоскутом, взятым из соседних тканей. Применение данной методики показало положительные результаты. Исходя из принципов местной пластики, при проведении ромбовидных иссечений воспаленных участков тканей выполняются дополнительные разрезы, благодаря которым возможно выполнить пластическое закрытие раневого дефекта. Для успешного применения данной методики есть определенные условия, которые необходимо выполнять: в первую очередь ромб должен быть симметричный, то есть должен состоять из двух равнобедренных треугольников. Необходимо при помощи электрокоагуляции добиться стойкого гемостаза, после проводится ромбовидная пластика: в первую очередь необходимо сопоставить края послеоперационной раны и ушить ее, далее проводится пластика с перемещением двух встречных треугольных лоскутов. На послеоперационную рану накладываются двухрядные П-образные швы с использованием шовного материала кетгут: первый шов накладывается ближе ко дну раны, а второй шов накладывается субдермально. При про-

ведении таких операций дренирование полости раны не проводится [10].

В России широко применяется методика марсупиализации и пластика раневого дефекта при помощи трансплантации кожного лоскута [10]. Метод марсупиализации впервые предложен L. Vuie в 1937 г., данная методика в дальнейшем неоднократно модифицировалась [11]. Одна из часто применяемых методик марсупиализации это – иссечение ЭКК и дальнейшего ушивания послеоперационной раны швами по Мошковичу [7]. Проводя анализ всех вышеперечисленных методик оперативного лечения ЭКК, выявлен ряд недостатков, таких как длительные сроки заживления послеоперационной раны и, как следствие, длительное стационарное лечение. Не исключаются рецидивы после проведения оперативного лечения – по статистике от 5 до 50 % [10; 12; 14].

Нередки осложнения в послеоперационном периоде, такие как некроз кожных краев послеоперационной раны, приводящий в дальнейшем к прорезыванию и несостоятельности швов на коже, кровотечение вследствие нестойкого гемостаза, вторичное инфицирование послеоперационной раны и развитие гнойного процесса. Это увеличивает срок стационарного лечения пациентов и соответственно их период нетрудоспособности [10; 12; 14]. Такие пациенты, как правило, после выписки из стационара длительное время находятся на амбулаторном лечении и не могут вести полноценную социальную жизнь [10; 13–15]. Все вышеперечисленные осложнения оцениваются большинством хирургов как естественное течение послеоперационного периода.

Внедрение в медицинскую практику современных высокоэнергетических лазеров, обеспечивающих доставку излучения непосредственно к патологическому очагу

по гибким световодам, позволило активно использовать их для проведения внутритканевых и внутриполостных лечебных манипуляций, а применение современного ультразвукового оборудования позволило проводить визуализацию и контроль за процессом лечения многих кистозных образований: гигром, бурситов, кист различных локализаций [18].

Muhammad A. Albahadili (2016) для лечения ЭКК использовал лазерную коагуляцию диодным лазером с длиной волны 980 мкм. В предоперационном периоде больному проводилось УЗИ копчиковой зоны с целью определения диаметра копчикового хода, а также выявление наличия дополнительных ходов. В среднем длина хода имеет около 5 см. Лишь у одного пациента был рецидив после проведения оперативного вмешательства. Продолжительность оперативного вмешательства по данной методике составляет 10 мин (диапазон 6–15 мин). Больные после проведения операции осматриваются на вторые сутки, последующие осмотры проводятся раз в неделю [18].

Опираясь на все вышеизложенное, формируются определенные аспекты, наличие которых приведет к определению наиболее эффективного метода оперативного лечения ЭКХ. Одним из таких аспектов является знание анатомии свищевого хода, отношение его к кожным покровам, наличие добавочных свищевых ходов и гнойных полостей. Также необходимо знать, на каком расстоянии располагается наружный канал свищевого хода по отношению к первичному очагу инфекции. Все эти нюансы необходимо диагностировать в предоперационном периоде для определения наиболее рационального и эффективного метода оперативного лечения, что позволит избежать осложнений и рецидивов в послеоперационном периоде.

ВЫВОДЫ

Анализ литературы показал, что на данный момент хирургами применяются различные методики операций при сложных формах ЭКХ. Несмотря на многообразие методик, нет единой тактики оперативного лечения сложных форм ЭКХ, нет способа лечения, гарантирующего больным отсутствие рецидивов. Все известные методы лечения ЭКХ обрекают больных на длительные реабилитации в послеоперационном периоде и образование грубых послеоперационных рубцов. В связи с чем поиск новых методов оперативного лечения ЭКХ остается актуальным.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК /
REFERENCES

1. *Карташев А.А., Чарышкин А.Л., Евтушенко Е.Г.* Способ хирургического лечения больных эпителиальным копчиковым ходом. Хирург 2011; 1: 3–5 / *Kartashev A.A., Charyshkin A.L., Evtushenko E.G.* Method of surgical treatment of patients with epithelial coccygeal tract. *Khirurg* 2011; 1: 3–5 (in Russian).
2. *Воробьев Г.И.* Основы колопроктологии. Ростов-на-Дону: Феникс 2001; 416. / *Vorob'ev G.I.* *Osnovy koloproktologii*. Rostov-na-Donu: Feniks 2001; 416 (in Russian).
3. *Лурин И.А., Цема Е.В.* Этиология и патогенез пилонидальной болезни. Колопроктология 2013; 3: 35–50 / *Lurin I.A., Cema E.V.* Etiology and pathogenesis of pilonidal disease. *Koloproktologiya* 2013; 3: 35–50 (in Russian).
4. *Магомедова З.К., Чернышова Е.В., Грошилин В.С.* Преимущества и опыт практического использования способа хирургического лечения больных с рецидивами эпителиальных копчиковых ходов. Ульяновский медико-биологический журнал 2016; 2: 98–105 / *Magomedova Z.K., Chernyshova E.V., Groshilin V.S.* Advantages and experience of practical use of the method of surgical treatment of patients with recurrent epithelial coccygeal passages. *Ulyanovskiy medikobiologicheskiiy zhurnal* 2016; 2: 98–105 (in Russian).
5. *Дульцев Ю.В., Ривкин В.Л.* Эпителиальный копчиковый ход. М.: Медицина 1988; 128 / *Dul'cev Ju.V., Rivkin V.L.* *Epitelial'nyy kopchikovyy khod*. Moscow: Meditsina 1988; 128 (in Russian).
6. *Личман Л.А., Каторкин С.Е., Андреев П.С.* Результаты хирургического лечения пациентов с эпителиальной копчиковой кистой. Врач-Аспирант 2017; 81 (2): 19–24 / *Lichman L.A., Katorkin S.E., Andreev P.S.* The results of surgical treatment of patients with epithelial coccygeal cyst. *Vrach-Aspirant* 2017; 81 (2): 19–24 (in Russian).
7. *Anderson A.W.* Hair extracted from an ulcer. *Boston Medical and Surgical Journal* 847; 36: 74–76.
8. *Денисенко В.Л.* Оптимизация лечения эпителиального копчикового хода, осложненного абсцессом. Новости хирургии 2008; 16 (1): 55–61 / *Denisenko V.L.* Optimization of treatment of epithelial coccygeal tract complicated by an abscess. *Novosti khirurgii* 2008; 16 (1): 55–61 (in Russian).
9. *Кибальчич А.В., Флеккель В.А.* Радикальное лечение больных с острым воспалением эпителиальных копчиковых ходов. Клиническая хирургия 1985; 1: 12–14 / *Kibal'chich A.V., Flekkel' V.A.* Radical treatment of patients with acute inflammation of the epithelial coccygeal passages. *Klinicheskaya khirurgiya* 1985; 1: 12–14 (in Russian).
10. *Гулов М.К., Зубайдов Т.Н.* Выбор способа хирургического лечения больных с эпителиальным копчиковым ходом. Вестник Авиценны 2012; 3: 34–39 / *Gulov M.K., Zubaj-dov T.N.* Choice of method of surgical treatment of patients with epithelial coccygeal tract. *Vestnik Avicenny* 2012; 3: 34–39 (in Russian).

11. Buie L. Practical proctology. Philadelphia: WB Saunders 1937; 451.

12. Gecim I.E., Goktug U.U., Celasin H. Endoscopic Pilonidal Sinus Treatment Combined With Crystalized Phenol Application May Prevent Recurrence. Dis Colon Rectum 2017; 60 (4): 405–407. DOI: 10.1097.DCR.0000000000000778

13. Harris C., Sibbald R.G., Mufti A., Somayaji R. Pilonidal Sinus Disease: 10 Steps to Optimize Care. Adv Skin Wound Care 2016; 29 (10): 469–478. DOI: 10.1097/01.ASW.0000491324.29246.96

14. Dessily M., Charara F., Ralea S., Allé J.L. Pilonidal sinus destruction with a radial laser probe: technique and first Belgian experience. Acta Chir Belg 2017; 117 (3): 164–168. DOI: 10.1080/00015458.2016.1272285

15. Isik A., Idiz O., Firat D. Novel Approaches in Pilonidal Sinus Treatment. Prague Medical Report 2016; 117 (4): 145–52. DOI: 10.14712.23362936.2016.

16. Черкасов М.Ф., Галашиокян К.М., Старцев Ю.М., Черкасов Д.М. Вакуум-терапия в лечении эпителиального копчикового хода. Колопроктология 2016; (1): 35–39 / Cherkasov M.F., Galashokjan K.M., Starcev Ju.M., Cherkasov D.M. Vacuum therapy in the treatment of epithelial coccygeal stroke. Koloproktologija 2016; (1): 35–39 (in Russian).

17. Farrell D., Murphy S. Negative pressure wound therapy for recurrent pilonidal disease: a review of the literature. Wound ostomy and continence nursing 2011; 38 (4): 373–378. DOI: 10.1097/WON.0b013e31821e5117

18. Muhammad A., Albadili Ammar W., Majeed. Pilonidal Sinus Management Using 980 nm Diode Laser. Journal of Health, Medicine and Nursing 2016; 33: 35–41.

19. Даценко Б.М. Оптимизация программы двухэтапного хирургического лечения острого нагноения эпителиального копчикового хода. Актуальные проблемы колопроктологии 2005; 61–62 / Datsenko B.M.

Optimization of the program of two-stage surgical treatment of acute suppuration of the epithelial coccygeal course. Aktual'nye problemy koloproktologii 2005; 61–62 (in Russian).

20. Помазкин В.И. Анализ результатов лечения эпителиального копчикового хода при дифференцированном выборе операции. Уральский медицинский журнал 2010; 4: 36–39 / Pomazkin V.I. Analysis of the results of treatment of the epithelial coccygeal tract with differentiated choice of surgery. Ural'skij medicinskij zhurnal 2010; 4: 36–39 (in Russian).

21. Рудин Э.П., Дубов С.Б. Лечение эпителиального копчикового хода. Хирургия; 1996: 6: 73–74 / Rudin E.P., Dubov S.B. Treatment of epithelial coccygeal course. Khirurgiya 1996; 6: 73–74 (in Russian).

22. Воробей А.В., Денисенко В.Л., Римжа М.И. Ромбовидная кожная пластика в лечении абсцедирующего эпителиального копчикового хода. Актуальные проблемы колопроктологии 2001; 19–21 / Vorobey A.V., Denisenko V.L., Rimzha M.I. Diamond-shaped skin grafting in the treatment of abscessed epithelial coccygeal tract. Aktual'nye problemy koloproktologii 2001; 19–21 (in Russian).

23. Mosquera D.A., Quayle J.B. Bascom's operation for pilonidal sinus. Journal of the Royal Society of Medicine 1995; 88 (1): 45–46.

24. Грабовецкий Д.Е., Турбаев Д.К. Профилактика и лечение рецидивов эпителиального копчикового хода. Здоровоохранение Казахстана 1991; 1: 63–64 / Grabovetskiy D.E., Turebaev D.K. Prevention and treatment of relapses of the epithelial coccygeal tract. Zdravookhranenie Kazakhstana 1991; 1: 63–64 (in Russian).

25. Джураев А.А., Мадалиев И.Н. Тактика радикального хирургического лечения острых гнойно-воспалительных заболеваний эпителиального копчикового хода. Актуальные проблемы колопроктологии: материалы конференции. Нижний Новгород 1995;

249–251 / *Dzhuraev A.A., Madaliev I.N.* Tactics of radical surgical treatment of acute purulent-inflammatory diseases of the epithelial coccygeal tract. Aktual'nye problemy koloproktologii: materialy konferentsii. Nizhniy Novgorod 1995: 249–251 (in Russian).

26. *Карташев А.А., Чарышкин А.Л., Евтушенко Е.Г.* Способ хирургического лечения больных с эпителиальным копчиковым ходом. Хирургия 2011; 1: 3–5 / *Kardashev A.A., Charyshkin A.L., Evtushenko E.G.* A method of surgical treatment of patients with epithelial

coccygeal course. *Khirurgiya* 2011; 1: 3–5 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 29.11.2023

Одобрена: 09.09.2024

Принята к публикации: 16.09.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Современные принципы лечения сложных форм эпителиального копчикового хода / Э.А. Кчибеков, В.А. Зурнаджянц, Р.А. Джабраилов, Н.Г. Гасанов, А.В. Зурнаджянц, М.И. Шихрагимов // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 5. – С. 66–74. DOI: 10.17816/pmj41566-74

Please cite this article in English as: Khibekov E.A., Zurnadzhyants V.A., Dzhabrailov R.A., Gasanov K.G., Zurnadzhyants A.V., Shikhragimov M.I. Modern methods of treatment of complicated forms of pilonidal cyst. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 5, pp. 66-74. DOI: 10.17816/pmj41566-74

Научный обзор

УДК 616.31-08-039.71

DOI: 10.17816/pmj41575-87

ВЛИЯНИЕ АДГЕЗИВНЫХ КРЕМОВ НА ПЕРИОД АДАПТАЦИИ К СЪЕМНЫМ ЗУБНЫМ ПРОТЕЗАМ

**А.В. Севбитов¹, А.Е. Дорофеев¹, А.С. Утюж², В.В. Киреев³, К.Е. Захарова^{1*},
Е.С. Емелина¹, М.М. Сурхаев¹**

¹Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),

²Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко, г. Москва,

³Стоматологическая поликлиника, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

THE INFLUENCE OF ADHESIVE CREAMS ON THE PERIOD OF ADAPTATION TO REMOVABLE DENTURES

**A.V. Sevbitov¹, A.E. Dorofeev¹, A.S. Utyuzh², V.V. Kireev³, K.E. Zakharova^{1*},
E.S. Emelina¹, M.M. Surkhaev¹**

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,

²N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow,

³Dental clinic with the Department of Therapeutic Dentistry №3, Rostov-on-Don, Russian Federation

© Севбитов А.В., Дорофеев А.Е., Утюж А.С., Киреев В.В., Захарова К.Е., Емелина Е.С., Сурхаев М.М., 2024
тел. +7 916 545 91 04

e-mail: zakharova_k_e@staff.sechenov.ru

[Севбитов А.В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики стоматологических заболеваний Института стоматологии им. Е.В. Боровского, ORCID: 0000-0002-8247-3586; Дорофеев А.Е. – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний Института стоматологии им. Е.В. Боровского, ORCID: 0000-0002-0815-4472; Утюж А.С. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ортопедической стоматологии, ORCID: 0000-0002-9813-1644; Киреев В.В. – врач стоматолог-терапевт, заведующий отделением терапевтической стоматологии № 3, ORCID: 0000-0002-7856-5541; Захарова К.Е. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний Института стоматологии им. Е.В. Боровского, ORCID: 0000-0002-5840-2972; Емелина Е.С. – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний Института стоматологии им. Е.В. Боровского, ORCID: 0000-0003-3963-488X; Сурхаев М.М. – соискатель ученой степени кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний Института стоматологии им. Е.В. Боровского, ORCID: 0009-0008-6264-0691].

© Sevbitov A.V., Dorofeev A.E., Utyuzh A.S., Kireev V.V., Zakharova K.E., Emelina E.S., Surkhaev M.M., 2024
tel. +7 916 545 91 04

e-mail: zakharova_k_e@staff.sechenov.ru

[Sevbitov A.V. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of propaedeutics of dental diseases, E.V. Borovsky Institute of dentistry, ORCID: 0000-0002-8247-3586, Dorofeev A.E. – PhD (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Dental Diseases, ORCID: 0000-0002-0815-4472; Utyuzh A.S. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Orthopedic Dentistry, ORCID: 0000-0002-9813-1644; Kireev V.V. – Dental Therapist, Head of the Department of Therapeutic Dentistry №3, ORCID: 0000-0002-7856-5541; Zakharova K.E. (*contact person) – PhD (Medicine), Assistant of the Department of Propaedeutics of Dental Diseases, ORCID: 0000-0002-5840-2972; Emelina E.S. – PhD (Medicine), Assistant of the Department of Propaedeutics of Dental Diseases, ORCID: 0000-0003-3963-488X; Surkhaev M.M. – Degree Candidate of the Department of Propaedeutics of Dental Diseases, ORCID: 0009-0008-6264-0691].

Задача обзора литературы заключается в оценке ключевых факторов, влияющих на эффективность адгезии съемных протезов, определении роли современных адгезивных средств в процессе адаптации пациентов к съемным ортопедическим конструкциям.

Частичное или полное отсутствие зубов относится к распространенным заболеваниям, особенно часто диагностируемым у пациентов старших возрастных групп. Использование съемных ортопедических конструкций является оптимальным решением проблемы адентии, однако протезы являются комбинированными раздражителями зубочелюстной системы. Характер и длительность жалоб пациентов, начинающих использовать съемные протезы, зависят от многих факторов. Исследователи рекомендуют практикующим врачам учитывать тип окклюзии, особенности костной структуры челюсти, слизистой оболочки рта, размеры языка пациента, проведение имediata-протезирования после удаления зубов и другие аспекты. Авторы приведенных в обзоре исследований изучали влияние клеевых композиций на надежность фиксации и уровень комфорта пациента при использовании протеза. Адгезивные средства в виде крема или порошка помогают надежно зафиксировать протез в полости рта даже при наличии «сложной» анатомии протезного ложа. Доказано, что пациенты, использующие данные средства, быстрее привыкают к наличию инородного тела в полости рта и имеют меньший уровень тревожности. Обследованные, уже использующие съемные протезы в течение длительного времени и привыкшие к ним, также сообщают о положительном влиянии адгезивных композиций: снижается балансирование конструкции при жевательной нагрузке, при более плотном прилегании протеза пища перестает травмировать слизистую оболочку полости рта. Таким образом, улучшается психологическое состояние пациента, протез все меньше воспринимается как инородное тело, повышается качество жизни протезируемого. При правильном использовании и тщательном уходе за съемными зубными протезами приостанавливается атрофия костной ткани челюсти и предотвращаются дистрофические изменения подлежащих тканей.

Анализ литературы позволил выявить, что эффективность лечения пациентов с частичным или полным отсутствием зубов зависит от множества различных факторов. Использование адгезивных средств значительно улучшает процесс адаптации к съемным ортопедическим конструкциям за счет повышения уровня фиксации, особенно на начальном этапе использования протезов. Однако необходимо учитывать и другие аспекты, влияющие на сложность и продолжительность адаптации: структуру зубочелюстного аппарата, состояние слизистой оболочки полости рта, уровень атрофии челюстной кости, выбор и характеристики протеза, психологическое состояние пациента, наличие макроглоссии, а также проведенное предварительное протезирование или его отсутствие.

Ключевые слова. Адентия, съемные протезы, процесс адаптации, адгезивные средства.

Adentia, whether partial or complete, is a common condition in the population, especially among older individuals. Although removable orthodontic devices are an effective solution for adentia, dentures can cause irritation in the oral cavity. The nature and duration of symptoms experienced by patients using dentures for the first time depend on various factors, such as the condition of their teeth and gums, jaw bone density, prosthesis design, psychological factors, and previous dental work. Studies have shown that special adhesive agents can improve the fit of removable dentures, leading to faster adaptation and better stability, even in challenging oral conditions. Using adhesives not only helps with new prostheses but also enhances comfort with existing ones, reduces movement while eating, and prevents food from getting trapped under the denture. This ultimately improves the patient's psychological well-being, reduces the foreign body sensation, and enhances quality of life. Proper maintenance and use of removable dentures can prevent jaw bone atrophy and degenerative changes in the oral tissues.

Literature review revealed the numerous variables that impact the successful treatment of total or partial tooth loss in patients. The incorporation of bonding agents unquestionably enhances the adjustment process to removable orthodontic devices by enhancing stability, a critical factor in the early stages of prosthesis use. However, it is essential to consider other various factors that influence the complexity and duration of adaptation, such as the characteristics of the dental structure, oral mucosa condition, jaw bone atrophy

level, prosthesis selection and design, patient's psychological state, presence of macroglossia, previous prosthetic work, or its absence.

Keywords. Adentia, removable dentures, adjustment, bonding agents.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на существенные успехи стоматологии и достаточно высокий уровень профилактики стоматологических заболеваний, распространенность полного и частичного отсутствия зубов незначительно уменьшается и в разных регионах мира диагностируется более чем у 25 % обследованных среди пациентов пожилого и старческого возраста. Одним из препятствий к использованию съемных протезов является возможное травматическое воздействие, поэтому на сегодняшний день важной задачей ортопедической стоматологии является их адаптация.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЗУБНОГО ПРОТЕЗИРОВАНИЯ И ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОБЛЕМ, СВЯЗАННЫХ С ПЕРИОДОМ АДАПТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ К ПРОТЕЗАМ

Удаление зубов может привести к нарушениям жевания, речи, внешнего вида зубов и лица, а также способствовать развитию различных патологий, таких как деформации челюстей и стираемость твердых тканей зубов. Основная цель зубного протезирования заключается в восстановлении функции зубочелюстного аппарата. Пожилые пациенты отдают предпочтение съемным протезам, зачастую отказываясь от протезирования на имплантатах из-за их высокой стоимости [1].

Важно понимать, что процесс адаптации к съемным ортопедическим конструкциям достаточно длительный и, по данным В.Ю. Курляндского, составляет от 10 до 33 дней и зависит от различных факторов. Он выделил несколько фаз адаптации к протезу, начиная от раздражения и заканчивая полным приспособлением нервной системы.

Такой фактор, как макрогlossия, оказывает негативное влияние на процесс адаптации к съемным протезам. Было выявлено, что по классификации Кеннеди существует определенная связь между развитием макрогlossии и классом адентии. Исследование показало, что наиболее часто макрогlossия возникала у пациентов с двусторонними концевыми дефектами зубного ряда, что соответствует 1-му классу, в то время как реже всего она наблюдалась при включенных дефектах в передней части зубного ряда, что соответствует 4-му классу [3].

Исследователи обнаружили, что наиболее часто выявляется частичное отсутствие зубов, следующим по распространенности является полное отсутствие и значительно реже – врожденная адентия. Исследования P.J. Dhanrajani (2003) показали, что первичная адентия наблюдается у 5,5–6,5 % населения, в то время как отсутствие шести зубов и более выявлено у 0,3 % населения. Другие ученые отмечают, что врожденная адентия встречается примерно в 2 % случаев. Хотя эта патология встречается редко, пациенты из этой группы также нуждаются в протезировании [4].

В рамках исследования, проведенного A.N. Ramakrishnan, O. Röhrle, C. Ludtka, проанализированы возрастные группы пациентов с отсутствием зубов. Первая группа включала 66 пациентов в возрасте 60 лет и старше, вторая – 68 пациентов в возрасте от 40 до 60 лет, а третья – 36 пациентов в возрасте от 25 до 40 лет. Каждая группа содержала одинаковое количество мужчин и женщин. Согласно первичному анализу, 38,5 % пациентов уже прошли протезирование. Большинство из них были в возрасте 60 лет и старше. В ходе последующего анализа было обнаружено, что

частичные съемные протезы применяли 66 % пациентов, преимущественно в возрастной категории от 40 до 60 лет. Меньшее количество пациентов (9,1 %) в возрастной группе от 25 до 40 лет использовали съемные протезы. Наибольшее количество установленных частичных съемных протезов было у пациентов с вторичной адентией 1-го (48,8 %) и 2-го классов (34,8 %) по Кеннеди, в то время как наименьшее количество (2,3 %) было у пациентов с адентией 4-го класса. Также выявлено, что период адаптации к съемным протезам был наиболее продолжительным – до 30–33 дней у пациентов с частичным отсутствием зубов 1-го класса (отсутствие жевательных единиц с обеих сторон зубного ряда) и 2-го класса (односторонний концевой дефект зубного ряда) в возрасте 60 лет и старше. Большинство пациентов, прошедших обследование, жаловались на дискомфорт, вызванный непосредственным воздействием ортопедической конструкции на ткани протезного ложа. Они отмечали натирание, давление на определенные участки слизистой оболочки рта, боли в жевательных мышцах. Эти жалобы указывали на необходимость внесения корректив в протез. Некоторые пациенты выдвигали иные жалобы. Наложение протеза в полости рта провоцировало рвотные позывы у 11,2 % пациентов, у 5,8 % наблюдалась гиперсаливация, у 10,7 % присутствовал посторонний привкус во рту, у 25,8 % отмечались нарушения произношения звуков, а 49,9 % испытывали психологический дискомфорт от ношения протезов. Примечателен тот факт, что пациенты в возрасте от 25 до 40 лет легче адаптировались к съемным конструкциям, по сравнению с более старшим контингентом. В то же время пациенты этой возрастной группы, несмотря на рекомендации, не удаляли протезы изо рта ночью ($62,5 \pm 11,6$ %) [5].

Одной из основных жалоб, выявленных при опросе пациентов, является нарушение произношения звуков. Эта проблема серьез-

но влияет на качество жизни и вызывает психологический дискомфорт, особенно у людей, в чьи профессиональные обязанности входит общение. Установлено, что эта жалоба сохраняется дольше всего – до одного месяца – у опрошенных старше 60 лет. В то же время у пациентов в возрасте от 25 до 40 лет дефект речи исчезает за 7–10 дней. Наблюдения показывают, что подавляющее большинство опрошенных с полной потерей зубов привыкают к съемным конструкциям гораздо дольше пациентов, утративших зубы частично. Это связано с тем, что пациенты с частичной адентией перераспределяют жевательную нагрузку на свои собственные зубы, что приводит к неравномерному давлению на протезное ложе [6].

Данные исследования, полученные С.Е. Жолудевым, показали, что с течением времени после установки протеза в полости рта у пациентов меняется характер и интенсивность жалоб. В первый день использования протеза 96 % пациентов жаловались на ощущение несоответствия размеров протеза и дискомфорт, но уже через сутки эта жалоба снизилась до 52 %, а к пятому дню количество жалующихся уменьшилось до 32 %. Через месяц использования протезов только 8 % пациентов продолжали иметь жалобы. Это вполне естественный процесс, когда после установки протеза пациент ощущает его как инородное тело во рту, но затем начинает адаптироваться к нему, и жалобы практически исчезают. В день установки протезов 37 % пациентов жаловались на нарушение фиксации и подвижность протеза на верхней челюсти, а 62 % – на нижней челюсти. Через сутки отмечали неудовлетворительную фиксацию 18 % пациентов на верхней челюсти и 36 % на нижней. Через 5 дней после установки протеза проблемы с фиксацией отмечали 8 % пациентов на верхней челюсти и 21 % на нижней. Через 5–30 дней только 2 % пациентов жаловались на плохую фик-

сацию протеза на верхней челюсти и 11 % – на нижней [7].

Работы В.Н. Трезуба, А.С. Щербака, Л.М. Мишнева и других исследователей выявили взаимосвязь между временем, прошедшим с установки протеза, и жалобами пациентов на проблемы с произношением. У 58 % пациентов наблюдалось ухудшение произношения в первый день после установки полных съемных протезов, но через сутки эта цифра снизилась до 48 %. Через 1–5 дней только 38 % пациентов жаловались на нарушения произношения, а через 5–30 дней уже только 12 %. Также было выявлено, что 88 % пациентов испытывали затруднения с пережевыванием пищи в первый день после установки протезов, но через сутки эта цифра снизилась до 78 %. Эти данные подчеркивают важность комфорта пациента при использовании протезов и индивидуальный характер процесса привыкания к ним [8; 9].

В.А. Клемин, Б.С. Козлов и В.Е. Жданов вели работу с двумя категориями пациентов: в первой категории пациентам сразу после удаления зуба были установлены протезы, во второй категории пациенты не проходили имедиат-протезирование. Анализ сравнительной корреляции у первой категории пациентов, получивших непосредственное протезирование, и второй категории пациентов, не прошедших эту процедуру, выявил очень сильную положительную взаимосвязь. Были получены доказательства того, что имедиат-протезы препятствуют атрофии костной ткани челюсти и способствуют формированию нормальной структуры кости. Имедиат-протезирование является незаменимым этапом перед постоянным протезированием [10].

Исследователи С.Е. Баринов, Е.Х. Ромодановский и другие подробно изучили клинические симптомы и патолого-анатомические изменения в тканях при протезных

стоматитах у пациентов, пользующихся съемными протезами. Согласно их исследованию, одним из основных признаков протезных стоматитов является появление разнообразных по формам и размерам пятен. Наблюдается разнообразие в их расположении, размерах и форме. Ученые выделили основные факторы, проводящие к патоморфологическим изменениям протезного ложа: неправильная посадка протезов, неравномерное распределение жевательной нагрузки, наличие пор и неровностей на поверхности протезов, а также плохой уход за ними. Исследование также показало, что при протезных стоматитах патологические изменения затрагивают все структуры протезного ложа – от эпителия до кости [11].

Исследования А.В. Севбитова, Н.Е. Митина и А.С. Браго свидетельствуют, что патологические процессы происходят в эпителии протезного ложа в случаях, когда пациенты не обращаются за коррекцией съемных протезов после изготовления или используют «старые» протезы без коррекции дольше 2–3 лет. Полученные данные подтверждают, что в воспалительный процесс последовательно вовлекается весь эпителиальный слой протезного ложа. Исходом этого патологического процесса является атрофия и истончение рогового слоя эпителия, снижение регенерационных способностей тканей. Параллельно с инфильтрацией обнаруживаются дегенеративные изменения в сосудах тканей протезного ложа в виде их утолщения и склерозирования [12].

Исследователи провели глубокий анализ патоморфологических процессов во всех тканях протезного ложа. Они обнаружили, что патологический процесс влияет на нервные волокна, приводя к их разрушению под воздействием компрессии. На начальных этапах воспаления надкостницы протезного ложа наблюдается увеличение числа остеобластов, затем надкостница деградирует, за-

меняясь фиброзной тканью. При длительном течении патологического процесса в надкостнице появляются точечные и разлитые кровоизлияния. Отмечено, что основной причиной патоморфологических нарушений в тканях протезного ложа является нарушение кровообращения из-за компрессии. Авторы подчеркивают тот факт, что пациенты адаптируются к протезу, однако любая съемная конструкция подлежит обязательной замене через 2–3 года использования [13; 14].

В исследованиях В.И. Кулаженко отмечено, что отсутствие вертикальной податливости слизистой оболочки протеза является результатом чрезмерного и длительного компрессионного воздействия, что наблюдается при длительном использовании протезов. М.И. Садыков присоединяется к мнению других исследователей относительно необходимости имедиат-протезирования и отмечает безусловную важность правильной постановки и шлифовки искусственных зубов для обеспечения успешной адаптации к ортопедическим конструкциям [15].

Коррекция протезов после первичного наложения в полости рта является необходимым этапом. Пациенту разъясняют, что наличие дискомфорта в первое время ношения протеза является нормой, но необходимо провести обязательную коррекцию базиса в течение 1–3 суток. Наблюдение за адаптацией к протезу продолжается в среднем до 30–33 дней, что соответствует срокам наступления стадии торможения в коре головного мозга.

Для определения эффективности проведенного ортопедического лечения можно выявить следующие показатели: самостоятельная оценка пациентом функции протезов и устойчивости протезов, их соответствие эстетическим стандартам, ясность произношения звуков и возможность комфортного приема разнообразной пищи [16].

АНАЛИЗ НАДЕЖНОСТИ ФИКСАЦИИ ЗУБНЫХ ПРОТЕЗОВ С ПОМОЩЬЮ РАЗЛИЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ

Важность надежной фиксации протеза для предотвращения травмирования тканей полости рта подчеркивается исследователями М.И. Садыковым, А.М. Нестеровым, С.В. Винником, А.Р. Эртесяном и другими. Они отмечают, что существующие методики улучшения фиксации съемных протезов постоянно совершенствуются с использованием различных техник получения оттисков, объемного моделирования, эластичных материалов, хирургической подготовки и имплантатов. Эти методы способствуют более эффективной адаптации к съемным протезам. Вместе с основными методами адаптации адгезивные препараты могут обеспечить психологический комфорт для пациентов. Адгезивные средства используются уже давно, включая порошок трагаканта для ускорения адаптации к полным съемным протезам при первичном применении. Первыми средствами для фиксации зубных протезов служили такие растительные экстракты, как смола Gum karaya и вытяжка из растения *Astragalus Verus*. Клеевые композиции – не новое явление в стоматологии и изобретались в союзе химической промышленности и практической медицины с 1913 г. В настоящее время на рынке стоматологических материалов существуют клеевые композиции в форме фиксирующих прокладок, порошков и гелей [17].

Т. Kurogi, Н. Murata, Е. Yamaguchi обнаружено, что использование кремовых адгезивов для зубных протезов существенно повышает их удерживающую ($p < 0,01$) и окклюзионную силу ($p < 0,05$). Однако не было выявлено значительных различий между исходной силой и силой после вмешательства в группах, использующих порошковый адгезив для зубных протезов, и контрольной

группой. Внутригрупповое сравнение показало, что кремовые адгезивы для зубных протезов улучшают как удерживающую, так и окклюзионную силу. Статистически значимые результаты ($p < 0,05$) показали, что применение порошковых адгезивов для зубных протезов привело к улучшению окклюзионной силы ($p < 0,01$) [18].

Согласно данным, полученным в ходе исследования A. Slaughter, R.V. Katz, применение клеев для зубных протезов способно значительно повысить уровень комфорта и качество жизни у людей, использующих полные протезы [19].

Достаточно эффективным является применение адгезивных композиций у пациентов с ксеростомией, в частности, определено, что при использовании одних типов клеев для фиксации удерживающая сила протезов увеличивается со временем, достигая максимума через 10 мин после нанесения, но при этом они достаточно легко смываются, а у композиций других типов – сразу после нанесения отмечается высокая удерживающая сила и хорошая стойкость [20].

На основании исследования, проведенного Е.А. Буяновым, В.И. Шемякиным, О.Г. Струсовой, Р.И. Зодоровым и А.Н. Пархоменко, выявлено, что одними из наиболее популярных фиксирующих кремов в России являются Corega, Lacalut, President, Protefix. В исследование были включены пациенты в возрасте от 38 до 91 года. В анкете были оценены такие параметры, как степень атрофии альвеолярных отростков беззубых челюстей в соответствии с классификацией И.М. Оксмана (1978), тип используемых протезов (частичные или полные), длительность эксплуатации конструкций, а также надежность их фиксации, наличие болевых ощущений при наложении протеза и в процессе жевания, состояние гигиены полости рта до и после применения адгезива, сроки адаптации. После применения крема Corega были

проведены соответствующие оценки. Согласно отзывам пациентов, фиксация протеза улучшилась на $19 \pm 2,4$ %, став хорошей на $47 \pm 1,0$ % и отличной на $34 \pm 2,6$ %. Пациенты, которым делали протез повторно или проводили его перебазировку, заметили более быструю и легкую адаптацию к конструкциям за 1–3 дня, в то время как пациентам, которым протезы изготовлены впервые, требовалось 4–8 дней. $96 \pm 0,7$ % пациентов не испытывали болевых ощущений после нанесения крема, а у $4 \pm 0,7$ % они значительно уменьшились. $27 \pm 3,1$ % говорили о том, что им стало легче очищать протез от остатков пищи. Увлажненность слизистой рта пациенты оценивали как удовлетворительную, восприятие вкуса пищи не изменилось. Авторы подчеркивают важность включения в реабилитационные программы для пожилых людей формирования позитивной коммуникативной позиции [21].

J. Mendes, J.M. Mendes, P. Barreiros, C. Aroso, A.S. Silva отметили важное влияние клеевых составов, которые способствуют укреплению адгезии. Использование клеящих средств дает весомые преимущества: при приеме пищи протез максимально стабилен в полости рта, жевательное давление при приеме пищи распределяется равномернее, частицы пищи не попадают под протез и не раздражают слизистую оболочку, опосредованно также сохраняется костная структура челюсти. Исследования также показали, что давление на слизистую оболочку полости рта с использованием клея для зубных протезов снизилось до 0,15 МПа, в то время как для модели без адгезива оно составляло 0,25 МПа. Таким образом, можно заключить, что применение клеящих средств способствует разгрузке мягких тканей протезного ложа и обеспечивает его декомпрессию [22; 23]. Помимо этого, разработаны различные адгезивные средства, имеющие в своем составе противогрибковые и антибак-

териальные компоненты, что существенно расширяет спектр их применения [24].

При анализе современных адгезивных средств для съемных протезов при детальном сравнении нескольких известных препаратов выявляются значительные различия в их химическом составе, адгезивных свойствах и клинической эффективности. Эти различия подчеркивают необходимость тщательного подбора препарата с учетом индивидуальных потребностей пациента.

Например, крем Corega Ultra Cream, в котором используется не содержащая цинка формула, включающая поливинилацетат и поливиниловый спирт, демонстрирует высокую удерживающую способность, особенно в условиях, характеризующихся высоким потоком слюны. Этот состав не только улучшает адгезию к слизистой оболочке, но и снижает потенциальную токсичность цинка, которая была характерна для клеев предыдущих поколений, содержащих цинк. Клинические испытания показали, что Corega Ultra обеспечивает фиксацию в течение 12 ч, превосходя по эффективности такие составы, такие как Fixodent Original, сохраняющие эффективность в течение примерно 8–10 ч.

В отличие от этого, в составе Poligrip Super Denture Adhesive, который также не содержит цинка, используется комбинация карбоксиметилцеллюлозы и альгината натрия. Эти биополимеры дают явное преимущество пациентам с ксеростомией, когда удержание влаги и адгезия слизистой оболочки нарушены. Poligrip Super, хотя и обеспечивает немного меньшее время удержания влаги, чем Corega Ultra (10–12 ч), предлагает повышенный комфорт благодаря более мягкой гелеобразной консистенции, которая уменьшает раздражение слизистой оболочки [25].

Secure Denture Adhesive – еще одно средство, в составе которого имеются силикаты алюминия/магния в гидрофобной ос-

нове. Применение этого состава обеспечивает длительную адгезию даже в условиях низкой влажности, что делает его особенно эффективным для пациентов с обширной резорбцией альвеолярного гребня. Secure Denture Adhesive сохраняет свои ретенционные свойства в течение более 12 ч, это значительно снижает необходимость повторного применения, что является обычным требованием для других адгезивов, таких как Effergrip, который сохраняет адгезию только в течение 6–8 ч в аналогичных условиях.

Более поздней инновацией в области протезных клеев является состав Super Poligrip Extra Care, включающий многофункциональные акрилатные сополимеры и соединения на основе силикона. Этот клей обладает улучшенными вязкоупругими свойствами, обеспечивая превосходное распределение окклюзионных сил и снижая риск возникновения язв, вызванных протезами. Сравнительные исследования показали, что Super Poligrip Extra Care превосходит традиционные адгезивы, такие как Orafix Denture Adhesive Cream, особенно у пациентов с хрупкой слизистой или тонкой десной [26; 27].

Fixodent Plus Scope включает в себя вкусовые добавки наряду с адгезивными свойствами, используя уникальную смесь целлюлозной камеди и полимерных смол. Несмотря на то что основной функцией Fixodent Plus Scope является стабилизация протеза, включение таких ароматизаторов, как тимол и эвкалиптол, значительно улучшает комплаентность пациентов, особенно в случаях, когда длительное ношение протеза приводит к галитозу. Несмотря на свои преимущества, Fixodent Plus Scope имеет несколько меньшее время фиксации (8–10 ч), по сравнению с другими композициями [28].

OlivaFix Gold – адгезив премиум-класса, отличается тем, что в его состав входит оливковое масло «экстра вирджин» и полимеры на основе силикона. Такая формула

показана к использованию у пациентов с чувствительной слизистой оболочкой полости рта или аллергией на синтетические соединения. Масляная основа OlivaFix Gold улучшает фиксацию и комфорт пациента, обеспечивая адгезию до 12 ч, сравнимую с Corega Ultra, но с дополнительным преимуществом – уменьшением раздражения слизистой оболочки [29; 30].

И наконец, Protefix Active Denture Adhesive, содержащий карбоксиметилцеллюлозу натрия и трагакантовую камедь, отличается сочетанием достаточной адгезии и комфортностью по отношению к слизистой оболочке. Protefix Active особенно эффективен для пациентов с глубокими небными сводами или сложными альвеолярными гребнями, где традиционные клеи не могут обеспечить равномерного покрытия и удержания. Этот адгезив сохраняет свою эффективность в течение 10–12 ч, немного превосходит Fixodent Original, но уступает композиции Secure Denture Adhesive [31; 32].

Разнообразие адгезивных формул подчеркивает важность выбора адгезива на основе комплексной оценки специфических факторов пациента, включая анатомию полости рта, состав слюны и здоровье слизистой оболочки. Постоянное развитие адгезивных технологий, характеризующееся интеграцией новых полимеров и биоактивных соединений, обещает дальнейший прогресс в стабилизации протезов и обеспечении комфорта пациента [33; 34].

Также в качестве примера современного адгезивного средства можно привести гель «Пектафикс», выпускаемый ЗАО «Владмива». Данное средство доступно по цене большинству покупателей. Исследование, проведенное Ж.Б. Жилбакиевой, позволило выявить основные характеристики данного продукта. Полисахарид пектин обладает является натуральным компонентом, получают из яблок или цитрусовых. Помимо умеренно выра-

женных адгезивных свойств, пектин способен абсорбировать токсичные вещества. К недостаткам данного адгезивного средства следует отнести короткое время фиксации и отсутствие бактерицидных свойств [35; 36].

Также исследователями [37; 38] проанализированы и описаны особенности еще одного известного клея в России – геля под названием «Дентафикс», модифицированного путем добавления компонентов, которые усиливают его способность фиксации и защиты от бактерий. Это помогает улучшить фиксацию съемных зубных протезов и ускорить процесс адаптации пациентов к ним.

В геле «Дентафикс» содержатся такие компоненты, как яблочный пектин, поливинилпирролидон, натриевый бензоат, пищевые красители и вода с ионами серебра – все эти компоненты присутствуют в серебросодержащих препаратах, которые имеют большую ценность для медицинского применения. Уникальные свойства серебра обусловлены его ионами, способными предотвращать развитие заболеваний, вызванных грибковой, бактериальной или вирусной инфекции. Кроме того, ионы серебра способствуют заживлению тканей при чрезмерной функциональной нагрузке.

Исследователями получены следующие значимые выводы: были изучены различия в адгезивных свойствах двух средств для фиксации съемных протезов. Первая группа, включающая 20 пациентов, наносила гель «Пектафикс», а вторая группа, состоящая из 22 человек, использовала адгезивное средство «Дентафикс». Клиническое испытание продолжалось в течение пяти суток, после чего проходили опрос и обследование. Выяснилось, что время надежной фиксации протеза: для геля «Пектафикс» составляло 3–5 ч, а для геля «Дентафикс» – 6–7 ч. Применение геля «Дентафикс» выявило несколько факторов преимущества: конструкция прочнее держалась на протезном ложе, боль

при приеме пищи минимизировалась, частицы пищи попадали между протезом и слизистой значительно реже, сроки адаптации сократились с 2–3 недель до 10–12 дней. Адгезивная композиция геля «Дентафикс» показала отличные результаты и может быть хорошим вспомогательным средством для фиксации протезов. При выборе адгезивных средств важно учитывать индивидуальные особенности пациентов [39; 40].

ВЫВОДЫ

Из обзора литературы становится очевидно, что адаптация к съемным протезам зависит от множества факторов. Применение адгезивных средств может значительно улучшить процесс адаптации к съемным ортопедическим конструкциям, особенно в начальный период использования протезов. Однако стоит помнить, что адгезивы являются вспомогательными средствами. Необходимо учитывать множество факторов, влияющих на процесс привыкания к ортопедическим конструкциям, в частности – класс адентии, возраст пациентов, тип окклюзии, степень убыли костной ткани, материал, из которого изготавливается протез, готовность самого пациента к преодолению сложностей во время адаптации, наличие/отсутствие макроглоссии, наличие этапа предварительного или имедиат-протезирования и другие. Не следует назначать использование адгезивных средств взамен коррекции или повторного изготовления протеза.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Фёдорова Н.С. Комплексное изучение стоматологической ортопедической заболеваемости людей старческого возраста и способы её устранения. *Эндодонтия Today* 2021; 19 (4): 299–305 / *Fedorova N.S. Comprehensive study of dental orthopedic morbidity of senile people and ways to eliminate it. Endodontiya Today* 2021; 19 (4): 299–305 (in Russian).

2. Воронов А.П., Лебеденко И.Ю., Воронов И.А. Лечение пациентов без зубов с применением ортопедических методик. М.: МЕДпресс-информ 2006; 320 / *Voronov A.P., Lebedenko I.Yu., Voronov I.A. Orthopedic care for individuals who have no teeth at all. Moscow: MEDpress-inform 2006; 320 (in Russian).*

3. Баринаева Р.В., Хорошилкина Ф.Я., Набатчикова Л.П., Никитина Н.И. Диагностика относительной макроглоссии на основании анализа морфологических и функциональных нарушений в зубочелюстно-лицевой области. Докл. IX междунаро. конф. челюстно-лицевых хирургов и стоматологов «Новые технологии в стоматологии». СПб. 2004; 14 / *Barinova R.V., Horoshilkina F.Ya., Nabatchkova L.P., Nikitina N.I. Diagnosis of relative macroglossia based on the analysis of morphological and functional disorders in the maxillofacial region. Dokl. IX mezhdunarod. konf. chelyustno-lichevyh hirurgov i stomatologov «Novye tekhnologii v stomatologii». Saint Petersburg. 2004; 14 (in Russian).*

4. Dhanrajani P.J. Первичная адентия. Этиология, клинические проявления и лечение. Квинтэссенция 2003; 3: 35–44 / *Dhanrajani P.J. Primary adentia. Etiology, clinical manifestations and treatment. Kvintessenciya* 2003; 3: 35–44.

5. Ramakrishnan A.N., Röhrle O., Ludtka C. et al. Finite Element Evaluation of the Effect of Adhesive Creams on the Stress State of Dentures and Oral Mucosa. *Appl Bionics Biomech.* 2021; 2021: 5533770. DOI: 10.1155/2021/5533770

6. Вагнер В.Д., Булычева Е.А. Характеристики и критерии оценки качества стоматологической помощи. Стоматология 2017; 1: 23–24 / *Vagner V.D., Bulychева E.A. Characteristics and criteria for evaluating the quality of dental care. Stomatologiya* 2017; 1: 23–24 (in Russian).

7. Жолудев С.Е., Мирсаев Т.Д. Исследование адгезионных характеристик препаратов, направленных на повышение устойчивости съемных полных зубных протезов. Уральский стоматологический журнал 2004; 4: 37 / *Zholudev S.E., Mirsaev T.D.* Analysis of the adhesive properties of products to improve the fixation of complete removable dentures. *Ural'skij stomatologicheskij zhurnal* 2004; 4: 37 (in Russian).

8. Трезубов В.Н., Щербakov А.С., Мишнев Л.М. Ортопедическая стоматология. СПб.: Фолиант 2005; 395–400 / *Trezubov V.N., Shcherbakov A.S., Mishnev L.M.* Orthopedic dentistry. Saint Petersburg: Foliant 2005; 395–400 (in Russian).

9. Садыков М.И., Винник С.В. Изучается, как меняется площадь протезного ложа нижней челюсти в зависимости от вида атрофии. Сборник статей Международной научно-практической конференции «Достижения и перспективы медицины». Уфа 2014; 24–27 / *Sadykov M.I., Vinnik S.V.* The alteration in the prosthetic bed of the lower jaw varies according to the type of atrophy. *Sbornik statej Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii «Dostizheniya i perspektivy mediciny»*. Ufa 2014; 24–27 (in Russian).

10. Клемин В.А., Козлов Б.С., Жданов В.Е. Использование методики имедиат-протезирования в клинике ортопедической стоматологии. Дентал Юг 2008; 9: 77–80 / *Klemin V.A., Kozlov B.S., Zhdanov V.E.* The use of the technique of immediate prosthetics in the clinic of orthopedic dentistry. *Dental Yug* 2008; 9: 77–80 (in Russian).

11. Баиринов Е.Х., Ромодановский П.О. Судебно-медицинская экспертиза профессиональных ошибок и дефектов оказания медицинской помощи в стоматологии. М.: ЮрИнфоЗдрав 2012; 204 / *Barinov E.H., Romodanovskii, P.O.* Forensic medical examination of professional errors and defects in the provision of medical care in dentistry. Moscow: YurInfoZdrav 2012; 204 (in Russian).

12. Севбитов А.В., Митин Н.Е., Браго А.С., Котов К.С., Кузнецова М.Ю., Юмашев А.В., Михальченко Д.В., Тихонов В.Э., Шакар-

яни А.А., Перминов Е.С. Основы зубопротезной техники. Ростов-на-Дону: Феникс 2016; 332 / *Sevbitov A.V., Mitin N.E., Brago A.S., Kotov K.S., Kuznecova M.Yu., Yumashev A.V., Mihal'chenko D.V., Tihonov V.E., Shakar'yanc A.A., Perminov E.S.* The basics of dental prosthetics. Rostov-na-Donu: Feniks 2016; 332 (in Russian).

13. Пономарева Н.А., Шлезанкевич В.М., Зенова В.В. Адаптация к зубным протезам. Молодой ученый 2018; 21 (207): 177–178 / *Ponomareva N.A., Shlezankevich V.M., Zenova V.V.* Adaptation to dentures. *Molodoy uchenyy* 2018; 21 (207): 177–178 (in Russian).

14. Мусаева К.А., Асом Б.В., Салиев С.У. Усовершенствование фиксации съемных пластинчатых протезов при сильной атрофии верхнечелюстных бугров. Стоматология 2018; 2: 27–28 / *Musaeva K.A., Asom B.V., Saliev S.U.* Enhanced stability of full removable lamellar prostheses in cases of significant atrophy near the maxillary tubercles. *Stomatologiya* 2018; 2: 27–28 (in Russian).

15. Садыков М.И., Винник С.В. Улучшение процесса протезирования пациентов с полностью съемными пластинчатыми протезами на нижней челюсти. Стоматолог-практик 2014; 4: 24–25 / *Sadykov M.I., Vinnik S.V.* Improving prosthetic solutions for individuals requiring complete removable plate prostheses on the lower jaw. *Stomatolog-praktik* 2014; 4: 24–25 (in Russian).

16. Иорданишвили А.К. Состояние психического здоровья у людей, использующих съемные зубные протезы. Клиническая стоматология 2018; 1 (85): 64–67 / *Iordanishvili A.K.* The psychological well-being of individuals with removable dentures. *Klinicheskaya stomatologiya* 2018; 1 (85): 64–67 (in Russian).

17. Садыков М.И., Нестеров А.М., Винник С.В., Эртесян А.Р. Новый способ создания съемного пластиночного протеза для нижней челюсти, который был улучшен. Современные проблемы науки и образования 2016; 3: 54 / *Sadykov M.I., Nesterov A.M.,*

Vinnik S.V., Ertesyan A.R. A better approach to producing a full removable plate prosthetic for the lower jaw. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2016; 3: 54 (in Russian).

18. Yamaguchi K., Hama Y., Soeda H. et al. Determinants Influencing the Choice of Denture Adhesive Type: An Analytical Study. *J Clin Med*. 2023; 12 (3): 873. DOI: 10.3390/jcm12030873

19. Slaughter A., Katz R.V. Attitudes of Academic Prosthodontists Towards Denture Adhesives: A Survey Using the Delphi Technique. *J. of prosthetic Dentistry* 1999; 82 (1): 80–89.

20. Иорданишвили А.К. Геронтостоматология: руководство для врачей. СПб.: Человек 2019; 340 / Iordanishvili A.K. Gerontostomatology: a guide for doctors. Saint Petersburg: Chelovek 2019; 340 (in Russian).

21. Буянов Е.А., Шемонаев В.И., Струсовская О.Г., Зодоров Р.И., Пархоменко А.Н. Адгезивные средства для фиксации зубных протезов. Здоровье и образование в XXI веке 2023; 6: 109–118 / Buyanov E.A., Shemonaev V.I., Strusovskaya O.G., Zodorov R.I., Parbomenko A.N. Adhesive means for fixing dentures. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke* 2023; 6: 109–118 (in Russian).

22. Mendes J., Mendes J.M., Barreiros P., Aroso C., Silva A.S. Retention Capacity of Original Denture Adhesives and White Brands for Conventional Complete Dentures: An In Vitro Study. *Polymers (Basel)* 2022; 9 (14): 1749.

23. Аболмасов Н.Н. Адгезивные средства для съёмных протезов. Мифы и реальность (лабораторное исследование). Стоматология 2019; 98 (6): 90–95 / Abolmasov N.N. Adhesive products for removable dentures. Myths and reality (laboratory research). *Stomatologiya* 2019; 98 (6): 90–95 (in Russian).

24. de Oliveira Junior N.M., Mendoza Marin D.O., Leite A.R.P., Pero A.C., Klein M.I., Compagnoni M.A. Influence of the use of complete denture adhesives on microbial adhesion and biofilm formation by single- and mixed-species. *PLoS One* 2018; 13 (10): e0203951. DOI: 10.1371/journal.pone.0203951

25. Klukowska M., Grender J., Gossweiler A. A randomized controlled trial assessing denture adhesive efficacy on denture retention across 13 hours. *J Prosthodont* 2024; 33 (4): 324–329. DOI: 10.1111/jopr.13781

26. Kore D.R., Kattadiyil M.T., Hall D.B., Bahjri K. In vitro comparison of the tensile bond strength of denture adhesives on denture bases. *J Prosthet Dent*. 2013; 110 (6): 488–93. DOI: 10.1016/j.prosdent.2013.09.014

27. Darwish M., Nassani M.Z. Evaluation of the effect of denture adhesives on surface roughness of two chemically different denture base resins. *Eur J Dent*. 2016; 10 (3): 321–326. DOI: 10.4103/1305-7456.184155

28. Yamane K., Sato Y., Furuya J., Shimodaira O. Effect of the denture adhesive for dry mouth on the retentive force of the experimental palatal plates: a pilot controlled clinical trial. *BMC Oral Health*. 2023; 23 (1): 344. DOI: 10.1186/s12903-023-02983-3

29. Oliveira Junior N.M., Rodriguez L.S., Mendoza Marin D.O., Paleari AG., Pero A.C., Compagnoni M.A. Masticatory performance of complete denture wearers after using two adhesives: A crossover randomized clinical trial. *J Prosthet Dent*. 2014; 112: 1182–1187. DOI: 10.1016/j.prosdent.2014.05.004

30. Жолудев С.Е. Клейкие материалы в области ортопедической стоматологии. М. 2007; 112 / Zholudev S.E. Adhesive agents used in orthopedic dentistry. Moscow 2007; 112 (in Russian).

31. Bo T.M., Hama Y., Akiba N. et al. Utilization of denture adhesives and the factors associated with its use: a crosssectional survey. *BMC Oral Health*. 2020; 1 (2): 194

32. Ibrabeem E.M.A., Hammad H.G.H. Effect of Commercially Available Denture Adhesives on Microhardness of a Flexible Denture Base Material. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019; 7 (5): 862–868. DOI: 10.3889/oamjms.2019.193

33. Tallón-Walton V., Nieminen P., Arte S., Carvalho-Lobato P., Ustrell-Torrent J.M., Manzanares-Céspedes M.C. An epidemiological study of dental agenesis in a primary health area

in Spain: estimated prevalence and associated factors. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010; 15 (4): 569–574. DOI: 10.4317/medoral.15.e569

34. *Chen Y.H., Cheng N.C., Wang Y.B., Yang C.Y.* Prevalence of congenital dental anomalies in the primary dentition in Taiwan. *Pediatr Dent*. 2010; 32 (7): 525–529.

35. *Sobolewska E., Makowiecki P., Drozdowska J. et al.* Cytotoxic Potential of Denture Adhesives on Human Fibroblasts-In Vitro Study. *Materials (Basel)* 2022; 15 (4): 1583. DOI: 10.3390/ma15041583

36. *Чуев В.П., Колченко Л.А.* «Пектафикс» – когда забываешь о протезах. *Стоматология сегодня* 2001; 7: 3 / *Chuev V.P., Kolchenko L.A.* "Pectafix" – when you forget about prostheses. *Stomatologiya segodnya* 2001; 7: 3 (in Russian).

37. *Керимханов К.А.* Клинико-иммунологические результаты применения крема для фиксации съёмных зубных протезов. *Стоматология* 2022; 101 (3): 98 / *Kerimbanov K.A.* Clinical and immunological results of the cream application for fixing removable dentures. *Stomatologiya* 2022; 101 (3): 98 (in Russian).

38. *Жилкибаева Ж.Б.* Способы крепления и укрепления съёмных полных протезов. *Актуальные научные исследования в современном мире* 2019; 12–2 (56): 87–91 / *Zhilki-baeva Zh.B.* Techniques for securing and stabilizing full dentures. *Aktual'nye nauchnye issledovaniya v sovremennom mire* 2019; 12–2 (56): 87–91 (in Russian).

39. *Карасева В.В.* Применение фиксирующих кремов для повышения устойчивости съёмных протезов у пациентов с полной атрофией верхней челюсти после резекции. *Проблемы стоматологии* 2016; 12 (1): 70–76 / *Karaseva V.V.* Practical application of adhesive

creams to enhance the stability of removable dentures in individuals with total tooth loss following surgical removal of half of the upper jaw. *Problemy stomatologii* 2016; 12 (1): 70–76 (in Russian).

40. *Брагин Е.А.* Клинические особенности восстановления зубной функции у пациентов, лишенных всех зубов и использующих съёмные протезы на металлической основе. *Современная ортопедическая стоматология* 2005; 3: 28–30 / *Bragin E.A.* Clinical considerations in the rehabilitation of individuals who have lost all their teeth using removable dentures featuring a metal framework. *Sovremennaya ortopedicheskaya stomatologiya* 2005; 3: 28–30 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Севбитов А.В. — разработка концепции и дизайна исследования.

Дорофеев А.Е. — разработка концепции и дизайна исследования.

Утюж А.С. — сбор материала, анализ полученных данных.

Киреев В.В. — разработка концепции и дизайна исследования.

Захарова К.Е. — сбор и обработка материала.

Емелина Е.С. — разработка концепции и дизайна исследования.

Сурхаев М.М. — сбор и обработка материала.

Поступила: 03.06.2024

Одобрена: 08.09.2024

Принята к публикации: 16.09.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Влияние адгезивных кремов на период адаптации к съёмным зубным протезам / А.В. Севбитов, А.Е. Дорофеев, А.С. Утюж, В.В. Киреев, К.Е. Захарова, Е.С. Емелина, М.М. Сурхаев // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 5. – С. 75–87. DOI: 10.17816/pmj41575-87

Please cite this article in English as: Sevbitov A.V., Dorofeev A.E., Utyuzh A.S., Kireev V.V., Zakharova K.E., Emelina E.S., Surkhaev M.M. The influence of adhesive creams on the period of adaptation to removable dentures. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 5, pp. 75–87. DOI: 10.17816/pmj41575-87

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

Научная статья

УДК 616-006.66

DOI: 10.17816/pmj41588-102

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЭНТЕРАЛЬНОГО ЗОНДОВОГО ПИТАНИЯ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

**Р.И. Идрисов^{1,2}, И.В. Симакова¹, С.В. Капралов¹, М.А. Полиданов^{3*},
В.Н. Стрижевская¹, С.И. Кривошеев¹, М.А. Симакова¹, А.Б. Бучарская¹,
К.А. Волков¹, В.Д. Пашутина³, Л.В. Егорова³, Л.И. Высоцкий¹, А.М. Абрамов¹**

© Идрисов Р.И., Симакова И.В., Капралов С.В., Полиданов М.А., Стрижевская В.Н., Кривошеев С.И., Симакова М.А., Бучарская А.Б., Волков К.А., Пашутина В.Д., Егорова Л.В., Высоцкий Л.И., Абрамов А.М., 2024

тел. +7 960 358 74 00

e-mail: maksim.polidanoff@yandex.ru

[Идрисов Р.И. – аспирант кафедры факультетской хирургии и онкологии, врач-хирург, ORCID: 0009-0006-0943-1722; Симакова И.В. – доктор технических наук, профессор, директор Высшей школы биотехнологии пищевых систем, директор Научно-производственного центра технологий здорового питания, ORCID: 0000-0003-0998-8396; Капралов С.В. – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой факультетской хирургии и онкологии, ORCID: 0000-0001-5859-7928; Полиданов М.А. (*контактное лицо) – специалист научно-исследовательского отдела, ассистент кафедры медико-биологических дисциплин, ORCID: 0000-0001-7538-7412; Стрижевская В.Н. – кандидат технических наук, доцент, старший научный сотрудник Научно-производственного центра технологий здорового питания, ORCID: 0000-0001-9914-6576; Кривошеев С.И. – инженер-технолог Научно-производственного центра технологий здорового питания, ORCID: 0009-0001-5797-9219; Симакова М.А. – студентка V курса лечебного факультета, ORCID: 0009-0004-5148-0339; Бучарская А.Б. – кандидат биологических наук, доцент, руководитель ЦКП экспериментальной онкологии, ORCID: 0000-0003-0503-6486; Волков К.А. – студент III курса лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-3803-2644; Пашутина В.Д. – студентка VI курса лечебного факультета, ORCID: 0009-0007-8470-1478; Егорова Л.В. – студентка VI курса лечебного факультета, ORCID: 0009-0009-4066-5043; Высоцкий Л.И. – студент V курса педиатрического факультета, ORCID: 0009-0007-4956-4981; Абрамов А.М. – студент V курса педиатрического факультета, ORCID: 0009-0004-6629-5304].

© Idrisov R.I., Simakova I.V., Kapralov S.V., Polidanov M.A., Strizhevskaya V.N., Krivosheev S.I., Simakova M.A., Bucharskaya A.B., Volkov K.A., Pashutina V.D., Egorova L.V., Vysotsky L.I., Abramov A.M., 2024

tel. +7 960 358 74 00

e-mail: maksim.polidanoff@yandex.ru

[Idrisov R.I. – Postgraduate Student of the Department of Faculty Surgery and Oncology, Surgeon, ORCID: 0009-0006-0943-1722; Simakova Inna Vladimirovna – DSc (Technology), Professor, Director of the Higher School of Food Systems Biotechnology, Director of the Scientific and Production Center for Healthy Nutrition Technologies, ORCID: 0000-0003-0998-8396; Kapralov S.V. – DSc (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Faculty Surgery and Oncology, ORCID: 0000-0001-5859-7928; Polidanov M.A. (*contact person) – Research Department Specialist, Assistant of the Department of Biomedical Disciplines, ORCID: 0000-0001-7538-7412; Strizhevskaya V.N. – PhD (Technology), Associate Professor, Senior Researcher of the Research and Production Center for Healthy Nutrition Technologies, ORCID: 0000-0001-9914-6576; Krivosheev S.I. – Process Engineer of the Research and Production Center for Healthy Nutrition Technologies, ORCID: 0009-0001-5797-9219; Simakova M.A. – 5th-year student of the Medical Faculty, ORCID: 0009-0004-5148-0339; Bucharskaya A.B. – PhD (Biology), Associate Professor, Head of the Experimental Oncology Research Center, ORCID: 0000-0003-0503-6486; Volkov K.A. – 3rd-year student of the Medical Faculty, ORCID: 0000-0002-3803-2644; Pashutina Vasilisa Danilovna – 6th-year student of the Medical Faculty, ORCID: 0009-0007-8470-1478; Egorova L.V. – 6th-year student of the Medical Faculty, ORCID: 0009-0009-4066-5043; Vysotsky L.I. – 5th-year student of the Pediatric Faculty ORCID: 0009-0007-4956-4981; Abramov A.M. – 5th-year student of the Pediatric Faculty, ORCID: 0009-0004-6629-5304].

¹Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского,

²Энгельсская городская клиническая больница № 1,

³Университет «Реавиз», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

POSSIBILITY OF ENTERAL TUBE FEEDING IN SEVERE SURGICAL PATHOLOGY

**R.I. Idrisov^{1,2}, I.V. Simakova¹, S.V. Kapralov¹, M.A. Polidanov^{3*}, V.N. Strizhevskaya¹,
S.I. Krivosheev¹, M.A. Simakova¹, A.B. Bucharskaya¹, K.A. Volkov¹, V.D. Pashutina³,
L.V. Egorova³, L.I. Vysotsky¹, A.M. Abramov¹**

¹Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky,

²Engels City Clinical Hospital № 1,

³University «Reaviz», Saint Petersburg, Russian Federation

Цель. Исследование возможности применения новых смесей GASTROAXILIUM в комплексной терапии пациентов с абдоминальной патологией.

Материал и методы. Исследование характеристик разработанных смесей проводили стандартными и нестандартными методами в аккредитованной лаборатории, клинические исследования – в соответствии с «Порядком проведения исследований эффективности специализированной диетической лечебной и диетической профилактической пищевой продукции». Статистическая обработка проводилась с применением дисперсионного анализа.

Результаты. Разработанный специалистами Научно-производственного центра технологий здорового питания Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского специализированный пищевой продукт для зондового питания GASTROAXILIUM имеет отличные от зарубежных технологические решения. В основной группе, в отличие от группы сравнения, отмечено статистически значимое сокращение срока послеоперационного пареза кишечника как при плановых, так и при экстренных операциях.

Выводы. Считаю, что результаты применения суточного нутриционного комплекса олигомерных сухих смесей энтерального питания GASTROAXILIUM у пациентов с хирургическими патологиями находятся в согласии с литературными данными, успешно дополняют научные данные о необходимости нутриционной поддержки и будут играть важную роль в повышении качества лечения тяжелой абдоминальной патологии.

Ключевые слова. Энтеральное зондовое питание, смеси для энтерального питания, эффективность нутриционной поддержки, хирургический пациент, тяжелая хирургическая патология.

Objective. To study the possibility of using new GASTROAXILIUM mixtures in complex therapy of patients with severe surgical abdominal pathology.

Materials and methods. The study of characteristics of the developed mixtures was carried out by standard and non-standard methods in an accredited laboratory. Clinical studies were conducted in accordance with the Procedure for conducting studies of the effectiveness of specialized dietary therapeutic and dietary preventive food products. Statistical processing was carried out using analysis of variance.

Results. GASTROAXILIUM, specialized food product for tube feeding developed by the specialists of the Research and Production Center for Healthy Nutrition Technologies of Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, differs from foreign ones in its technological solutions. In the main group a statistically significant reduction in the duration of postoperative intestinal paresis was noted, both in planned and emergency surgeries, in contrast to the comparison group.

Conclusions. We consider that the results of the use of daily nutritional complex of oligomeric dry mixtures for enteral nutrition GASTROAXILIUM are in agreement with the literature data, they will successfully complement the scientific data on the necessity for nutritional support and will play an important role in improving the quality of treatment of patients with severe postoperative abdominal pathologies.

Keywords. Possibilities of enteral tube feeding, enteral nutrition mixtures, effectiveness of nutritional support, surgical patient, severe surgical pathology.

ВВЕДЕНИЕ

В современных условиях развития хирургии, анестезиологии и реаниматологии остается открытым вопрос о выборе метода коррекции нарушений метаболизма в хирургии. Исходные нарушения питания у больных, подвергшихся травматичным оперативным вмешательствам, неизбежно приводят к значительным метаболическим и функциональным изменениям уже в периоперационный период с формированием синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма, характеризующегося изменением в системе энергопотребления, распада белков, активацией перекисного окисления липидов, избыточным накоплением свободных жирных кислот, снижением толерантности к глюкозе. Важная роль в решении этого вопроса отводится периоперационной нутриционной (питательной) поддержке [1–3].

Как при проведении обширных травматических операциях, так и при малоинвазивных пациенты подвергаются операционному стрессу [4]. Хирургический стресс является основной причиной периоперационной дисфункции различных органов и систем.

Ряд публикаций указывает, что в зависимости от вида патологии белково-энергетическая недостаточность развивается у 20–50 % хирургических больных непосредственно в стационаре в раннем послеоперационном периоде [5]. Достоверно установлена взаимосвязь между степенью выраженности белково-энергетической недостаточности и частотой неблагоприятных исходов у пациентов в критическом состоянии, подвергшихся хирургическому вмешательству [6].

Одним из основных критериев современной концепции «Программы ускоренного восстановления пациентов после хирургического вмешательства» (ERAS/Enhanced Recovery After Surgery) является оценка нутритивного статуса пациента и проведение

нутриционной поддержки на время всего периоперационного периода. В качестве скрининга недостаточности питания используется шкала пищевого риска ESPEN (NRS) [7]. Сложные и травматичные операции предъявляют особые требования к периоперационному ведению пациентов. Исходы операций повышенной травматичности зависят от многих факторов, которые отражены в концепции раннего восстановления после операции ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) [8] и включают в себя ряд факторов, среди которых: предоперационная подготовка пациента, анестезия, до- и послеоперационная нутриционная поддержка [9].

Для того, чтобы сроки восстановления гомеостаза организма после хирургического повреждения и заживление ран были оптимальными, организм должен получать достаточное количество энергии и нутриентов [10]. Однако собственных энергетических и пластических ресурсов может быть недостаточно из-за травматичности оперативного вмешательства или предсуществующего белково-энергетического дефицита. Достаточно большое количество пациентов с хирургической патологией уже госпитализируются в стационары с различной степенью нутритивной недостаточности и нуждаются в обязательном проведении нутритивной поддержки [11].

Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского имеет собственные разработки энтеральных смесей на основе отечественного сырья, уникальные по технологии, отличные от западных производств, без применения отдельных (изолированных) компонентов, более физиологичные и экономически целесообразные. Разработаны технологии олигомерных энтеральных смесей для нутриционной поддержки пациентов с абдоминальной патологией.

В связи с вышесказанным *цель исследования* – анализ возможности применения новых смесей GASTROAXILIUM в комплексной терапии пациентов, госпитализирован-

ных с абдоминальной патологией, находящихся на зондовом питании.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При проведении данного исследования внутри ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России осуществлялось межструктурное взаимодействие между кафедрой факультетской хирургии и онкологии, проводившей клинические исследования, и Научно-производственным центром технологий здорового питания (НПЦ ТЗП) – разработчиком и производителем смесей GASTROAXILIUM в соответствии с уникальной технологией.

Исследование характеристик (содержание белков, жиров, углеводов) суточного нутриционного комплекса олигомерных сухих смесей энтерального питания GASTROAXILIUM проводилось общепринятыми методами в аккредитованной Испытательной лаборатории пищевых продуктов и продовольственного сырья ЭТИ (филиал) СГТУ им. Гагарина Ю.А. Осмоляльность определяли на осмометре криоскопическом модели 3250, Osmol (производство США), кислотность – на портативном рН-метре (производство Китай) на базе лабораторий Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского.

Клинические исследования эффективности энтерального питания GASTROAXILIUM проводились в соответствии с «Порядком проведения исследований эффективности специализированной диетической лечебной и диетической профилактической пищевой продукции», разработанного ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи» (методические указания, Министерство здравоохранения, г. Москва, 2016).

Исследование было одобрено решением локального комитета по этике ФГБОУ

ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского (рекомендации комитета по этике ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России от 06.07.2023 (версия протокола 1.0) с поправкой на новое название смесей энтерального питания GASTROAXILIUM от 28.06.2024 (версия протокола 2.0)).

В исследование были включены 80 пациентов, госпитализированных с тяжелой хирургической или онкологической патологией, находящихся на зондовом питании. Пациенты случайным образом были разделены на две группы: основная группа из 46 человек (сопоставимых по возрасту и полу, получающих специализированный продукт для зондового кормления GASTROAXILIUM, разработанный НПЦ ТЗП) и группа сравнения из 34 человек (сопоставимых по возрасту и полу и получающих стандартный (имеющийся в наличии в клинике) продукт для зондового питания (аналогичный продукту в группе 1) со стандартным содержанием основных веществ из расчета общего суточного потребления 30–35 ккал / кг / день и 1,2–1,5 г белка / кг массы тела / день согласно рекомендациям по нутритивной поддержке больных).

Для включения в исследование пациенты отбирались по критериям включения, при их согласии на участие с подписанным «Информированным добровольным согласием на участие в клиническом исследовании», которым было показано оперативное лечение по основному заболеванию. Отметим также, что подбирались пациенты без сопутствующих заболеваний. Идентификационный номер присваивался по номеру истории болезни пациента (табл. 1 и 2).

Суточный нутриционный комплекс олигомерных сухих смесей энтерального питания GASTROAXILIUM вводился в двенадцатиперстную кишку или начальные отделы тонкой кишки с помощью назогастроинтестинального зонда, установленного

**Заболевание основное и степень нарушения нутритивного статуса
(основная группа)**

ID	Основное заболевание	Статус общего состояния	Нарушение нутритивного статуса
3467	Рак желудка	Среднетяжелое	Средней степени
3643	Рак желудка	Среднетяжелое	Средней степени
3801	Рак желудка	Среднетяжелое	Средней степени
3759	Острая спаечная кишечная непроходимость	Среднетяжелое	Легкой степени
3965	Острая спаечная кишечная непроходимость	Среднетяжелое	Средней степени
4029	Ущемленная паховая грыжа	Среднетяжелое	Средней степени
4206	Острый холецистит, перитонит	Тяжелое	Средней степени
4369	Ущемленная бедренная грыжа	Среднетяжелое	Легкой степени
4257	Рак желудка	Среднетяжелое	Средней степени
4318	Рак желудка	Среднетяжелое	Средней степени
4522	Острая спаечная кишечная непроходимость	Среднетяжелое	Легкой степени
4375	Язва ДПК, осложнившаяся кровотечением	Среднетяжелое	Легкой степени
4535	Перфоративная язва ДПК	Среднетяжелое	Легкой степени
4629	Язва ДПК, осложнившаяся кровотечением	Среднетяжелое	Легкой степени
4775	Острая спаечная кишечная непроходимость	Среднетяжелое	Средней степени
4688	Желчный свищ	Среднетяжелое	Легкой степени
4450	Рак желудка	Среднетяжелое	Легкой степени
4397	НЯК, кишечное кровотечение	Среднетяжелое	Легкой степени
4912	Проникающая колото-резаная рана живота	Среднетяжелое	Не выявлено
4879	Острая спаечная кишечная непроходимость	Среднетяжелое	Легкой степени
4885	БОЖ, анастомозит	Относительно удовлетворительное	Легкой степени
4919	Острый аппендицит. Перитонит	Среднетяжелое	Средней степени
5136	Язва ДПК, осложнившаяся кровотечением	Среднетяжелое	Средней степени
5148	Раны груди и живота. Ранение кишки. Перитонит	Среднетяжелое	Легкой степени
4785	Острый панкреатит. Панкреонекроз	Среднетяжелое	Средней степени
4955	Хр. панкреатит. Киста поджелудочной железы	Среднетяжелое	Легкой степени
5347	Рак поджелудочной железы. Желтуха	Среднетяжелое	Средней степени
5268	Метастаз рака яичника в тонкую кишку. ОКН	Среднетяжелое	Тяжелой степени

Окончание табл. 1

ID	Основное заболевание	Статус общего состояния	Нарушение нутритивного статуса
5592	Язва ДПК, осложнившаяся кровотечением	Среднетяжелое	Средней степени
5501	Язва ДПК, осложнившаяся кровотечением	Среднетяжелое	Легкой степени
5847	Рак поджелудочной железы. Желтуха	Среднетяжелое	Средней степени
5833	Язва ДПК. Стеноз желудка. Спайки	Среднетяжелое	Легкой степени
5839	Язва ДПК, осложнившаяся кровотечением	Среднетяжелое	Средней степени
6126	Рак слепой кишки. Канцероматоз	Среднетяжелое	Тяжелой степени
5724	Язва желудка	Среднетяжелое	Средней степени
5616	Язва ДПК, осложнившаяся кровотечением	Среднетяжелое	Тяжелой степени
5947	Перфорация сигмы рыбьей костью	Среднетяжелое	Легкой степени
6228	Рак сигмы. Острая кишечная непроходимость	Среднетяжелое	Средней степени
6235	Рак поджелудочной железы. Желтуха	Среднетяжелое	Средней степени
6574	Язва желудка, осложнившаяся кровотечением	Среднетяжелое	Средней степени
5042	ИБС. ОНМК. Язва кардии желудка. ЖКК.	Тяжелое	Средней степени
6348	Острая спаечная кишечная непроходимость	Среднетяжелое	Средней степени
6489	ЖКБ ОХ. Киста поджелудочной железы. Желтуха	Среднетяжелое	Средней степени
6387	Рак желудка T2N0M0	Среднетяжелое	Средней степени
6413	Рак желудка T2N0M0	Среднетяжелое	Средней степени
6745	Рак желудка T4N3M1, стеноз.	Тяжелое	Тяжелой степени

Т а б л и ц а 2

**Заболевание основное и степень нарушения нутритивного статуса
(группы сравнения)**

ID	Основное заболевание	Статус общего состояния	Нарушение нутритивного статуса
3472	Острый панкреатит. Перитонит.	тяжелое	Тяжелой степени
3711	ЖКБ. Острый панкреатит. Перитонит.	Среднетяжелое	Легкой степени
4033	Аппендикулярный абсцесс. Перитонит.	Среднетяжелое	Средней степени
4042	Дивертикулит сигмовидной кишки. Перитонит.	Среднетяжелое	Средней степени
4375	Острый панкреатит. Перитонит. Забрю. флегмона	Тяжелое	Средней степени
4412	Острый аппендицит. Перитонит	Среднетяжелое	Легкой степени

ID	Основное заболевание	Статус общего состояния	Нарушение нутритивного статуса
4189	Тромбоз мезентериальных сосудов.	Тяжелое	Средней степени
4203	Острая спаечная кишечная непроходимость	Среднетяжелое	Средней степени
4817	Острая кишечная непроходимость.	Среднетяжелое	Легкой степени
4214	Рак желудка	Среднетяжелое	Средней степени
4826	Цирроз печени. АО. Первичный перитонит.	Среднетяжелое	Средней степени
4925	ЖКБ. Острый холецистит.	Среднетяжелое	Легкой степени
4822	Рак слепой кишки T3N0M0. Перитонит.	Среднетяжелое	Средней степени
5167	Язва желудка. Состоявшееся ЖКК. Фитобезоар.	Среднетяжелое	Средней степени
5394	Рак прямой кишки T4NxM1 mts в печень. ОКН.	Тяжелое	Тяжелой степени
5430	Рак желудка T4N3M1, канцероматоз. ОКН.	Тяжелое	Средней степени
5412	Спаечная кишечная непроходимость	Среднетяжелое	Средней степени
5436	Рак поперечно-ободочной кишки T3N0M0. ОКН.	Среднетяжелое	Легкой степени
5414	Язва желудка, осложнившаяся кровотечением.	Среднетяжелое	Средней степени
5516	Перфоративная язва ДПК. Перитонит.	Среднетяжелое	Средней степени
5732	Рак сигмы T3N0M0. Перитонит.	Среднетяжелое	Средней степени
5625	Рак поджелудочной железы T3N0M0. Желтуха.СД	Тяжелое	Легкой степени
5862	Рак сигмовидной кишки. ОКН.	Среднетяжелое	Средней степени
5798	Рак поджелудочной железы T4N2M0. Желтуха.	Среднетяжелое	Легкой степени
6134	Рак сигмы T3N0M0. ОКН.	Среднетяжелое	Средней степени
5842	Острая спаечная кишечная непроходимость	Среднетяжелое	Средней степени
6315	Перфоративная язва ДПК. Перитонит.	Среднетяжелое	Средней степени
6324	Рак сигмовидной кишки. T3N0M0. ОКН.	Среднетяжелое	Средней степени
6350	Лимфома тонкой кишки	Среднетяжелое	Легкой степени
6361	Язва желудка. Стеноз.	Среднетяжелое	Средней степени
6392	Перфоративная язва ДПК. Перитонит. АО.	Среднетяжелое	Легкой степени
6404	Забрюшинная саркома.	Среднетяжелое	Средней степени
6618	Опухоль поджелудочной железы. Желтуха	Среднетяжелое	Легкой степени
6623	Забрюшинная саркома.	Среднетяжелое	Легкой степени

интраоперационно. Для основной группы пациентов использовался ручной метод активного порционного (болюсного) введения питательной смеси. Осуществляется порционно при помощи шприца Жане. При этом однократный объем для желудка и тонкой кишки не должен превышать 200 мл через 3–4 ч, вводится медленно в течение 5–10 мин. Питательную смесь «Фрезубин» (FresiniusKabi) вводили с помощью капельницы со скоростью 5–10 мл/мин через перфузионный канал зонда.

Суточный нутриционный комплекс олигомерных сухих смесей энтерального питания GASTROAXILIUM разработан по принципу физиологического восприятия питания организмом человека с адекватным распределением калорийности суточного рациона по приемам кормления, позволяющего обеспечить лабильный контроль метаболического стресса.

Технология нутриционного комплекса олигомерных сухих смесей энтерального

питания GASTROAXILIUM основана на применении натурального диетического гипоаллергенного отечественного сырья, комбинируемого в соответствие с правилами пищевой комбинаторики и технологии приготовления блюд для диетического лечебного питания, переведенных в полуэлементное состояние с применением энзимных технологий с последующим обезвоживанием. Характеристика суточного нутриционного комплекса олигомерных сухих смесей энтерального питания GASTROAXILIUM, разработанных НПЦ ТЗП представлена в табл. 3.

Сравнительная характеристика суточного нутриционного комплекса олигомерных сухих смесей энтерального питания GASTROAXILIUM, разработанных НПЦ ТЗП, и смеси «Фрезубин» представлена в табл. 4.

Нутриционный комплекс олигомерных сухих смесей энтерального питания GASTROAXILIUM имеет микробиомформирующий эффект за счет высокой антиоксидантной активности, противовоспалительного

Таблица 3

Характеристика суточного нутриционного комплекса олигомерных сухих смесей энтерального питания GASTROAXILIUM

Суточный нутриционный комплекс олигомерных сухих смесей энтерального питания GASTROAXILIUM					Осмоляльность, мОсм/кг Н ₂ О	рН
Кратность питания	Пищевая и энергетическая ценность GASTROAXILIUM					
	белки, г	жиры, г	углеводы, г	эц, ккал		
Утреннее кормление (завтрак)	7,3	3,7	25,8	165,5	494	4
Обеденное кормление (обед)	23,7	2,9	10,3	161,5	438	4
Послеобеденное кормление (полдник)	7,1	7,5	26,2	164,9	362	3,8
Вечернее кормление (ужин)	19,8	2,64	14,3	160,3	432	4
Итого	57,9	16,7	76,6	652,2	Среднее 431,5	4

Примечание: каждая порция смеси для кормления разводится 150 мл воды с t 40–42 °С, 4-кратное кормление обеспечивает 1мл/1,1 ккал (9,7г белка/ 108,7 ккал /100 мл). В зависимости от состояния пациента, его веса и при условии недостаточности 4-кратного применения ИП для восполнения потребности в питании, пациент будет получать дополнительный прием кормления.

Таблица 4

Сравнительная характеристика суточного нутриционного комплекса олигомерных сухих смесей энтерального питания GASTROAXILIUM, разработанных НПЦ ТЗП, и смеси «Фрезубин» (FresiniusKabi)

Наименование смеси	Пищевая и энергетическая ценность				Среднее значение осмоляльности, мОсм/кг Н ₂ О	рН
	белки, г	жиры, г	углеводы, г	эц, ккал		
GASTROAXILIUM	57,9	16,7	76,6	652,2	431,5	4
«Фрезубин»	50	16	64,5	610	740	6,7

и антиканцерогенного воздействия за счет наличия натуральных полифенолов, антоцианов, аскорбиновой кислоты, витаминов группы Р. Пищевое сырье, используемое при производстве энтерального питания, является гипоаллергенным, диетическим, с низким гликемическим индексом, безглютеновым.

Для сбора данных и осуществления коммуникаций в ходе исследования использовалась схема наблюдения за пациентом, включающая в себя: скрининг, проводимый в день госпитализации пациента, а именно: выявление степени недостаточности питания Nutritional Risk Screening 2002 (NRS 2002) [9], оценка общего состояния больного, лабораторный контроль (ОАК, БХ-крови), сбор жалоб и анамнеза, объективный осмотр.

Все действия с исследовательской базой фиксировались на бумажном и электронном носителе. Первичный и вторичный анализ представлены описательной статистикой. Все непрерывные переменные суммировались при помощи следующих параметров: n (размер выборки имеющихся пациентов), среднее значение, стандартное отклонение, медиана, 25 и 75 процент или максимум и минимум. Критические значения p и доверительные интервалы рассчитывались как двусторонние. В исследовании был принят уровень статистической значимости 0,05. Для описания непрерывных переменных использовались среднее арифметическое значение, стандартное отклонение, 95%-ные доверительные интервалы, медиана, верхний

и нижний квартили. Анализ первичных и вторичных конечных точек был проведен для полного набора данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех пациентов наблюдалось нарушение нутритивного статуса в той или иной степени (табл. 5).

Таблица 5

Степень нарушения нутритивного статуса в группах в сравнении

Степень нарушения нутритивного статуса	Группа	
	основная	сравнения
Не выявлено	1	–
Легкая	16	10
Средняя	25	22
Тяжелая	4	2

Из данных табл. 5 видно, что степень нарушения нутритивного статуса у пациентов во всех группах идентична. В основной группе пациентов с легкой и тяжелой степенью нарушения нутритивного статуса больше, в отличие от группы сравнения, где больше пациентов со средней степенью нарушения. Тем не менее самый высокий процент больных со средней степенью нарушения нутритивного статуса.

Из данных табл. 6 видно, что у 46 пациентов, получающих в качестве нутриционной поддержки комплекс олигомерных сухих смесей энтерального питания GASTROAUXILIUM,

Таблица 6

Сводные данные по эффективности разрешения пареза в группах

Патология	Поддержка ИП		Поддержка препаратом «Фрезубин»	
	Количество наблюдений, абс.	Срок разрешения пареза, сут.	Количество наблюдений, абс.	Срок разрешения пареза, сут.
<i>Заболевания желудка (Опухоль, перфорация-повреждение стенки)</i>				
Гастрэктомия	4	3,2	1	4
Резекция желудка	14	3,2	3	4
Гастроэнтероанастомоз	1	3		
Ушивание стенки желудка и ДПК	3	3	3	4
<i>Острая хирургическая патология</i>				
Перитонит	7	3,5	9	6,1
ОКН	9	3,8	10	4,7
Опухоль поджелудочной железы	3	3,6	3	4,3
Ущемленная грыжа	2	3		
Другие заболевания ОБП	3	4,3	5	4,5
ИТОГО	46	3,4	34	4,5

Таблица 7

Продолжительность разрешения пареза кишечника в группах

Группа	Количество пациентов	Продолжительность разрешения пареза
Основная	46	3 [3; 4]*
Сравнения	34	5 [4; 5]

Примечание: * – различия с группой сравнения значимы при $p < 0,05$.

средняя длительность пареза составила 3,4 дня, тогда как у 34 пациентов, получающих в качестве нутриционной поддержки «Фрезубин», средняя длительность пареза – 4,5 дня. По завершению наблюдений было проведено сравнение средних значений (медиана и квантили) продолжительности разрешения пареза кишечника по числу дней в основной группе и в группе сравнения (табл. 7): в группе сравнения в среднем на 2 дня продолжительность разрешения пареза было больше, чем в исследовательской.

Значимость различий между группами по продолжительности разрешения пареза была подтверждена с использованием непарамет-

рического критерия Колмогорова – Смирнова ($Z = 2,21; p < 0,001$). При этом вне зависимости от вида заболевания длительность разрешения пареза (рисунок) была более короткой в основной группе. У пациентов с перитонитом, язвой ДПК и раком желудка разрешение пареза наступало на 3-й день, только у пациентов с острой непроходимостью кишечника длительность разрешения пареза в исследовательской группе была на день больше.

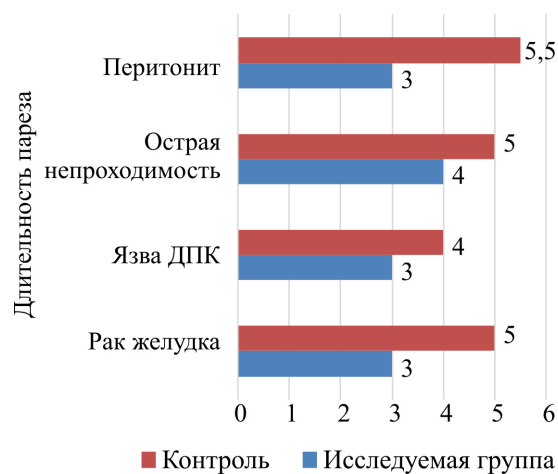


Рис. Длительность разрешения пареза в зависимости от заболевания

Таблица 8

Результаты исследования местных осложнений

Группа	Количество пациентов	Характер стула	
		мягкий оформленный	жидкий
Основная	46	43	3
Сравнения	34	6	28

Длительность разрешения пареза в группе сравнения была дольше во всех случаях, наибольшей – у пациентов с перитонитом.

Следует отметить, что качестве послеоперационного осложнения перитонит развился в основной группе в 3 случаях из 46 (6,5 %), в группе сравнения – в 7 случаях из 34 (20,6 %). Таким образом, доля послеоперационных осложнений в группе сравнения была на 14,1 % выше, чем в основной. При сравнении двух групп по признаку «перитонит» с использованием теста хи-квадрат – достоверные отличия между группами отсутствовали при $p < 0,05$ (значение $\chi^2 = 3,537$).

В качестве местного осложнения (табл. 8) жидкий стул наблюдался у 3 пациентов из 46 (6,5 %) в исследовательской группе, у 28 пациентов из 34 в группе сравнения (82,4 %).

Сравнение двух групп по признаку «характер стула» с использованием теста хи-квадрат – позволило выявить достоверные отличия между группами при $p < 0,001$ (значение $\chi^2 = 47,366$).

В качестве общего осложнения (табл. 9) диарея не наблюдалась у пациентов основной группы, у пациентов группы сравнения диарея была частым явлением – в 18 случаях из 34 (52,9 %). Боль в животе присутствовала в некоторых случаях как в основной (13 %), так и в группе сравнения (20,5 %).

Сравнение двух групп по признаку «диарея» с использованием теста хи-квадрат –

Таблица 9

Результаты исследования общих осложнений

Группа	Количество пациентов	Общее осложнение	
		диарея	боль в животе
Основная	46	–	6
Группа	34	18	7

позволило выявить достоверные отличия между группами при $p < 0,001$ (значение $\chi^2 = 31,423$).

Наличие диареи свидетельствует о неудовлетворительном всасывании нутриентов энтерального питания. В основной группе диареи не наблюдалось, что является признаком хорошего всасывания смеси в просвете кишечника. Диарея отмечалась в более чем половине случаев в группе сравнения. Диарея развивается при накоплении в кишечнике неабсорбированных водорастворимых веществ, которые привлекают воду по осмотическому градиенту. Осмотическая диарея возникает, когда определенные вещества, которые не могут всасываться через стенку толстой кишки, остаются в кишечнике. Эти вещества приводят к тому, что в кале остается избыточное количество воды, вызывая диарею.

Боль в животе при этом чаще присутствовала в группе сравнения, чем в основной. При сравнении групп по признаку «боль в животе» с использованием теста хи-квадрат достоверные отличия отсутствовали при $p < 0,05$ (значение $\chi^2 = 0,277$).

При сравнении средних значений (медиана и квартили) времени удаления зонда (табл. 10) в обеих группах отмечено, что зонд удаляли в основной группе в среднем на один день раньше, чем в группе сравнения.

Значимость различий между группами по времени удаления зонда была подтверждена с использованием непараметрического

Таблица 10

Результаты исследования удаление зонда в группах

Группа	Количество пациентов	Удаление зонда, сут
Основная	45	4 [3; 4]
Сравнения	32	5 [4; 6]

критерия Колмогорова – Смирнова ($Z = 2,204293659$; $p < 0,001$).

Далее в табл. 11 представлены показатели общего и биохимического анализа крови у пациентов двух групп до и после операционного лечения.

В группе сравнения после операции отмечается значительное снижение количества лейкоцитов ($p < 0,05$), увеличение уровня общего белка и альбумина ($p_1 < 0,05$ и $p_2 < 0,001$ соответственно), снижение уровня АЛАТ и АсАТ ($p_1 < 0,001$ и $p_2 < 0,05$ соответственно).

В основной группе после операции отмечается значительное увеличение гемогло-

бина ($p < 0,01$), снижение количества лейкоцитов ($p < 0,01$), снижение уровня мочевины и креатинина ($p < 0,01$), увеличение уровня общего белка и альбумина ($p < 0,01$), снижение уровня АЛАТ и АсАТ 9 ($p < 0,01$), снижение уровня билирубина и глюкозы ($p < 0,01$).

При сравнении показателей биохимического анализа крови после операции в основной группе отмечается более низкий уровень мочевины ($p < 0,05$), более выраженный подъем уровня общего белка и альбумина после проведенной терапии ($p < 0,01$), по сравнению с соответствующими данными группы сравнения. По другим показателям общего и биохимического анализа крови достоверных отличий между группами пациентов после операции не было обнаружено.

Снижение уровня мочевины в основной группе указывает на благополучные процессы реакций дезаминирования аминокислот, поступающих с питанием пациента, в отличие от группы сравнения, где уровень мочевины не снижается, а, напротив, несколько возрастает.

Таблица 11

Результаты показателей общего и биохимического анализа крови у пациентов основной группы и группы сравнения

Показатель	Группа сравнения		Основная группа	
	до операции: Me [25 %; 75 %]	после операции: Me [25 %; 75 %]	до операции: Me [25 %; 75 %]	после операции: Me [25 %; 75 %]
Гемоглобин	133[127,75; 137,25]	130[124,75; 135,25]	125 [104,25; 135]	131[129; 135,25]**
Эритроциты	3,85[3,6; 4,2]	3,75[3,5; 4,2]	3,8[3,45; 4,23]	3,8[3,7; 4,2]
Лейкоциты	11,4[9,98; 13,13]	7,25[6,6; 8,35]*	12,45[11; 14,6]	7,3[6,75; 7,8]**
Тромбоциты	229,5[194,5; 267,8]	202,5[196,2; 251,3]	232[199; 304,8]	227[210; 250,3]
Мочевина	7,15[6,38; 7,55]	7,8[6,85; 8,65]	9,45[9; 11,3]	7,1[6,38; 8]
Креатинин	107[89,75; 121,25]	99,5[88,75; 114]	126[120; 138,5]	99[87; 105]
Общий белок	58[55,75; 61]	64[62; 65,25]*	54[49,75; 57]	75[69,75; 78]
Альбумин	29[28; 31]	35[34; 37]*	29[26; 32]	48,5[46; 50]
АЛАТ	50[43; 62]	43[34,75; 45]*	58,5[49; 89]	42,5[39; 44]
АсАТ	49[42,5; 61,25]	44,5[41,25; 49]*	62 [53; 87,75]	46,5[44; 48,25]
Билирубин	15,6[13,78; 17,83]	15,5[14,75; 16,55]	18,3[15,8; 20,28]	14,9[14,3; 15,73]
Глюкоза	5[4,5; 5,73]	5,1[4,6; 5,5]	5,3[4,8; 5,6]	4,9[4,4; 5,23]

Примечание: * – различия с группой сравнения до операции значимы при $p < 0,05$.

Увеличение количества белка и альбуминов в крови пациентов основной группы указывает на значимо более успешное устранение белково-энергетической недостаточности, чем в группе сравнения, где статистически подтверждено незначительное увеличение.

В нашем исследовании фактически все пациенты имели ту или иную степень нарушения нутритивного статуса. Только у одного пациента из 80 нарушения нутритивного статуса не наблюдалось.

Рекомендуется раннее начало энтерального питания [13]. Стандартная полисубстратная изокалорическая энтеральная диета является базовой для начала энтерального питания.

Последние три десятилетия в нашей стране широко применялись энтеральные формулы зарубежного производства, нутриентный состав которых известен, применяется в зависимости от состояния организма. Всего существует 17 мировых компаний-производителей энтерального питания, при этом известно, что современные энтеральные формулы производятся путем смешивания отдельных нутриентов, полученных на высокотехнологичном оборудовании, собираясь, как пищевой конструктор, по заданной пищевой ценности. Однако сырьевая база и технологии, применяемые зарубежными производителями в изготовлении таких формул, находятся в режиме top-secret. В условиях неопределенности, санкций и современного геополитического кризиса наша страна остро нуждается в собственных технологиях энтерального питания.

Разработанный специалистами Научно-производственного центра технологий здорового питания Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского специализированный пищевой продукт для зондового питания GASTROAUXILIUM имеет отличные от зарубежных технологические решения, основан-

ные не на принципах высокотехнологичных производств и выделения отдельных нутриентов из продуктовой сырьевой базы, а на принципах пищевой комбинаторики натуральных отечественных пищевых продуктов, энзимных технологиях и процессах ИК-обезвоживания. Такие технологические решения являются импортонезависимыми, экономически целесообразными и физиологически обоснованными.

Энтеральный пищевой продукт для зондового питания GASTROAUXILIUM, предназначенный для тяжелых послеоперационных пациентов с абдоминальными патологиями, является полноценным средством энтерального питания с инновационной технологической составляющей, обладающий нативным микробиомформирующим нутриентным составом, полноценной изокалорической формулой. От известных энтеральных смесей – пищевых конструкторов изолированных нутриентов – его отличает полностью натуральный состав пищевого сырья с сохраненным биоактивным профилем, скомбинированный по правилам диетического питания с минимальным технологическим воздействием на продукт (без ультраобработки), без добавления пищевых добавок: стабилизаторов, консервантов.

Настоящее исследование эффективности энтеральных смесей для зондового питания GASTROAUXILIUM в сравнении со стандартным «Фрезубином» проводилось в ходе 28-недельного рандомизированного контролируемого исследования. В ходе проведенного исследования энтеральных смесей для зондового питания GASTROAUXILIUM нами были получены убедительные данные об эффективности и безопасности исследуемого продукта.

Наиболее важными являются, по нашему мнению, следующие конечные точки: в основной группе по сравнению с группой сравнения в среднем статистически досто-

верно на 2 дня продолжительность разрешения пареза была меньше.

В качестве местного осложнения диарея наблюдалась у 3 пациентов из 46 (6,5 %) в основной группе, у 28 пациентов из 34 (82,4 %) в группе сравнения. В качестве общего осложнения диарея не наблюдалась у пациентов основной группы, у пациентов группы сравнения диарея была частым явлением и наблюдалась в 18 случаях из 34 (52,9 %).

При сравнении средних значений (медиана и квартили) времени удаления зонда в обеих группах отмечено, что зонд удаляли в основной группе в среднем на один день раньше, чем в группе сравнения. Эти данные получили статистически значимый результат.

Изменения показателей крови (мочевина, общий белок, альбумин) были статистически значимы, что доказывает успешное устранение белково-энергетической недостаточности пациентов основной группы в отличие от группы сравнения.

Выводы

Считаем, что результаты исследования суточного нутриционного комплекса олигомерных сухих смесей энтерального питания GASTROAXILIUM находятся в согласии с литературными данными, успешно дополняют научные данные о необходимости нутритивной поддержки и будут играть важную роль в повышении качества лечения тяжелых послеоперационных пациентов с абдоминальными патологиями.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК /

REFERENCES

1. Weimann A., Braga M., Carli F. et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery. Clin. Nutr. 2021; 40 (7): 4745–4761. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.03.031
2. Луфт В.М. Руководство по клиническому питанию. СПб.: Арт-Экспресс. 2016; 491 / Luft V.M. Manual of clinical nutrition. Saint Petersburg: Art-Express 2016; 491 (in Russian).
3. Шестопалов А.Е., Дмитриев А.В. Сипинг как вид нутритивно-метаболической поддержки в клинической медицине. Справочник поликлинического врача 2019; 6: 34–40 / Shestopalov A.E., Dmitriev A.V. Siping as a type of nutritional and metabolic support in clinical medicine. Reference book of polyclinic doctor 2019; 6: 34–40 (in Russian).
4. Мынка Н.В. Операционный стресс-ответ в малоинвазивной хирургии. МНС 2020; 16 (6): 116–120 / Myinka N.V. Operative stress response in minimally invasive surgery. MNS 2020; 16 (6): 116–120 (in Russian).
5. Williams D.Ga., Molinger J., Wischmeyer P.E. The malnourished surgery patient: a silent epidemic in perioperative outcomes? Curr. Opin. Anaesthesiol. 2019; 32 (3): 405–411. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000722
6. Wernerman J., Christopher K.B., Annane D. et al. Metabolic support in the critically ill: a consensus of 19. Crit Care 2019; 23: 1–10.
7. Volkert D., Beck A.M., Faxén-Irving G. et al. ESPEN guideline on nutrition and hydration in dementia. Update 2024. Clin Nutr. 2024; 43 (6): 1599–1626. DOI: 10.1016/j.clnu.2024.04.039
8. Левит Д.А., Добрынина Н.А., Шарипов А.М., Подгорбунских А.Д., Левит А.Л. Современные методы анестезиологического обеспечения операций повышенной травматичности в абдоминальной хирургии. Опыт многопрофильного стационара. Анестезиология и реаниматология 2017; 62 (4): 255–259 / Levit D.A., Dobrynina N.A., Sharipov A.M., Podgorbunskikh A.D., Levit A.L. Modern methods of anesthetic support of operations of increased traumatic intensity in abdominal surgery. Experience of a multidisciplinary hospital. Anesthesiology and Reanimatology 2017; 62 (4): 255–259 (in Russian).

9. Gillis C., Wischmeyer P.E. Pre-operative nutrition and the elective surgical patient: why, how and what? *Anaesthesia* 2019; 74 (suppl. 1): 27–35. DOI: 10.1111/anae.14506

10. Lobo D.N., Gianotti, Adiamah A., Barazzoni R., Deutz N. et al. Perioperative nutrition: Recommendations from the ESPEN expert group. *Clinical Nutrition* 2020; 39 (11): 3211–3227.

11. Liu Y. Systematic review of peri-operative nutritional support for patients undergoing hepatobiliary surgery. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition* 2015; 4 (5): 304–312.

12. Kondrup J., Rasmussen H.H., Hamborg O., Stanga Z. Ad Hoc ESPEN Working Group. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr.* 2003; 22 (3): 321–336. DOI: 10.1016/s0261-5614(02)00214-5. PMID: 12765673.

13. Лейдерман И.Н., Грицан А.И., Заболотских И.Б., Мазурок В.А., Поляков И.В.,

Потанов А.Л., Сытов А.В., Ярошецкий А.И. Периперационная нутритивная поддержка: методические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова 2021; 4: 7–20 / Leiderman I.N., Gritsan A.I., Zabolotskikh I.B., Mazurok V.A., Polyakov I.V., Potapov A.L., Sytov A.V., Yaroshetsky A.I. Perioperative nutritional support: methodical recommendations of the Federation of anesthesiologists and resuscitators. *Intensive Therapy Bulletin. A.I. Salтанov* 2021; 4: 7–20 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 20.07.2024

Одобрена: 26.08.2024

Принята к публикации: 16.09.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Возможность применения энтерального зондового питания при тяжелой хирургической патологии / Р.И. Идрисов, И.В. Симакова, С.В. Капралов, М.А. Полиданов, В.Н. Стрижевская, С.И. Кривошеев, М.А. Симакова, А.Б. Бучарская, К.А. Волков, В.Д. Пашутина, Л.В. Егорова, Л.И. Высоцкий, А.М. Абрамов // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 5. – С. 88–102. DOI: 10.17816/pmj41588-102

Please cite this article in English as: Idrisov R.I., Simakova I.V., Kapralov S.V., Polidanov M.A., Strizhevskaya V.N., Krivosheev S.I., Simakova M.A., Bucharskaya A.B., Volkov K.A., Pashutina V.D., Egorova L.V., Vysotsky L.I., Abramov A.M. Possibility of enteral tube feeding in severe surgical pathology. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 5, pp. 88-102. DOI: 10.17816/pmj41588-102

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Научная статья

УДК 614.253.1

DOI: 10.17816/pmj415103-114

НАВИГАЦИОННАЯ ГРАМОТНОСТЬ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ (НА ПРИМЕРЕ ЗАВЕДУЮЩИХ ФЕЛЬДШЕРСКО-АКУШЕРСКИМИ ПУНКТАМИ ОРЕНБУРГСКОЙ ОБЛАСТИ)

Д.Н. Бегун¹, В.В. Булычев², Е.В. Булычева^{1}, Е.Л. Борщук¹*

¹Оренбургский государственный медицинский университет,

²Оренбургский областной клинический противотуберкулезный диспансер,
Российская Федерация

NAVIGATION LITERACY OF PRIMARY HEALTH CARE PERSONNEL (USING THE EXAMPLE OF THE HEADS OF MEDICAL AND OBSTETRIC CENTERS IN ORENBURG REGION)

D.N. Begun¹, V.V. Bulychev², E.V. Bulycheva^{1}, E.L. Borshchuk¹*

¹ Orenburg State Medical University,

² Orenburg Regional Clinical Tuberculosis Dispensary, Russian Federation

© Бегун Д.Н., Булычев В.В., Булычева Е.В., Борщук Е.Л., 2024

тел. +7 987 870 79 09

e-mail: bulycheva_yekaterina@list.ru

[Бегун Д.Н. – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой сестринского дела, ORCID: 0000-0002-8920-6675; Булычев В.В. – врач-бактериолог, ORCID: 0000-0003-4694-0673; Булычева Е.В. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры сестринского дела, ORCID: 0000-0002-8215-8674; Борщук Е.Л. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения № 1, ORCID: 0000-0002-3617-5908].

© Begun D.N., Bulychev V.V., Bulycheva E.V., Borshchuk E.L., 2024

tel. +7 987 870 79 09

e-mail: bulycheva_yekaterina@list.ru

[Begun D.N. – DSc (Medicine), Associate Professor, Head of the Nursing Department, ORCID: 0000-0002-8920-6675; Bulychev V.V. – Bacteriologist, ORCID: 0000-0003-4694-0673; Bulycheva E.V. (*contact person) – Associate Professor of the Nursing Department, ORCID: 0000-0002-8215-8674; Borshchuk E.L. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Public Health and Healthcare №1, ORCID: 0000-0002-3617-5908].

Цель. Оценить навигационную грамотность медицинских работников первичного звена здравоохранения (на примере заведующих фельдшерско-акушерскими пунктами Оренбургской области)

Материалы и методы. Навигационная грамотность медицинских работников первичного звена здравоохранения оценена среди всех заведующих фельдшерско-акушерскими пунктами Оренбургской области ($n = 58$). Для этого был проведен одномоментный сплошной онлайн-опрос по комбинированному опроснику, разработанному Центральным научно-исследовательским институтом организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Результаты. Уровень навигационной грамотности у заведующих фельдшерско-акушерскими пунктами Оренбургской области в 65,7 % случаях был отличным и достаточным. Трудности в реализации навигационных навыков заведующие фельдшерско-акушерскими пунктами испытывали в сфере медицинского страхования (48,3 %), правовых аспектов оказания медицинской помощи, защиты прав пациентов (27,5–48,3 %), реформирования здравоохранения (36,2 %). Установлено, что от 63,7 до 91,4 % заведующих фельдшерско-акушерскими пунктами осведомлены о проводимых государственных мерах в сфере общественного здоровья. Большинство заведующих фельдшерско-акушерскими пунктами – это 60,0 % респондентов – отметили, что поиск необходимой информации в профессиональных целях осуществляют с помощью цифровых инструментов. Однако каждый третий (32,7 %) респондент отметил трудности её поиска по вопросам законодательства, интерпретации качества и безопасности продуктов питания согласно их товарной маркировке (27,6 %), решения проблем, связанных с психическим здоровьем и благополучием (18,9 %), что диктует необходимость совершенствования навигационной грамотности заведующих фельдшерско-акушерскими пунктами в цифровой среде.

Выводы. Современная многоуровневая и многокомпонентная система здравоохранения сопряжена с необходимостью повышения навигационной грамотности медицинских работников. Полученные данные определили основные направления совершенствования навигационной грамотности заведующих фельдшерско-акушерскими пунктами.

Ключевые слова. Навигационная грамотность, первичное звено здравоохранения, заведующий фельдшерско-акушерским пунктом.

Objective. To assess navigation literacy of primary health care personnel (using the example of the heads of medical and obstetric centers in Orenburg region).

Materials and methods. Navigation literacy of primary health care personnel was assessed among all heads of medical and obstetric centers in Orenburg region ($n = 58$). For this purpose, a single-stage continuous online survey was conducted using a combined questionnaire developed by the Central Research Institute for Healthcare Organization and Informatization of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Results. The level of navigation literacy among the heads of the medical and obstetric centers of Orenburg region in 65.7 % of cases was excellent and sufficient. In the list of navigation skills, the heads of the medical and obstetric centers noted difficulties in the implementation of: issues of medical insurance (48.3 %), legal aspects of medical care and protection of patients' rights (27.5-48.3 %), healthcare reform (36.2 %). It was found out that from 63.7 % to 91.4 % of the heads of the medical and obstetric centers are aware of the ongoing state measures in the field of public health. The majority of the respondents (60.0 %) noted that they search for necessary information for professional purposes using digital tools. However, every third respondent (32.7 %) mentioned the difficulties in finding it on legislative issues, interpreting the quality and safety of food products according to their product labeling (27.6 %), solving problems related to mental health and well-being (18.9 %). These data demonstrate the need to improve navigation literacy of medical and obstetric centers managers in the digital environment.

Conclusions. The modern multilevel and multicomponent healthcare system is associated with the need to improve the navigation literacy of medical personnel. The data obtained determined the main directions for improving navigation literacy of the heads of medical and obstetric centers.

Keywords. Navigation literacy, primary healthcare, heads of the medical and obstetric centers.

ВВЕДЕНИЕ

В последнее десятилетие идет активная трансформация системы здравоохранения [1–5], которая в настоящее время характеризуется многокомпонентной и многоуровневой архитектурой¹ [6]. Особое внимание уделяется совершенствованию и повышению уровня качества и доступности первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) [7; 8]. В этом аспекте для регионов с высоким удельным весом сельского населения, например в Оренбургской области, особо актуально обеспечение качественной ПМСМ на фельдшерско-акушерских пунктах (ФАП) [9]. Это связано с тем, что организация работы ФАП, уровень трудовых дескрипторов фельдшеров в значительной степени определяют качество оказания ПМСП в сельской местности [10; 11]. В то же время, учитывая арсенал всех регламентированных задач ФАП², наличие в рекомендованном штате ФАП из числа медицинских работников со средним медицинским образованием лишь заведующего ФАП, трудовая функция заведующего ФАП не ограничивается только управлением структурным подразделением в организациях, оказывающих первичную доврачебную медико-санитарную помощь населению³, а расширяется и до непосредственной реализации всех направлений оказания ПМСП сельскому населению.

¹ Schaeffer D., Hurrelmann K., Bauer U., Kolpatzik K., Altiner A., Dierks M., Ewers M., Horn A., Jordan S., Kickbusch I., Klapper B., Pelikan J.M., Rosenbrock R., Schmidt-Kaehler S., Weishaar H., Woopen C. National Action Plan Health Literacy. Promoting health literacy in Germany. 2018, available at: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:191667984>.

² Положение об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению: Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 15 мая 2012 г. № 543н.

³ Об утверждении профессионального стандарта «Специалист по организации сестринского дела»: Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 31 июля 2020 года № 479н.

В итоге для заведующего ФАП важно не только уметь непосредственно оказывать ПМСП по запросу населения, но и уметь её организовывать. Для принятия адекватных решений по точке входа в систему здравоохранения пациента с учётом необходимого вида и формы медицинской помощи [12; 13] заведующий ФАП должен обладать достаточным уровнем навигационной грамотности в здравоохранении и ориентироваться в действующих мерах государственной политики в сфере общественного здравоохранения. Как известно, навигационная грамотность самого населения в большинстве случаев невысокая [14]. Роль навигатора в системе здравоохранения в сельской местности в сложившихся условиях отводится непосредственно заведующему ФАП. Как отмечает L. Giese et al. [15], для эффективного использования системы здравоохранения и навигации в ней требуется особая форма комплексной медицинской грамотности – навигационная грамотность, то есть способность обрабатывать информацию для успешного ориентирования в системе здравоохранения и находить нужную помощь в нужное время [16; 17]. В связи с этим в настоящее время становится актуальным изучение навигационной грамотности не только самого населения, но и медицинских работников, оказывающих ПМСМ в регионах с высоким удельным весом сельского населения, для повышения эффективности работы системы здравоохранения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка навигационной грамотности медицинских работников первичного звена здравоохранения и уровня осведомленности об уже реализуемых мерах государственной политики в сфере общественного здоровья проведена среди всех заведующих фельдшерско-акушерскими пунктами Оренбургской области ($n = 58$). Для этого осуществля-

ли одномоментный сплошной онлайн-опрос по комбинированному опроснику, разработанному ЦНИИОИЗ [18].

Навигационная грамотность в вопросах здоровья (НГЗ) заведующих ФАП оценивалась путем расчета индекса навигационной грамотности, формирование которого основано на результатах ответов отдельного блока вопросов [19] по формуле:

$$I_{\text{нгз}} = \frac{\text{Число ответов «легко» / «очень легко» блока вопросов}}{\text{Число достоверных ответов}}.$$

Итоговый результат индекса навигационной грамотности составлял от 0 (низкий уровень) до 100 баллов (высокий уровень). Согласно европейской методологии градации полученных результатов индекса [20], каждый индекс навигационной грамотности интерпретировался в зависимости от того, в какой предел значений он входил. Так, уровень НГЗ считался отличным, если был > 83,33 балла; достаточным – если входил в диапазон от 66,7 до 83,3 балла. Про-

блематичный уровень индекса НГЗ устанавливался в случае его значений от 50,0 до 66,6 балла. При значениях индекса НГЗ менее 50 баллов уровень считался недостаточным. Полученные результаты индексов навигационной грамотности сравнивались с общероссийскими данными, полученными в ходе опроса среди 2627 респондентов старше 18 лет, средний возраст которых составил 42 года [18]. Определение уровня статистической значимости различий между сравниваемыми группами проведено с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Все расчёты статистических показателей проводились в программе Statistica 10.0.

В настоящем исследовании в опросе приняли участие 58 заведующих ФАП Оренбургской области старше 18 лет, средний возраст респондентов составил $49,6 \pm 1,37$ г. Большинство опрошенных заведующих ФАП (75,9 %) проживали с официальным супругом/супругой в браке, имели детей старше 15 лет (63,9 %) (табл. 1). Большинство опрошенных относились к группе социально

Таблица 1

Социально-демографическая характеристика респондентов

Параметр	<i>n</i>	%
<i>Пол:</i>		
женский	58	100,0
мужской	0	0,0
<i>Семейное положение:</i>		
проживаю с официальным супругом/супругой в одном домохозяйстве	44	75,9
холост / живу один	4	17,2
холост не замужем / живу в гражданском браке в одном домохозяйстве	10	6,9
в официальном / гражданском браке, но живем раздельно	0	0,0
<i>Наличие детей:</i>		
нет детей	2	3,4
младше 15 лет	13	22,4
младше 15 и старше 15 лет	6	10,3
старше 15 лет	37	63,9
<i>Уровень образования:</i>		
среднее специальное	58	100,0

Таблица 2

Социальная активность респондентов

Вопрос	Социальные параметры	<i>n</i>	%
<i>Социальная активность</i>			
Сколько у Вас близких людей, на которых Вы можете рассчитывать, если у Вас возникли серьезные личные проблемы?	Социально пассивные	29	50,0
	Среднеактивные	11	18,9
	Социально активные	18	31,1
<i>Социальная защищенность</i>			
Насколько Вам легко получить помощь соседей, если она Вам понадобится?	Социально защищенные	49	84,5
	Социально незащищенные	9	15,5
<i>Социальная интеграция</i>			
Сколько внимания / интереса люди проявляют по поводу того, чем Вы занимаетесь (например, работа/увлечения)	Достаточно много	31	53,4
	Средне	13	22,4
	Мало	14	24,2
<i>Финансовое положение</i>			
Насколько Вам легко или сложно оплачивать счета в конце месяца?	Нетяжелое	38	65,5
	Тяжелое	20	34,5

Таблица 3

Интерпретация баллов уровня владения заведующими ФАП навигационной грамотностью в сфере здравоохранения

Параметр	Количество баллов			
	1	2	3	4
Интерпретация (уровень владения)	Очень сложно	Сложно	Легко	Очень легко

пассивных (50,0 %), были социально-защищенными (84,5 %), имели высокую социальную интеграцию (53,4 %), а также нетяжелое финансовое положение (65,5 %) (табл. 2).

На следующем этапе для детализации ведущих факторов формирования индекса навигационной грамотности дана оценка ответам респондентов по каждому вопросу блока. Данные по каждому вопросу и выбору ответов большинства респондентов были представлены в виде $Me [Q_{25}; Q_{75}]$. Для этого варианты ответов респондентов на каждый вопрос были интерпретированы в балльную оценку (табл. 3). Кроме того, по каждому вопросу рассчитывалась доля респондентов от всех, указавших ответ «Сложно» и/или «Очень сложно».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что среднее значение навигационной грамотности заведующих ФАП соответствовало достаточному уровню (75,8 балла), что в 1,6 раза выше в сравнении с общероссийскими данными (48,8 балла). При этом большинство респондентов имели отличный и достаточный уровень $I_{\text{нз}}$ (70,7 %). Тем не менее у 20,6 % респондентов отмечен недостаточный уровень $I_{\text{нз}}$ (табл. 4).

Учитывая возраст респондентов, установлено, что самый низкий $I_{\text{нз}}$ был у лиц в возрасте 55–64 лет (71,5 балла), а самый высокий – у лиц в возрасте 25–34 лет (90,2 балла). При этом во всех возрастных категориях $I_{\text{нз}}$ заведующих фельдшеров был

Таблица 4

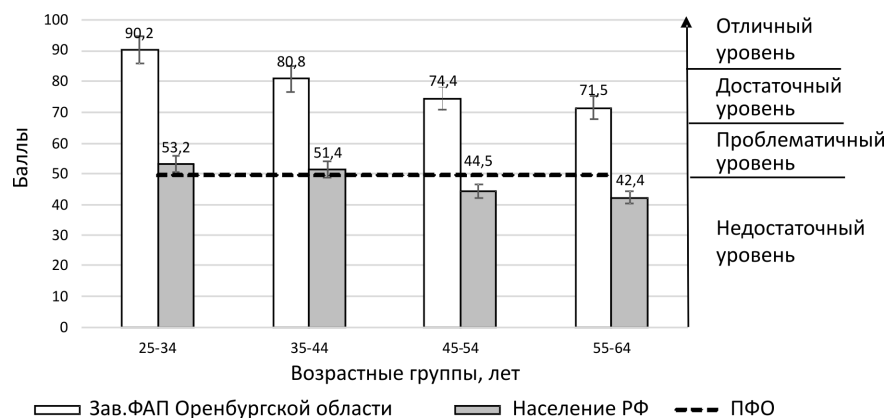
**Доля респондентов с различными уровнями навигационной грамотности
в вопросах здоровья, %**

Уровень $I_{нгз}$	Группа наблюдения	
	заведующие ФАП	общероссийские данные опроса населения
Отличный	55,2	26,8
Достаточный	15,5	10,8
Проблематичный	8,7	12,6
Недостаточный	20,6	49,6

в 1,5–1,7 раза выше в сравнении с общероссийскими данными и в 1,4–1,8 раза – в сравнении с данными опроса населения ПФО (рис. 1).

Согласно данным, представленным на рис. 2, видно, что на 9 вопросов из 12 большинство заведующих ФАП выбрали ответ «Легко», о чем свидетельствует рассчитанные медиана, Q_{25} и Q_{75} , значение которых составило «3». Тем не менее при расчете доли респондентов, ответивших на вопросы ответы «Сложно» и / или «Очень сложно», обращает на себя внимание, что до 48,3 % респондентов испытывали трудности, связанные с прогнозированием расходов на медицинские услуги во взаимосвязи с компенсациями их по полису ОМС. Каждый третий заведующий ФАП имел трудности в интерпретации изменений в оказании меди-

цинской помощи, связанной с изменениями в нормативно-правовом регулировании сферы здравоохранения. У 27,5 % респондентов вызывал трудности поиск информации о правовых вопросах регулирования взаимоотношений пациентов и поставщиков медицинских услуг. Для каждого пятого заведующего ФАП трудно провести предварительную оценку прогнозируемой удовлетворенности пациентов планируемой к оказанию медицинской услуги. До 22,4 % респондентов испытывали трудности в комплексном понимании функционирования системы здравоохранения. Каждый пятый заведующий ФАП также указал на трудности в поиске средств и должностных лиц в системе здравоохранения, позволяющих прояснить вопросы по деталям оказания медицинской помощи (18,9 и 17,2 %).



*Рис. 1. Индекс навигационной грамотности в вопросах здоровья с учетом
возраста и территории опроса респондентов*



Рис. 2. Показатели уровня владения навигационными навыками в системе здравоохранения заведующих ФАП

Об активно реализуемой государственной политике в сфере профилактики хронических неинфекционных заболеваний и факторов риска их развития и прогрессирования большинство заведующих ФАП осведомлены (рис. 3).

Вероятно, реализуемые мероприятия в рамках федерального проекта по борьбе с сахарным диабетом, направленные на подготовку медицинских кадров с 2023 г., определили максимально высокий удельный вес заведующих ФАП, осведомленных о мерах по борьбе с сахарным диабетом (91,4 %), по сравнению с другими мерами государствен-

ной политики. Обращает на себя внимание, что минимальное количество респондентов, осведомленных о реализуемых мерах государственной политики, выявлено в сфере повышения физической активности (63,7 %), тогда как известно, что именно этот фактор играет ведущую роль в профилактике развития хронических неинфекционных заболеваний, а также существенно определяет самочувствие пациента и течение уже имеющегося заболевания. Несмотря на то что большинство заведующих ФАП осведомлены о мерах государственной политики в различных направлениях, тревожным остается

тот факт, что от 27,6 до 36,3 % респондентов имели недостаточный уровень осведомленности по реализуемым мерам на территории Российской Федерации в сфере борьбы с вредными привычками, гиподинамией, избыточной массой тела, а также в сфере популяризации здорового питания.

Известно, что большая часть информации о реализуемых мерах государственной политики, а также данные о реализуемых федеральных проектах достаточно подробно изложены на официальных сайтах Министерства здравоохранения, а также на специализированных порталах. В цифровой среде проводится систематическая актуализация информации разработчиками проектов и реформ. В связи с этим важным является осведомленность медицинских работников о них. Наряду с официальными источниками в цифровой среде существует множество платформ, транслирующих информацию, не отражающую современные достижения науки, а также государственную политику в области здравоохранения. Также становится актуальным наличие критично-

сти у медицинских работников в оценке анализируемой информации в цифровой среде. Показано, что до 96,6 % заведующих ФАП искали информацию на медицинские темы и о здоровье. Причем при необходимости поиска информации по вопросам здоровья 60,1 % заведующих ФАП использовали цифровые ресурсы: Интернет, социальные сети, и каждый третий (33,4 %) советовался с коллегами (рис. 4).

Показано, что для заведующих ФАП легко и очень легко найти, понять, оценить и применить информацию по медицинским вопросам в сфере здоровья, о чем свидетельствуют полученные данные ответов респондентов (рис. 5). В то же время обращает на себя внимание удельный вес заведующих ФАП, которые отмечали трудности в поиске, понимании, оценке и применении информации по некоторым медицинским вопросам в сфере здоровья. Так, каждый третий респондент испытывал трудности в поиске информации об изменениях в сфере законодательства, регулирующего вопросы здравоохранения (32,7 %).

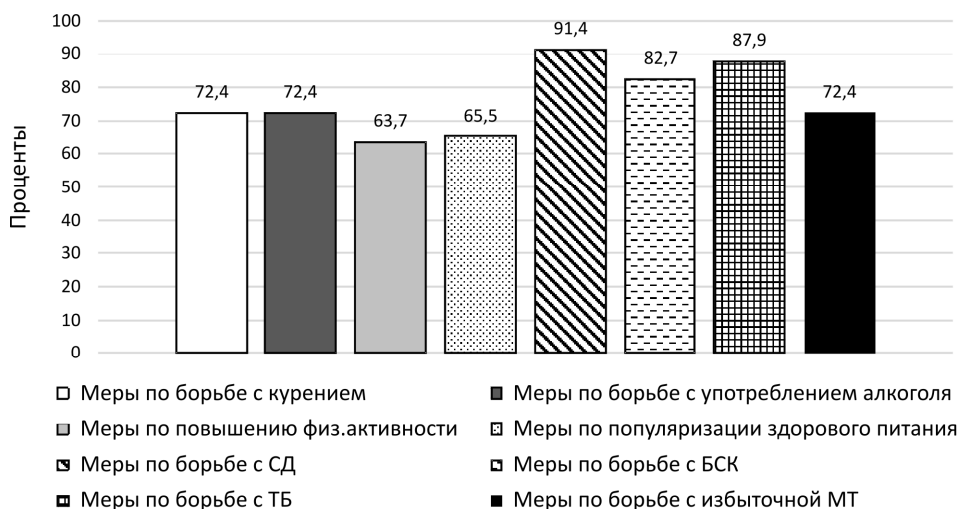


Рис. 3. Осведомленность респондентов о реализуемых мерах государственной политики в сфере общественного здоровья

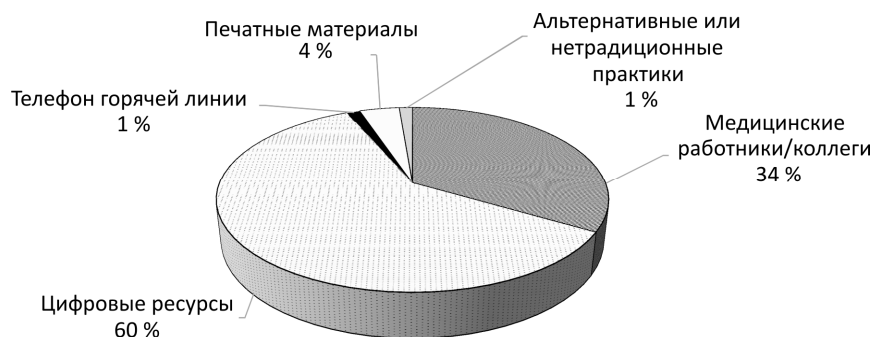


Рис. 4. Структура ответов респондентов об используемых источниках поиска информации на медицинские темы и по вопросам здоровья

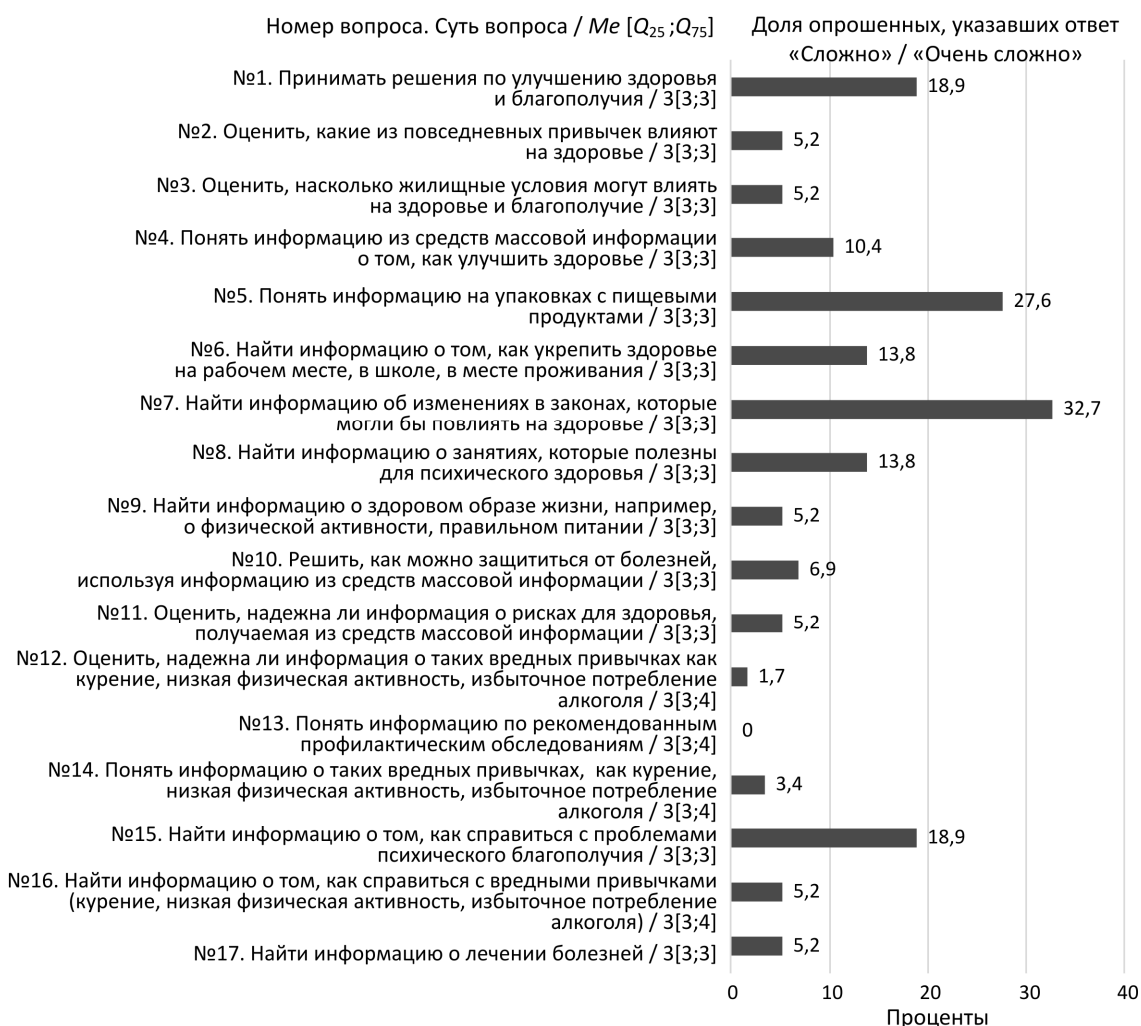


Рис. 5. Показатели уровня владения навигационными навыками в системе здравоохранения заведующих ФАП

Испытывали трудности в поиске информации по вопросам регуляции психического благополучия и укрепления здоровья на месте своей профессиональной деятельности или обучения соответственно от 13,8 до 18,9 % респондентов. Для каждого третьего заведующего ФАП было сложно или очень сложно понять информацию, размещенную на упаковке пищевых продуктов (27,6 %), что требует включения в программы повышения квалификации гигиенических тем по оценке качества и безопасности продуктов питания. Также требуется обратить внимание на тот факт, что каждому пятому респонденту сложно и / или очень сложно принять решение по реализации мероприятий, направленных на здоровье и благополучие, что свидетельствует о недостаточном уровне сформированности профессиональных навыков в этом направлении.

Выводы

1. Современная многоуровневая и многокомпонентная система здравоохранения сопряжена с необходимостью повышения навигационной грамотности медицинских работников. Совершенствование организации и оказания ПМСП сельскому населению возможно путем повышения уровня навигационной грамотности медицинских работников ФАП как одной из опорной структуры оказания ПМСП населению, проживающему на сельских территориях.

2. Уровень навигационной грамотности у заведующих ФАП Оренбургской области в 65,7 % случаях был отличным и достаточным, что выше в 1,8 раза в сравнении с общероссийскими данными. Уровень навигационной грамотности был максимальным среди заведующих ФАП в возрасте 25–34 лет (90,2 %) и минимальным – в возрасте 55–64 лет (71,5 %).

3. У заведующих ФАП установлены трудности в реализации навигационных навыков в сфере медицинского страхования

(48,3 %), правовых аспектов оказания медицинской помощи, защиты прав пациентов (27,5–48,3 %), реформирования здравоохранения (36,2 %).

4. Большинство заведующих ФАП осведомлены о проводимых государственных мерах в сфере общественного здоровья (63,7–91,4 %). При этом у каждого третьего выявлен недостаточный уровень осведомленности по реализации государственных мер по борьбе с вредными привычками, гиподинамией, избыточной массой тела, нерациональным питанием на фоне высокого уровня осведомленности по борьбе с сахарным диабетом, туберкулезом, болезнями системы кровообращения.

5. Установленный факт приверженности поиску информации с помощью цифровых ресурсов (60,0 %) и трудности поиска с помощью этого способа информации по ряду профилактических вопросов, таких как: изменения в законодательстве, регламентирующей работу системы здравоохранения (32,7 %), интерпретация качества и безопасности продуктов питания согласно их товарной маркировке (27,6 %), решение проблем, связанных с психическим здоровьем и благополучием (18,9 %), диктует необходимость совершенствования навигационной грамотности заведующих ФАП в цифровой среде.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Hofmarcher M.M., Rusticelli E., Oxley H. Improved Health System Performance through better Care Coordination. OECD Health Work. Pap. 2007; 30: DOI: 10.1787/246446201766

2. Institute of Medicine Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century. National Academy Press; Washington, DC, USA 2001: DOI: 10.17226/10027

3. Plsek E.P., Greenhalgh T. Complexity science: The challenge of complexity in health

care. *BMJ* 2001; 323: 625–628. DOI: 10.1136/bmj.323.7313.625.

4. Wahlster P., Varabyova Ya., Schreyögg J., Bataille M., Wambach A., Jacobs K., Schnee M., Greß S., Breyer F. Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen. Bedarfsgerechte Steuerung der Gesundheitsversorgung. Gutachten. SVR; Berlin, Germany 2018; 98: 619–637. DOI: 10.1007/s10273-018-2343-2

5. Шевский В.И., Шейман И.М., Шибкин С.В. Новые модели первичной медико-санитарной помощи: зарубежный опыт и российские перспективы. Социальные аспекты здоровья населения 2022; 2 (68): 2 / *Shevskiy V.I., Sheiman I.M., Shishkin S.V.* New models of primary health care: foreign experience and Russian perspectives. *Social'nye aspekty zdorov'ja naselenija* 2022; 2 (68): 2 (in Russian).

6. Задворная О.Л. Проблемы и направления развития первичной медико-санитарной помощи. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2021; 3: 653–672. DOI: 10.24412/2312-2935-2021-3-653-672 / *Zadvornaya O.L.* Problems and directions of development of primary health care. *Sovremennye problemy zdavoobraneniya i medicinskoj statistiki* 2021; 3: 653–672 (in Russian). DOI: 10.24412/2312-2935-2021-3-653-672

7. Попов А.В., Штундер О.Ю. Совершенствование первичного звена здравоохранения. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2011; 4: 120–122 / *Popov A.V., Shtunder O.Y.* Improvement of primary health care. *Vestnik Rossijskogo universiteta družby narodov. Serija: Medicina* 2011; 4: 120–122 (in Russian).

8. Архипова С.В., Двойников С.И. Стратегии новых моделей медицинских организаций в системе первичной медико-санитарной помощи. Менеджер здравоохранения 2024; 1: 4–10. DOI: 10.21045/1811-0185-2024-1-4-10 /

Arkhipova S.V., Dvoynikov S.I. Strategies of new models of medical organizations in the primary health care system. *Menedzher zdavoobraneniya* 2024; 1: 4–10 (in Russian). DOI: 10.21045/1811-0185-2024-1-4-10

9. Гаджиев Р.С., Агаларова Л.С., Рагимов Г.Г. Совершенствование организации труда и качества медицинской помощи на фельдшерско-акушерских пунктах. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины 2022; 30 (5): 859–864. DOI: <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2022-30-5-859-864> / *Gadzhiev R.S., Agalarova L.S., Ragimov G.G.* Improving the organization of labor and the quality of medical care at paramedic and obstetric stations. *Problemy social'noj gigieny, zdavoobraneniya i istorii mediciny* 2022; 30 (5): 859–864 (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2022-30-5-859-864>

10. Линденбратен А.Л. Методические подходы к оценке качества медицинской помощи. Здравоохранение 2015; 1: 27–29 / *Lindenbraten A.L.* Methodological approaches to assessing the quality of medical care. *Zdavoobranenie* 2015; 1: 27–29 (in Russian).

11. Стрючков В.В., Сапрыкина А.Г. Повышение доступности медицинской помощи сельским жителям. Здравоохранение 2008; 6: 47–50 / *Stryuchkov V.V., Saprykina A.G.* Increasing the availability of medical care to rural residents. *Zdavoobranenie* 2008; 6: 47–50 (in Russian).

12. McKenney K.M., Martinez N.G., Yee L.M. Patient navigation across the spectrum of women's health care in the United States. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018; 218: 280–286. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.08.009.

13. Carter N., Valaitis R.K., Lam A., Feather J., Nicholl J., Clegborn L. Navigation delivery models and roles of navigators in primary care: A scoping literature review. *BMC Health Serv. Res.* 2018; 18: 96. DOI: 10.1186/s12913-018-2889-0.

14. Schaeffer D., Gille S., Hurrelmann K. Implementation of the National Action Plan Health Literacy in Germany-Lessons Learned. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17 (12): 4403. DOI: 10.3390/ijerph17124403

15. Griese L., Berens E.M., Nowak P., Pelikan J.M., Schaeffer D. Challenges in Navigating the Health Care System: Development of an Instrument Measuring Navigation Health Literacy. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17 (16): 5731. DOI: 10.3390/ijerph17165731

16. Perkins D. People-centred and integrated health services. *Australian Journal of Rural Health* 2015; 23: DOI: 10.1111/ajr.12209

17. Institute of Medicine (US) Roundtable on Health Literacy. Measures of Health Literacy: Workshop Summary. Washington (DC): National Academies Press (US) 2009; 6.

18. Шелегова Д.А., Лопатина М.В., Чигрина В.П., Самофалов Д.А., Медведев В.А., Тюфиллин Д.С., Концевая А.Н., Деев И.А., Драпкина О.М., Кобякова О.С. Оценка грамотности населения в вопросах здоровья, включая навигационную грамотность. М. 2023. DOI: 10.21045/978-5-94116-106-5-2023 / *Shelegova D.A., Lopatina M.V., Chigrina V.P., Samofalov D.A., Medvedev V.A., Tyufin D.S., Kontseva A.N., Deev I.A., Drapkina O.M., Kobyakova O.S.* Assessment of public literacy in health issues, including navigation literacy. Moscow 2023 (in Russian). DOI: 10.21045/978-5-94116-106-5-2023

19. Sofaer S. Navigating Poorly Charted Territory: Patient Dilemmas in Health Care «Nonsystems». *Med Care Res. Rev.* 2009; 66: 75–93. DOI: 10.1177/1077558708327945.

20. Глезер М.Г., Полярная Н.Г., Фомина Т.А., Власов Я.В., Бабкова Н.В. Оценка качества и доступности медицинской помощи пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Результаты социологического исследования. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2023; 4 (22): 43–56 / *Glezer M.G., Polyarnaya N.G., Fomina T.A., Vlasov Ya. V., Bobkova N.V.* Assessment of the quality and accessibility of medical care for patients with cardiovascular diseases. The results of a sociological study. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika* 2023; 4 (22): 43–56 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Бегун Д.Н., Булычев В.В., Булычева Е.В. – концепция и дизайн исследования.

Булычева Е.В. – сбор данных.

Булычев В.В. – анализ и интерпретация результатов.

Борщук Е.Л. – литературный обзор.

Булычева Е.В., Бегун Д.Н. – подготовка рукописи.

Борщук Е.Л. – редактирование рукописи.

Все авторы ознакомились с результатами работы и одобрили окончательный вариант рукописи.

Поступила: 18.07.2024

Одобрена: 03.08.2024

Принята к публикации: 16.09.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Навигационная грамотность медицинских работников первичного звена здравоохранения (на примере заведующих фельдшерско-акушерскими пунктами Оренбургской области) / Д.Н. Бегун, В.В. Булычев, Е.В. Булычева, Е.Л. Борщук // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 5. – С. 103–114. DOI: 10.17816/pmj415103-114

Please cite this article in English as: Begun D.N., Bulychev V.V., E.V.Bulycheva, Borshchuk E.L. Navigation literacy of primary health care personnel (using the example of the heads of medical and obstetric centers in Orenburg region). *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 5, pp. 103-114. DOI: 10.17816/pmj415103-114

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Научная статья

УДК 616.314.2-089.28: 616.716.4

DOI: 10.17816/pmj415115-123

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕЧЕНИЯ ДИСФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНЫХ СУСТАВОВ, ОБУСЛОВЛЕННОГО ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ОККЛЮЗИЕЙ

А.М. Шаров*, О.В. Орешака, А.В. Ганисик, Е.А. Дементьева

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул, Российская Федерация

A CLINICAL CASE OF TREATMENT OF TEMPOROMANDIBULAR JOINTS DISEASE CAUSED BY OCCLUSIVE DISORDERS

A.M. Sharov*, O.V. Oreshaka, A.V. Ganisik, E.A. Dementyeva

Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

Существует проблема повышения эффективности функциональной реабилитации пациентов с заболеваниями височно-нижнечелюстного сустава путём применения комплексного подхода к коррекции окклюзии.

В представленном клиническом случае описан способ лечения, направленный на устранение нарушений окклюзионных взаимоотношений зубных рядов (патент № 2797641 от 07.06.2023), способствующий нормализации функционирования височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС). На первом этапе лечения

© Шаров А.М., Орешака О.В., Ганисик А.В., Дементьева Е.А., 2024

тел. +7 962 791 64 46

e-mail: vbfks97@mail.ru

[Шаров А.М. (*контактное лицо) – врач стоматолог-ортопед, ORCID: 0000-0002-9367-2337, SPIN-код: 4017-0538, AuthorID: 1227098; Орешака О.В. – доктор медицинских наук, профессор кафедры ортопедической стоматологии, ORCID: 0000-0001-7006-7268, SPIN-код: 1542-0059, AuthorID: 400873; Ганисик А.В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры ортопедической стоматологии, ORCID: 0000-0002-3126-1516, SPIN-код: 2239-4593, AuthorID: 834600; Дементьева Е.А. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры ортопедической стоматологии, ORCID: 0000-0003-2052-076X, SPIN-код: 6158-0083, AuthorID: 837703].

© Sharov A.M., Oreshaka O.V., Ganisik A.V., Dementyeva E.A., 2024

tel. +7 962 791 64 46

e-mail: vbfks97@mail.ru

[Sharov A.M. – Orthopedic Dentist, ORCID: 0000-0002-9367-2337, SPIN-код: 4017-0538, AuthorID: 1227098; Oreshaka O.V. – DSc (Medicine), Professor of the Department of Orthopedic Dentistry, ORCID: 0000-0001-7006-7268, SPIN-код: 1542-0059, AuthorID: 400873; Ganisik A.V. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Orthopedic Dentistry, ORCID: 0000-0002-3126-1516, SPIN-код: 2239-4593, AuthorID: 834600; Dementyeva E.A. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Orthopedic Dentistry, ORCID: 0000-0003-2052-076X, SPIN-код: 6158-0083, AuthorID: 837703].

использовали репозиционную окклюзионную шину, наложенную на все зубы нижней челюсти, коррекцию которой проводили на протяжении шести месяцев. Критериями для окончания данного этапа служило отсутствие жалоб пациента, а при объективном обследовании – плавные движения нижней челюсти без девиаций и щелчков, а также формирование симметричных графиков движения мыщелков ВНЧС при аксиографическом исследовании, наличие оптимального расположения мыщелков ВНЧС на сагиттальных проекциях МСКТ и положительных изменений показателей биоэлектрической активности жевательных мышц в сторону более высоких и симметричных значений с обеих сторон.

Последующее лечение проводилось врачом-ортодонтом несъемной техникой посредством брекет-системы. Ношение окклюзионной шины продолжалось до этапа расположения брекет-системы на зубах нижней челюсти, в этот период она была замещена композитными накладками в проекции первых моляров верхней челюсти. Динамическое наблюдение за пациентом в течение полугода после окончания лечения свидетельствовало о ремиссии заболевания ВНЧС.

Таким образом, нормализация окклюзионных взаимоотношений зубных рядов посредством сплнт-терапии с последующим применением брекет-системы при интактных зубных рядах и малых их дефектах является малоинвазивным и эффективным способом лечения заболеваний ВНЧС.

Ключевые слова. Аксиография, электромиография, брекет-система, височно-нижнечелюстной сустав.

A method of treatment, described in this clinical case, is aimed at eliminating disorders of occlusal relationships of the dentition, (Patent No. 2797641 dated 06/07/2023) contributing to the normalization of TMJ functioning.

At the first stage of treatment, a repositioning occlusal splint was used, applied to all teeth of the lower jaw, which was being corrected for six months. This stage was considered completed on the basis of the following criteria: absence of the patient's complaints and smooth movements of the mandible without deviations and clicks on objective examination, as well as formation of symmetrical graphs of the TMJ condyles movement on axiographic examination, an optimal location of the TMJ condyles on sagittal projections of MSCT and positive changes in the bioelectric activity of the masticatory muscles, towards higher and more symmetrical values on both sides.

Further treatment was carried out by an orthodontist with a non-removable technique, using a brace system. Wearing of the occlusal splint continued until the braces system was put on the teeth of the lower jaw. It was then replaced by composite linings in the projection of the first molars of the upper jaw.

Dynamic monitoring of the patient for half a year after the end of the treatment indicated remission of TMJ disease.

Normalization of occlusal relationships of dentitions in intact dentitions and small defects through splint therapy followed by the use of a brace system is a minimally invasive and effective method of treatment TMJ diseases.

Keywords. Axiography, electroneuromyography, brace system, temporomandibular joint.

ВВЕДЕНИЕ

По данным отечественных и зарубежных исследований заболевания височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) являются достаточно распространенным патологическим состоянием у пациентов [1–3]. В свою очередь Всемирная организация здравоохранения отмечает, что дисфункциональные состояния ВНЧС входят в триаду наиболее часто возникающих заболеваний у пациентов стоматологического профиля [4–6].

Нарушение соматического гомеостаза, нейромышечные дисфункции, окклюзионные нарушения находятся в непосредственной взаимосвязи с состоянием ВНЧС [7–9]. Современные методы диагностики позволяют определить как структурный компонент нарушения, так и функциональный, однако, имея полиэтиологичный характер, заболевания ВНЧС нередко требуют междисциплинарного подхода при лечении [10–13].

Согласно современным данным отечественных и зарубежных авторов отмечается тен-

денция к увеличению лиц молодого возраста с патологией ВНЧС, в том числе имеющих интактные зубные ряды [14–16]. Как правило, это обусловлено наличием ортодонтической патологии либо ранее проведённым нерациональным ортодонтическим лечением [17; 18].

Проблема лечения пациентов с патологией ВНЧС при интактных зубных рядах и небольших их дефектах требует более детального изучения и внедрения новых подходов к реабилитации данной категории пациентов.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент М., 26 лет, обратился в апреле 2021 г., предъявляя следующие жалобы: постоянные безболезненные щелчки в околоушно-жевательной области справа при открывании рта.

Анамнез жизни не отягощён. Наличие иных соматических заболеваний отрицает.

Развитие настоящего заболевания: в феврале 2021 г. впервые возникли сильные, ограничивающие открывание рта щелчки в правом ВНЧС, сопровождающиеся болью. После семидневного приема НПВС боль постепенно прошла.

Пальпация ВНЧС и жевательных мышц безболезненна. При открывании рта опреде-

ляется девиация нижней челюсти со щелчком вначале открывания рта в области правого и левого ВНЧС, асинхронное движение мышечков. Срединная линия смещена вправо на 5 мм.

В полости рта: слизистая без видимых патологических изменений, передние зубы верхней челюсти перекрывают одноименные зубы нижней челюсти на 1/2 высоты, вестибулярное смещение 1.3, 2.2, скученное расположение передних зубов обеих челюстей.

Смыкание зубных рядов в положении центральной окклюзии резко затруднено со смещением дистально и вправо в конце закрывания рта.

Определяется отсутствие 4.6, наличие рецидивирующего кариеса 2.6; искусственные металлокерамические коронки удовлетворительного качества 1.5, 2.7 (рис. 1).

По данным электронейромиографии у пациента в исходном состоянии выявлены значительные различия показателей биопотенциалов жевательных мышц, за счёт преобладания сокращения мышц слева (табл. 1).

Результаты аксиографии, проведённой на диагностическом этапе, свидетельствовали о дисфункциональном состоянии ВНЧС, что характеризовалось пересечением треков при вертикальных движениях нижней челюсти (рис. 2).

	П	П	К	П									П/С	К	
8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
	П	О												П	

Рис. 1. Зубная формула по Виола пациента М.

Таблица 1

Результаты электронейромиографии жевательных мышц до лечения

Локализация мышцы	Средняя амплитуда, мкВ	
	правая (dex)	левая (sin)
Положение центральной окклюзии		
Жевательные	485	750
Височные	358	690
Мышцы дна полости рта	135	288

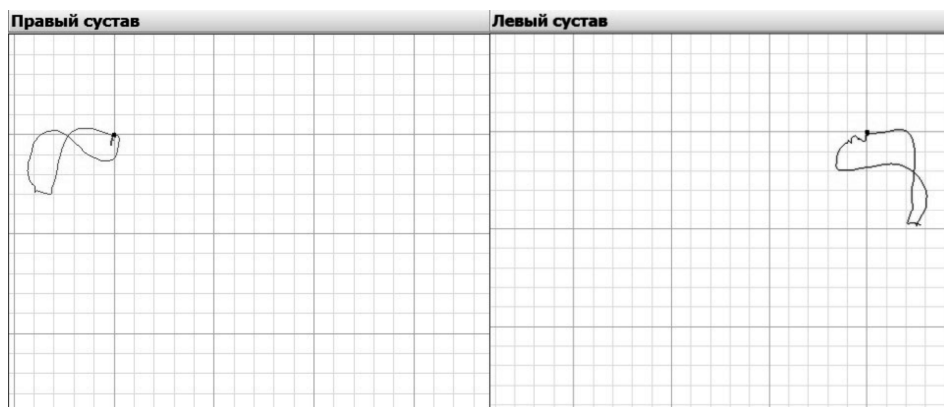


Рис. 2. Аксиография движений мышечков ВНЧС при вертикальных движениях нижней челюсти до лечения



Рис. 3. Репозиционная окклюзионная шина расположена на зубах нижней челюсти

Руководствуясь результатами основных и дополнительных методов исследования, был установлен диагноз: K07.61 – синдром «щёлкающей челюсти», вынужденная дистально-боковая окклюзия, миодисфункциональный синдром, K07.31 – смещение 1.3, 2.2, K07.30 – скученность передних зубов, K08.1 – частичное отсутствие зубов на нижней челюсти, III класс по Кеннеди, K02.1–2.6 кариес дентина рецидивирующий, I класс по Блэку.

Лечение: первоначальным этапом стало проведение санации полости рта, согласно зубной формуле, далее выполнено изготовление окклюзионной репозиционной шины (рис. 3), для этого получен аналоговый от-

тиск с нижней челюсти, по которому была изготовлена гипсовая модель, необходимая для этапа определения наиболее оптимального положения нижней челюсти по отношению к верхней посредством воскового шаблона, по которому способом горячей полимеризации из бесцветной пластмассы была изготовлена окклюзионная шина («Белакрил-Э ГО», «Владмива», Россия) (см. рис. 3).

В последующем выполнялась периодическая коррекция окклюзионной поверхности шины на протяжении шести месяцев. Для подтверждения эффективности этапа окклюзионной коррекции были повторно проведены диагностические мероприятия, которые характеризовались отсутствием жалоб пациента, а при объективном обследовании плавным движением нижней челюсти без девиаций и щелчков.

Графическое изображение движений нижней челюсти, регистрируемое с помощью аксиографии, свидетельствовало о положительном изменении траекторий движения мышечков ВНЧС, которые характеризовались как симметричные, гармонично вогнутые треки (рис. 4).

На МСКТ визуализировалось оптимальное и симметричное расположение мышечков в обоих ВНЧС (рис. 5).

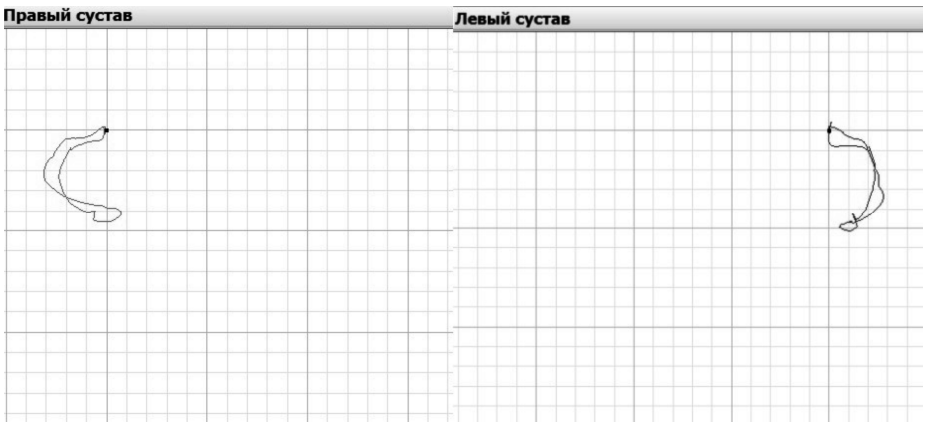


Рис. 4. Аксиография ВНЧС при вертикальных движениях нижней челюсти с окклюзионной шиной

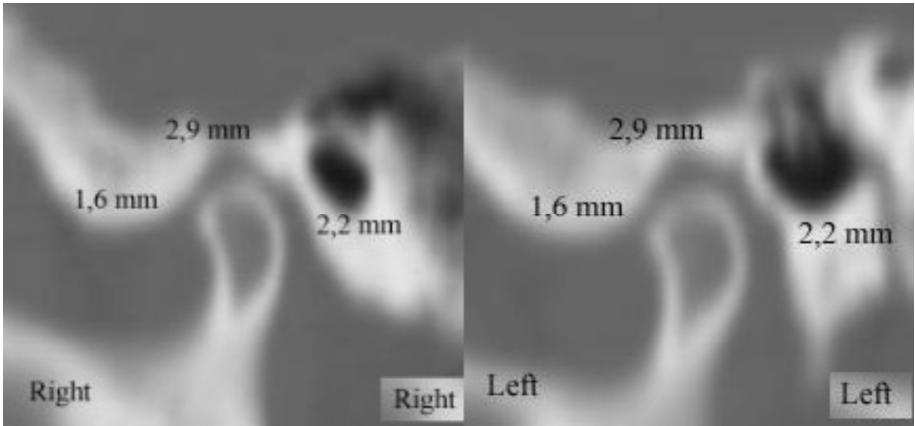


Рис. 5. МСКТ ВНЧС (в положении: закрытый рот) в сагиттальной проекции с окклюзионной шиной

Таблица 2

Результаты электронейромиографии жевательных мышц с окклюзионной шиной

Локализация мышцы	Средняя амплитуда, мкВ	
	правая (dex)	левая (sin)
Положение центральной окклюзии		
Жевательные	785	780
Височные	688	695
Мышцы дна полости рта	300	305

Значения биопотенциалов жевательных мышц к концу шиновой терапии по данным электронейромиографии имели минимальные различия, что говорило о практически симметричном их сокращении на левой и правой половинах лица (табл. 2).

Результаты выполненных исследований позволили перейти к ортодонтическому лечению, которое заключалось в последовательном наложении брекет-системы сначала на зубы верхней челюсти, ношение окклюзионной шины продолжалось на этом этапе (рис. 6).



Рис. 6. Брекет-система на зубах верхней челюсти



Рис. 7. Этап наложения брекет-системы на зубы нижней челюсти



Рис. 8. Фотокомпозиционные накладки на окклюзионных поверхностях первых моляров верхней челюсти

Через три месяца выполнена фиксация брекет-системы на нижний зубной ряд (рис. 7) и фиксация фотокомпозитивных



Рис. 9. Смыкание зубных рядов после завершения лечения

накладок, которые в данном клиническом случае располагали в области зубов 1.6, 2.6, ношение спланта на этом этапе было завершено (рис. 8).

Завершение ортодонтического лечения сопровождалось снятием брекет-системы с установкой ретейнеров на оральную поверхность передних зубов верхней и нижней челюстей, а также протезированием искусственной коронкой на имплантате в области отсутствующего 4.6 (рис. 9).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном клиническом случае описан способ коррекции нарушений окклюзионных взаимоотношений зубных рядов и, как следствие, нормализация функционирования ВНЧС.

На этапе клинического осмотра определены асинхронное движение мышечков ВНЧС, щелчки, девиация нижней челюсти во время открывания и закрывания рта, наличие ортодонтической патологии отдельных групп зубов.

Графики, полученные при выполнении аксиографии, характеризовались формированием несимметричных треков, а результаты измерения биопотенциалов жевательной мускулатуры при электронейромиографическом исследовании свидетельствовали об асимметричности напряжения жевательных мышц левой и правой половин лица.

На лечебно-диагностическом этапе была использована репозиционная окклюзионная шина на нижний зубной ряд. В течение шести месяцев во время периодических осмотров окклюзионная шина подвергалась коррекции до достижения терапевтического положения нижней челюсти. Критериями эффективности выполнения этого этапа стали отсутствие жалоб, симптоматики со стороны в области ВНЧС и жевательных мышц во время пальпации, а также данные дополнительных методов диагностики – формирование симметричных графиков движения мышечков ВНЧС при аксиографическом исследовании, наличие оптимального расположения мышечков ВНЧС на сагиттальных проекциях МСКТ и изменений показателей биоэлектрической активности жевательных мышц в сторону более высоких и симметричных значений с обеих сторон.

Последующее лечение проводилось врачом-ортодонтом несъемной техникой посредством брекет-системы. Ношение окклюзионной шины продолжалось до этапа расположения брекет-системы на зубах нижней челюсти, в этот период она была замещена композитными накладками в проекции первых моляров верхней челюсти.

Выводы

Нормализация окклюзионных взаимоотношений зубных рядов посредством сплент-терапии с последующим применением брекет-системы при интактных зубных рядах и малых их дефектах является малоинвазивным и эффективным способом лечения заболеваний ВНЧС.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Вологина М.В., Дорожкина Е.Г., Михальченко Д.В. Признаки краниомандибу-

лярной дисфункции у пациентов, нуждающихся в стоматологическом лечении. Вестник ВолГМУ 2018; 1 (65) / *Vologda M.V., Dorozhkina E.G., Mikhailchenko D.V.* Signs of craniomandibular dysfunction in patients in need of dental treatment. *Bulletin of VolGМУ* 2018; 1 (65) (in Russian).

2. Иорданишвили А.К., Сериков А.А. О необходимости стандартизации подходов к лечению и реабилитации пациентов с патологией височно-нижнечелюстного сустава в учреждениях разной формы собственности. Медицинский вестник Северного Кавказа 2018; 1.1: 59–62 / *Iordanishvili A.K., Serikov A.A.* On the need to standardize approaches to the treatment and rehabilitation of patients with pathology of the temporomandibular joint in institutions of various forms of ownership. *Medical Bulletin of the North Caucasus* 2018; 1.1: 59–62 (in Russian).

3. Мартюшева М.В., Асташина Н.Б., Щеколова Н.Б., Савченко Д.В., Арутюнов А.С. Клинико-статистический анализ взаимосвязи постуральных и психоневрологических нарушений у пациентов с дисфункциональными состояниями височно-нижнечелюстного сустава. Проблемы стоматологии 2022; 18 (4): 122–128. DOI 10.18481/2077-7566-2022-18-4-122-128. EDN YDQMPH / *Martysheva M.V., Astashina N.B., Shchekolova N.B., Savchenko D.V., Arutyunov A.S.* Clinical and statistical analysis of the relationship between postural and neuropsychiatric disorders in patients with dysfunctional conditions of the temporomandibular joint. *Problems of dentistry* 2022; 18 (4): 122–128 (in Russian). DOI: 10.18481/2077-7566-2022-18-4-122-128. EDN YDQMPH.

4. Якуз А.В. Клинико-социальное обоснование организации специализированной артрологической помощи пациентам с заболеваниями и патологическими состояниями височно-нижнечелюстного сустава на Кузбассе. Международный научно-исследовательский

журнал 2020; 11–2 (101): 39–43 / Yatsuk A.V. Clinical and social justification of the organization of specialized andrological care for patients with diseases and pathological conditions of the temporomandibular joint in Kuzbass. *International Scientific Research Journal* 2020; 11–2 (101): 39–43 (in Russian).

5. Булычева Е.А., Булычева Д.С. Рентгеноанатомические особенности при заболеваниях височно-нижнечелюстного сустава. *Клиническая стоматология* 2023; 26 (2): 66–74. DOI: 10.37988/1811-153X_2023_2_66. EDN VOLRY / Bulycheva E.A., Bulycheva D.S. X-ray anatomical features in diseases of the temporomandibular joint. *Clinical dentistry* 2023; 26 (2): 66–74 (in Russian). DOI: 10.37988/1811-153X_2023_2_66. EDN VOLRY.

6. Вологина М.В., Дорожкина Е.Г., Михальченко Д.В. Признаки краниомандибулярной дисфункции у пациентов, нуждающихся в стоматологическом лечении. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета 2018; 1 (65): 17–22. DOI: 10.19163/1994-9480-2018-1(65)-17-22. EDN YUMLJE / Vologda M.V., Dorozhkina E.G., Mikhalchenko D.V. Signs of craniomandibular dysfunction in patients in need of dental treatment. *Bulletin of the Volgograd State Medical University* 2018; 1 (65): 17–22 (in Russian). DOI: 10.19163/1994-9480-2018-1(65)-17-22. EDN YUMLJE.

7. Шаров А.М., Орешака О.В., Гуревич Ю.Ю., Дементьева Е.А. Особенности выбора дополнительных методов исследования при планировании лечения пациентов с заболеваниями височно-нижнечелюстных суставов. *Институт стоматологии* 2023; 1 (98): 48–50. EDN PJGAIS / Sharov A.M., Oreshaka O.V., Gurevich Yu. Yu., Dementieva E.A. Features of the choice of additional research methods in the planning of treatment of patients with diseases of the temporomandibular joints. *Institute of Dentistry* 2023; 1 (98): 48–50 (in Russian). EDN PJGAIS.

8. Ragonesi M. Temporomandibular disorders: Clinical profile in relation to psychological adaptation to stress. *Confinia Cephalalgica* 2019; 29 (1): 18–24. EDN GUDRNB.

9. Яременко А.И., Королев В.О., Ковалев М.И. Современный алгоритм диагностики и лечения заболеваний ВНЧС. *Институт стоматологии* 2017; 3 (76): 38–41. EDN XCLCIT / Yaremenko A.I., Korolev V.O., Kovalev M.I. A modern algorithm for the diagnosis and treatment of TMJ diseases. *Institute of Dentistry* 2017; 3 (76): 38–41 (in Russian). EDN XCLCIT.

10. Jerele C., Avenik J., Šurlan Popović K. MRI characteristics of the asymptomatic temporomandibular joint in patients with unilateral temporomandibular joint disorder. *Oral Radiology* 2021; 37 (3): 469–475. DOI: 10.1007/s11282-020-00483-6. EDN AZRPQU.

11. Ozboban R., Rozbko M.M., Ozboghan Z.R., Kbopta R.M. Modern methods of patients treatment with dentition defects combined with functional disorders of the temporomandibular joint. *Wiadomosci Lekarskie* 2020; 73 (10): 2241–2245. EDN NHOOIO.

12. Shao B., Teng H., Dong Sh., Liu Zh. Finite element contact stress analysis of the temporomandibular joints of patients with temporomandibular disorders under mastication. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 2022; 213: 106526. DOI: 10.1016/j.cmpb.2021.106526. EDN QPCSEY.

13. Лопушанская Т.А., Петросян Л.Б., Муса Х.М. Практическое использование поверхностной электромиографии в клинике ортопедической стоматологии. *Институт стоматологии* 2019; 1 (82): 48–49. EDN LYEPFX / Lopushanskaya T.A., Petrosyan L.B., Musa H.M. Practical use of surface electromyography in the clinic of orthopedic dentistry. *Institute of Dentistry* 2019; 1 (82): 48–49 (in Russian). EDN LYEPFX.

14. Постников М.А., Нестеров А.М., Трунин Д.А., Садыков М.И., Габдрафиков Р.Р.,

Сагиров М.Р. Возможности диагностики и комплексного лечения пациентов с дисфункциями височно-нижнечелюстного сустава. Клиническая стоматология 2020; 1 (93): 60–63 / Postnikov M.A., Nesterov A.M., Trunin D.A., Sadykov M.I., Gabdratifikov R.R., Sagirov M.R. Possibilities of diagnosis and complex treatment of patients with temporomandibular joint dysfunction. *Clinical dentistry* 2020; 1 (93): 60–63 (in Russian).

15. Хабадзе З.С., Балашова М.Е. Краниомандибулярная дисфункция – нозологическая единица или собирательное понятие? *Sciences of Europe* 2018; 25–1 (25): 21–23. EDN YVNAPM / Khabadze Z.S., Balashova M.E. Craniomandibular dysfunction – a nosological unit or a collective concept? *Sciences of Europe* 2018; 25–1 (25): 21–23 (in Russian). EDN YVNAPM.

16. Буланов В.И., Петрикас И.В., Файзулова Э.Б., Петрикас Е.О. Объективная оценка окклюзионных взаимоотношений в процессе подготовки пациента с дисфункцией ВНЧС к ортодонтическому лечению. *Sciences of Europe* 2017; 21–1 (21): 22–24. EDN ZXNOXV / Bulanov V.I., Petrikas I.V., Fayzulayeva E.B., Petrikas E.O. Objective assessment of occlusive relationships in the process of preparing a patient with TMJ dysfunction for orthodontic treatment. *The sciences of Europe* 2017; 21–1 (21): 22–24 (in Russian). ED. ZXNOXV.

17. Barbosa C., Gavinha S., Soares T., Manso M. Coincidence and Awareness of the Relationship Between Temporomandibular Disorders and Jaw Injury, Orthodontic Treatment, and Third Molar Removal in University Students. *Journal of Oral & Facial Pain and Headache* 2016; 30 (3): 221–227. DOI: 10.11607/ofph.1587

18. Bhardwaj A., Gupta S., Narula J. Mischievous mandibular third molars camouflaging temporomandibular joint disorders. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2022; 48 (3): 155–158. DOI: 10.5125/jkaoms.2022.48.3.155. PMID: 35770356; PMCID: PMC9247450.

Благодарности. За проведение ортодонтического этапа лечения благодарим врача-ортодонта Добрыгину Юлию Вячеславовну, г. Барнаул, за выполнение электронейромиографического исследования благодарим врача функциональной диагностики, доктора медицинских наук Смирнову Юлию Викторовну, г. Барнаул.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 05.08.2024

Одобрена: 08.08.2024

Принята к публикации: 16.09.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Клинический случай лечения дисфункционального состояния височно-нижнечелюстных суставов, обусловленного патологической окклюзией / А.М. Шаров, О.В. Орешака, А.В. Ганисик, Е.А. Дементьева // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 5. – С. 115–123. DOI: 10.17816/pmj415115-123

Please cite this article in English as: Sharov A.M., Oreshaka O.V., Ganisik A.V., Dementyeva E.A. A Clinical case of treatment of temporomandibular joints disease caused by occlusive disorders. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 5, pp. 115–123. DOI: 10.17816/pmj415115-123

Научная статья

УДК 616.-006.441

DOI: 10.17816/pmj415124-128

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛИМФОЦИТОМЫ КОЖИ У МОЛОДОЙ ЖЕНЩИНЫ

М.Ю. Коберник*, В.Д. Елькин, З.А. Красильникова, Е.В. Плотникова

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

A CLINICAL CASE OF SKIN LYMPHOCYTOMA IN A YOUNG WOMAN

M.Yu. Kobernik*, V.D. Elkin, Z.A. Krasilnikova, E.V. Plotnikova

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

Представлен клинический случай лимфоцитомы кожи. К дерматовенерологу обратилась женщина, 25 лет, у которой на правом крыле носа, на месте предшествующей липомы, удаленной методом радиоволновой хирургии, после серии процедур фотоомоложения и развития герпетической инфекции возникло быстро прогрессирующее безболезненное образование. Клиническая картина характеризовалась солитарной бляшкой дискообразной формы размером 2 см, синюшно-красно-буроватого цвета, тестовой консистенции, значительно выступающей над поверхностью кожи, с четкими границами и гладкой, блестящей поверхностью. Проведена сложная дифференциальная диагностика, окончательный диагноз подтвердили результатами гистологического исследования, при котором выявили характерные для лимфоцитомы изменения. В лечении применялись аминоксинолиновые препараты и топические глюкокортикостероиды, которые привели к быстрой положительной динамике с полным регрессом кожного патологического процесса.

Таким образом, в данном случае определена лимфоцитома кожи, возникшая после нескольких последовательных триггерных факторов: образования липомы и ее удаления, процедур фотоомоложения, герпетической инфекции. Это достаточно редкое заболевание, не имеющее патогномичной клинической картины, поэтому его сложно дифференцировать и диагностировать. Решающее значение для диагностики имеют результаты патоморфологического исследования. При коррект-

© Коберник М.Ю., Елькин В.Д., Красильникова З.А., Плотникова Е.В., 2024

тел. +7 902 830 20 92

e-mail: margo110875@yandex.ru

[Коберник М.Ю. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии, ORCID: 0000-0002-3549-0076; Елькин В.Д. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии, ORCID: 0000-0003-4727-9531; Красильникова З.А. – студентка VI курса лечебного факультета; Плотникова Е.В. – ассистент кафедры дерматовенерологии].

© Kobernik M.Yu., Elkin V.D., Krasilnikova Z.A., Plotnikova E.V., 2024

tel. +7 902 830 20 92

e-mail: margo110875@yandex.ru

[Kobernik M.Yu. (*contact person) – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Dermatovenerology, ORCID: 0000-0002-3549-0076; Elkin V.D. – DSc (Medicine), Professor, Head of Professor of the Department of Dermatovenerology, ORCID: 0000-0003-4727-9531; Krasilnikova Z.A. – 6th-year Student of the Medical Faculty; Plotnikova E.V. – Assistant of the Department of Dermatovenerology].

ных лечебных мероприятиях может быстро наступить положительный эффект с полным регрессом кожных изменений.

Ключевые слова. Лимфоцитома кожи, триггерное воздействие, солитарная бляшка, патоморфологическое исследование.

A 25-year-old woman came to consult a dermatovenerologist. The woman complained of a rapidly progressing painless lump on the right wing of her nose which developed after photo-rejuvenation treatment and the development of herpetic infection in the place of a previous lipoma removed by radio wave surgery. The clinical picture was characterized by a solitary disc-shaped plaque, 2 cm in size, bluish-reddish-brownish in color, of a doughy consistency, significantly protruding above the skin surface, with clear borders and a smooth, shiny surface. There was a complex differential diagnostics, the final diagnosis was confirmed by the results of a histological examination, which revealed changes characteristic of lymphocytoma. The patient was treated with aminoquinoline preparations and topical glucocorticosteroids and rapid positive dynamics with complete regression of the skin pathological process was observed.

A clinical case of skin lymphocytoma that occurred after several successive trigger factors such as lipoma formation and removal, photo rejuvenation procedures, and herpes infection is presented in the article. This is a fairly rare disease that does not have a pathognomonic clinical picture, so it is difficult to differentiate and diagnose it. The results of a pathomorphological examination are essential for the diagnosis. A positive effect with a complete regression of skin changes can quickly occur if treated correctly.

Keywords. Skin lymphocytoma, trigger effect, solitary plaque, pathomorphological examination.

ВВЕДЕНИЕ

Лимфоцитома (доброкачественная лимфоплазия кожи, лимфаденоз доброкачественный Бефферштедта, саркоид Шпиглера – Фендта, лимфоидная гиперплазия кожи) – редкий дерматоз, обусловленный доброкачественной реактивной гиперплазией лимфоидной ткани кожи [1]. Заболевание впервые было описано Е. Spiegler в 1894 г. и Н. Fendt в 1900 г., однако термин «лимфоцитома» был предложен только в 1921 г. Kaufmann – Wolf [2]. Наблюдается преимущественно у молодых женщин. Этиология до конца не выяснена. Провоцирующими факторами являются травма, укусы насекомых, инфекционные заболевания кожи, ультрафиолетовое излучение, наружные препараты с раздражающим действием [3].

Выделяют несколько клинических форм заболевания. Локализованная форма характеризуется развитием солитарной бляшки или узла полусферической формы величиной 2 см, резко выступающего над уровнем кожи, тестоватой или плотноэластической консистенции, розового-синюшно-буроватого цве-

та, с гладкой блестящей поверхностью, без субъективных ощущений. При диаскопии наблюдается желтоватая окраска [4]. При поверхностно-инфильтративной форме определяются несколько возвышающиеся над кожей дискообразные инфильтраты розовато-синюшного цвета [5]. Диссеминированная форма отличается появлением множественных асимметрично расположенных буровато-коричневых узелков величиной с горошину. Может наблюдаться сочетание нескольких клинических форм [6].

Патологический процесс поражает кожу лица, ушных раковин, шеи, половых органов, паховых и подмышечных областей. Общее состояние не страдает. В анализах крови отмечается лимфоцитоз. Заболевание имеет хроническое рецидивирующее волнообразное течение длительностью до трех лет, иногда со спонтанным регрессом [7].

Лимфоцитому довольно сложно диагностировать, поскольку она имеет клиническое сходство с рядом дерматозов: В-клеточной лимфомой кожи, лимфосаркомой, лимфангиомой, лейкемидами, гиперэозино-

фильным синдромом, саркоидозом, дискоидной красной волчанкой, эозинофильной гранулемой лица, болезнью Кимуры, кератоакантомой, базально-клеточным раком кожи, туберкулезной волчанкой [8].

Решающее значение в диагностике принадлежит патоморфологическому исследованию, при котором обнаруживают интрадермальный лимфоцитарный инфильтрат с примесью других иммунокомпетентных клеток, отделенный от неизмененного эпидермиса полоской коллагена. Иногда наблюдаются фолликулоподобные структуры с зародышевыми центрами и макрофагальной реакцией [9]. В цитоплазме макрофагов обнаруживают фагоцитированный материал – «полихромные тельца». Отмечаются увеличение количества сосудов с гиперплазированным эндотелием и пролиферация стромальных элементов с развитием фиброза.

В лечении используют нестероидные противовоспалительные средства, аминохинолиновые препараты, внутриочаговое введение и наружное применение глюкокортикостероидов. При инфекционных предикторах заболевания в терапию добавляют антибактериальные или противовирусные препараты [10].

Приводим описание клинического случая лимфоцитомы кожи. Пациентка С., 1998 г.р., обратилась с жалобами на появление образования на правом крыле носа, не сопровождающегося субъективными ощущениями и изменением общего состояния.

Anamnesis morbi: в 2020 г. на этом же месте наблюдалась липома, которая была удалена методом радиоволновой хирургии с образованием нормотрофического рубца. С октября 2023 г. по январь 2024 г. была проведена серия процедур фотоомоложения лица. В феврале 2024 г. в области рубца возник простой герпес, после которого правое крыло носа покраснело и начало менять свою форму. Патологический процесс быстро прогрессировал. Неоднократно обраща-

лась к дерматовенерологам, диагноза поставлено не было, высказывалось предположение о злокачественной природе данного заболевания и было рекомендовано полностью удалить кожные изменения с их последующим гистологическим исследованием.

Anamnesis vitae и объективное состояние – без особенностей. В общем анализе крови зафиксирован незначительный лимфоцитоз (лимфоциты – $4,22 \cdot 10^9/\text{л}$; в лейкоцитарной формуле составляют 56 %). В иммунограмме также отмечен лимфоцитоз – $4,26 \cdot 10^9/\text{л}$, с повышением уровня В-лимфоцитов – $0,98 \cdot 10^9/\text{л}$; 24 %.

Status localis: кожный патологический процесс ограниченный, локализуется на правом крыле носа, представлен солитарной бляшкой дискообразной формы размером 2 см, значительно выступающей над поверхностью кожи, с четкими границами, синюшно-красно-буроватого цвета, тестоватой консистенции, с гладкой, блестящей поверхностью (рис. 1). При диаскопии определяется желтоватая окраска элемента.



Рис. 1. Клиническая картина лимфоцитомы кожи у 25-летней женщины



Рис. 2. Регресс патологического процесса после проведенной терапии

Патоморфологическое исследование биоптата кожи: эпидермис не изменен. В дерме вокруг придатков кожи и сосудов определяется лимфоцитарный инфильтрат с включениями эозинофилов, плазматических клеток, гистиоцитов, отграниченный от эпидермиса узкой полоской коллагена.

На основании приведенных данных был установлен диагноз: лимфоцитома кожи, проведено лечение: гидроксихлорохин по 200 мг 2 раза в день в течение двух недель и наружно клобетазол крем 0,05 % один раз в день в течение месяца, после которого отмечен полный регресс кожного патологического процесса (рис. 2).

Настоящее заболевание возникло у молодой женщины в возрасте 25 лет после ряда локальных воздействий на кожу: формирование липомы и ее удаление, процедуры фотоомоложения, герпетическая инфекция. Дерматоз отличался быстро прогрессирующим течением и характеризовался наличием на правом крыле носа солитарной дискообраз-

ной бляшки размером 2 см, синюшно-красно-буроватого цвета, резко выступающей над поверхностью неизменной кожи. Проводилась сложная дифференциальная диагностика. Окончательный диагноз был установлен по результатам патоморфологического исследования, при котором были обнаружены изменения, характерные для лимфоцитомы. Проводимое лечение привело к быстрому и полному регрессу кожных изменений.

ВЫВОДЫ

1. Хирургические и косметологические манипуляции могут быть триггерами в возникновении лимфоцитомы кожи.

2. Лимфоцитому кожи сложно клинически дифференцировать с рядом других дерматозов, поэтому диагноз устанавливают по результатам патоморфологического исследования.

3. Это определяет правильный выбор лечебных мероприятий, от которых зависит здоровье пациента.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Romero-Pérez D., Blanes Martínez M., Encabo-Durán B. Cutaneous pseudolymphomas. Actas. Dermosifiliogr 2016; 107 (8): 640–651. DOI: 10.1016/j.ad.2016.05.003.
2. Gilliam A.C., Wood G.S. Cutaneous lymphoid hyperplasias. Semin. Cutan. Med. Surg. 2000; 19 (2): 133–141. DOI: 10.1016/s1085-5629(00)80011-5.
3. Oliveira E.V., Badiale G.B., Moraes M.M. Lymphocytoma cutis – case report. An. Bras. Dermatol. 2013; 88 (6 Suppl 1): 128–131. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20132320.
4. Van Vloten W.A., Willemze R. The many faces of lymphocytoma cutis. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2003; 17 (1): 3–6. DOI: 10.1046/j.1468-3083.2003.00482.x.

5. Engin B., Songür A., Kutlubay Z., Serdaroglu S. Lymphocytic infiltrations of face. *Clin. Dermatol.* 2014; 32 (1): 101–108. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2013.05.031

6. Mitteldorf C., Kempf W. Cutaneous pseudolymphoma – a review on the spectrum and a proposal for a new classification. *J. Cutan. Pathol.* 2020; 47 (1): 76–97. DOI: 10.1111/cup.13532

7. Милихина Е.Н., Чермных Т.В., Кошкин С.В., Максимов О.Д. Клинический случай опухоли из бластных плазмцитоподобных дендритных клеток. *Вестник дерматологии и венерологии* 2018; 94 (6): 52–59. DOI: 10.25208/0042-4609-2018-94-6-52-59 / Milihina E.N., Chermnykh T.V., Kosbkin S.V., Maksimov O.D. A clinical case of a tumor from blast plasmocytoid dendritic cells. *Bulletin of dermatology and venereology* 2018; 94 (6): 52–59. DOI: 10.25208/0042-4609-2018-94-6-52-59

8. Khalil S., Dontbi D., Gru A.A. Cutaneous reactive B-cell lymphoid proliferations. *J. Cutan. Pathol.* 2022; 49 (10): 898–916. DOI: 10.1111/cup.14264

9. Villalobos-Ayala R.A., Espinoza-Gurrola A.A., Guevara-Gutiérrez E., Solís-Ledesma G., Ramos-Suárez M., Rodríguez-Castellanos M.A., Tlacuilo-Parra A. Lymphocytoma cutis (cuta-

neous B-cell pseudolymphoma): study of 102 cases with emphasis on the histological characteristics and immunohistochemistry of the miliarial type. *Int. J. Dermatol.* 2022; 61 (3): 316–323. DOI: 10.1111/ijd.15909

10. Miguel D., Peckrubn M., Elsner P. Treatment of cutaneous pseudolymphoma: a systematic review. *Acta. Derm. Venereol.* 2018; 98 (3): 310–317. DOI: 10.2340/00015555-2841

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Вклад авторов:

Коберник М.Ю. – внесла вклад в концепцию и дизайн исследования; подготовила первый вариант статьи.

Елькин В.Д. – редактировал и окончательно утвердил присланную в редакцию рукопись.

Красильникова З.А., Плотникова Е.В. – участвовали в сборе информации по клиническому случаю и обработке литературных данных.

Поступила: 15.07.2024

Одобрена: 01.08.2024

Принята к публикации: 16.09.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Клинический случай лимфоцитомы кожи у молодой женщины / М.Ю. Коберник, В.Д. Елькин, З.А. Красильникова, Е.В. Плотникова // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 5. – С. 124–128. DOI: 10.17816/pmj415124-128

Please cite this article in English as: Kobernik M.Yu., Elkin V.D., Krasilnikova Z.A., Plotnikova E.V. A Clinical case of skin lymphocytoma in a young woman. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 5, pp. 124–128. DOI: 10.17816/pmj415124-128

Научная статья

УДК 616-006.03

DOI: 10.17816/pmj415129-137

РЕТРО- И ПРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ПОЛИОССАЛЬНОЙ ФОРМОЙ ОСТЕОКЛАСТОМЫ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

С.И. Рапекта*, Н.Б. Асташина, О.С. Турсукова, В.Е. Кибанова

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

RETRO AND PROSPECTIVE ANALYSIS OF COMPLEX TREATMENT OF A PATIENT WITH A POLYOSTOTIC FORM OF OSTEOCLASTOMA OF THE MAXILLOFACIAL REGION: CLINICAL OBSERVATION

S.I. Rapekta*, N.B. Astashina, O.S. Tursukova, V.E. Kibanova

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

В отечественной и зарубежной литературе недостаточно сведений о течении полиоссальной формы остеокластомы и методах лечения пациентов при ее выявлении. В связи с этим разбор данного клинического случая может представлять интерес для челюстно-лицевых хирургов, онкологов и для стоматологов разного профиля, которые могут выявить как дебют, так и рецидив заболевания. Особенностью течения полиоссальной формы остеокластомы является повторное появление новообразования после удаления с локализацией очагов в различных участках верхней и нижней челюсти.

© Рапекта С.И., Асташина Н.Б., Турсукова О.С., Кибанова В.Е., 2024

тел. +7 912 888 11 66

e-mail: Rapsvi@mail.ru

[Рапекта С.И. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, ORCID: 0009-0005-9643-8473; Асташина Н.Б. – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой ортопедической стоматологии, ORCID: 0000-0003-1135-7833; Турсукова О.С. – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по контролю качества и безопасности медицинской деятельности Клинической стоматологической больницы, врач челюстно-лицевой хирург отделения челюстно-лицевой хирургии, ORCID: 0009-0001-2069-7197; Кибанова В.Е. – врач-ординатор кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, ORCID: 0009-0009-1113-522X].

© Rapekta S.I., Astashina N.B., Tursukova O.S., Kibanova V.E., 2024

tel. +7 912 888 11 66

e-mail: Rapsvi@mail.ru

[Rapekta S.I. (*contact person) – PhD (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Dental Surgery and Maxillofacial Surgery, ORCID: 0009-0005-9643-8473; Astashina N.B. – DSc (Medicine), Head of the Department of Orthopedic Dentistry, ORCID: 0000-0003-1135-7833; Tursukova O.S. – PhD (Medicine), Deputy Chief Physician for Quality Control and Safe Medical Activity of Dental Clinical Hospital of E.A. Vagner Perm State Medical University, Maxillofacial Surgeon, ORCID: 0009-0001-2069-7197; Kibanova V.E. – Resident of the Department of Dental Surgery and Maxillofacial Surgery, ORCID: 0009-0009-1113-522X].

Представлено описание клинического случая и тактика ведения пациентки с полиостальной формой остеокластомы челюстей в период с 2006 по 2024 г. Заболевание у пациентки впервые диагностировано в 2006 г., когда было выявлено новообразование в области нижней челюсти справа. Лечение заключалось в удалении опухоли путем резекции нижней челюсти, замещении дефекта челюстным имплантатом из углерод-углеродного материала «Углекон-М» и последующего протезирования. В 2011 г. было обнаружено новообразование во фронтальном отделе верхней челюсти слева и диагностирован рецидив заболевания в виде нового очага опухоли в области подбородочного отдела нижней челюсти справа. Проведено оперативное лечение – удаление новообразования в области фронтального отдела верхней челюсти слева с замещением дефекта резекционным протезом и на нижней челюсти – удаление опухоли с резекцией подбородочного отдела в пределах здоровых тканей и замещением дефекта имплантатом из углерод-углеродного материала «Углекон-М».

В 2023 г. пациентка была вызвана в стоматологическую больницу Клинического многопрофильного медицинского центра Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России (далее – КСБ ПГМУ) для проведения диспансерного наблюдения и оценки результатов проведенного лечения.

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости диспансерного наблюдения пациентов после оперативного вмешательства по поводу остеобластокластомы, а также об эффективности использования челюстных имплантатов из углерод-углеродного композиционного материала «Углекон-М».

Ключевые слова. Полиостальная форма остеобластокластомы, остеобластокластома челюстных костей, рецидив, углеродный имплантат, комплексное лечение.

In global literature there is not sufficient information on the course of the polyostotic form of osteoclastoma and methods of its treatment. For this reason, the analysis of this clinical case may be interesting for oncologists, maxillofacial surgeons and dentists of various specialties, who can reveal both the onset and recurrence of the disease. A characteristic feature of the course of this disease is the relapse of neoplasms with localization of foci in various parts of the upper and lower jaw.

A clinical case of polyostotic form of jaw osteoclastoma and patient's management tactics from 2006 to 2024 are described in the article. The disease was first diagnosed in 2006, when a neoplasm was revealed in the right part of the lower jaw. The neoplasm was removed by resection and mandibular defect was replaced by a carbon implant with further prosthesis.

In 2011 a new neoplasm was detected on the left side in the frontal part of the upper jaw. At the same time a relapse of the disease was diagnosed with a new tumor focus in the lower jaw on the right. Surgical treatment was performed. Firstly, the neoplasm in the frontal area of the upper jaw was removed with replacement of the defect with a resection prosthesis. And secondly, a removal of the tumor on the lower jaw with resection of the chin within healthy tissues and replacement of the defect with an implant made of carbon-carbon material "Uglecon M" were performed.

In 2023 the patient was invited to the dental hospital of the Clinical Multidisciplinary Medical Center of E.A. Vagner Perm State Medical University for dispensary observation and evaluation of the results of the treatment.

The obtained results indicate the need for medical follow-up of patients after surgery for osteoblastoclastoma. The effectiveness of jaw implants made of carbon-carbon composite material "Uglecon M" was proved as well.

Keywords. Polyostotic form of osteoblastoclastoma, osteoblastoclastoma of the jaw bones, relapse, carbon implant, complex treatment.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время доброкачественные опухоли и опухолеподобные поражения костей составляют 40–50 % всех случаев костных неоплазий. Однако эти показатели

могут быть снижены в связи со сложностями дифференциальной диагностики и возможным длительным бессимптомным течением заболевания [1–7]. Одним из примеров таких опухолей является остеобластокластома (остеокластома), локализу-

щаяся в различных отделах скелета, часто в челюстных костях, особенно в области тела нижней челюсти. Распространенность этого заболевания у женщин репродуктивного возраста (от 18 до 35 лет) в два раза выше, чем у мужчин.

Выделяют ячеистую, кистозную и литическую формы остеобластокластомы, отличающиеся по темпам роста и характеру лизиса костной ткани. Резекция пораженных участков кости с одномоментным реконструктивным восстановлением целостности челюсти является оптимальным и наиболее рациональным хирургическим методом лечения данной патологии¹ [1; 2]. Злокачественные варианты остеобластокластомы встречаются реже и классифицируются по происхождению и степени литической деструктивной активности [8–10].

В литературе, как отечественной, так и зарубежной, подробно освещены аспекты хирургической техники и тактики ведения пациентов с остеобластокластомой челюстных костей [3]. Однако информации о лечении полиоссальной формы заболевания крайне мало. В связи с этим разбор представленного клинического случая является актуальным.

Цель исследования – анализ клинического случая комплексного лечения пациентки с полиоссальной формой остеокластомы челюстных костей.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка М., 19 лет, обратилась в клинику стоматологическую больницу ПГМУ в 2006 г. с жалобами на наличие новообразова-

ния в области нижней челюсти справа (рис. 1, а, б), подвижность нижних зубов и парестезии в области нижней губы справа.

Диагноз остеокластомы нижней челюсти справа (код по МКБ – D 16.5) был верифицирован путем проведения инцизионной биопсии с последующим патогистологическим исследованием.

Индивидуальный план комплексного лечения был разработан междисциплинарной командой в составе челюстно-лицевого хирурга, стоматолога-ортопеда и врача-анестезиолога, и состоял из следующих этапов: планирование зоны резекции; проведение антропометрического исследования с целью подбора имплантата; предварительной ортопедической подготовки к оперативному вмешательству; планирования анестезиологического пособия; оперативного лечения; отсроченного протезирования; реабилитации.

На этапе выбора вариантов оперативного лечения рассматривалось проведение аутопластики, замещение послеоперационного дефекта реконструктивной пластинкой или ортотопическим имплантатом, выполненным из углерод-углеродного материала «Углекон-М». Учитывая свойства имплантационных систем, изготовленных из материала «Углекон-М», в частности высокую биологическую инертность, стабильность размеров в отделенные сроки, соответствие структуры и физико-механических характеристик показателям нативной кости, возможность восстановления формы лица, отсутствие необходимости проведения дополнительных хирургических вмешательств, выбор был остановлен на данном имплантационном материале.

На первом этапе проведена предварительная ортопедическая подготовка, которая заключалась в изготовлении и фиксации несъемной ортопедической конструкции для удержания отломков нижней челюсти. Далее

¹ *Рапекта С.И.* Пластика дефектов нижней челюсти углеродными имплантатами «Углекон-М»: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь 2008 / *Rapekta S.I.* Plastic surgery of mandible defects with carbon implants "Uglekon-M": author's abstract. diss. candidate of medical sciences. Perm 2008 (in Russian).



Рис. 1. Внешний вид пациентки до проведения комплексного лечения:
а – анфас, б – профиль (2006 г.)

приступали к следующему этапу – непосредственно оперативному лечению. Под эндотрахеальным наркозом было проведено удаление опухоли с частичной резекцией нижней челюсти и одномоментным замещением послеоперационного дефекта ортотопическим углеродным имплантатом «Углекон-М» (рис. 2), ушиванием раны с установкой дренажей. Поскольку имплантат был индивидуально смоделирован в соответствии с формой и размерами предполагаемого дефекта,

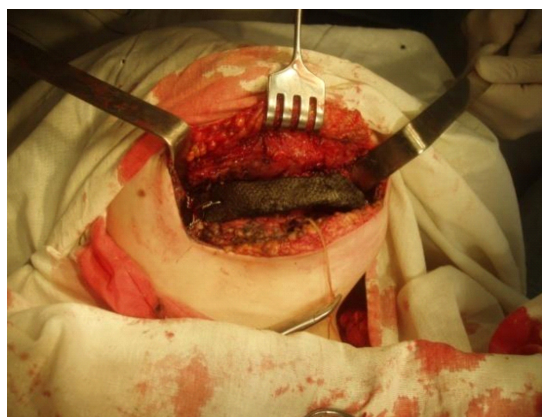


Рис. 2. Установка ортотопического имплантата из материала «Углекон-М»

был обеспечен хороший эстетический и функциональный результат.

По результатам патогистологического исследования подтвержден диагноз: остеобластокластома нижней челюсти.

На контрольной ортопантограмме – в области дефекта нижней челюсти справа фиксирован имплантат, фиксация удовлетворительная. Видны тени лигатурных швов металлической плотности в области ветви нижней челюсти справа и подбородочного отдела нижней челюсти (рис. 3).

В удовлетворительном состоянии пациентка выписана на 10-е сутки после операции.

Через шесть месяцев после оперативного вмешательства пациентке был изготовлен и фиксирован на нижнюю челюсть съемный зубочелюстной протез с металлическим базисом и кламмерной фиксацией. Пациентка жалоб не предъявляла и на осмотры в рамках диспансерного наблюдения не являлась ввиду проживания в отдалённом районе Пермского края.

В 2011 г. во время беременности пациентка заметила появление новообразования и его рост в области фронтального отдела

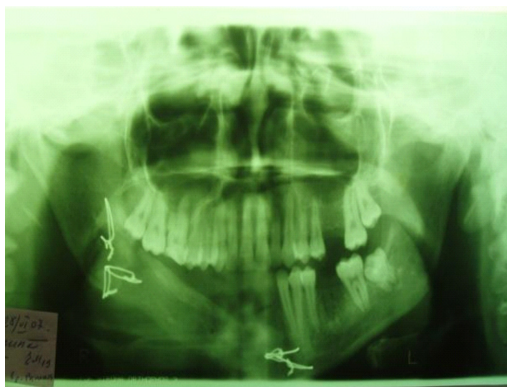


Рис. 3. Ортопантомограмма, состояние через шесть месяцев после оперативного вмешательства (удаление остеокластомы нижней челюсти в области тела справа с одномоментным замещением дефекта ортотопическим углеродным имплантатом «Углекон-М»)

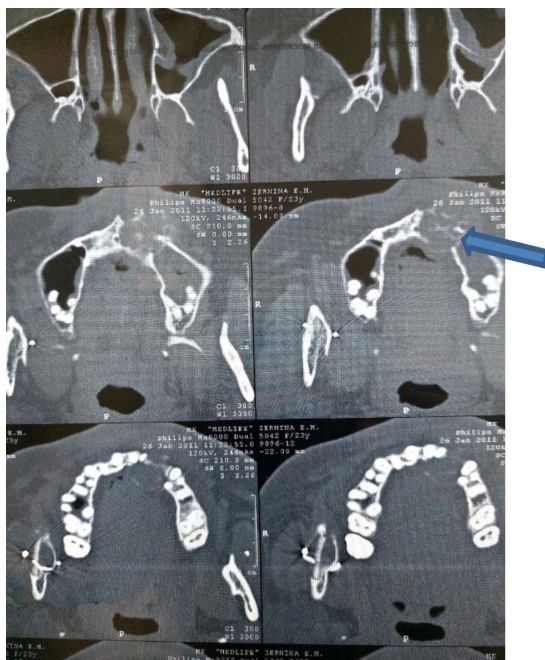


Рис. 4. КЛКТ: опухоль в области верхней челюсти, 2011 г.

верхней челюсти слева. В послеродовом периоде обратилась в КСБ ПГМУ.

Проведено КТ-исследование верхней челюсти. В области фронтального отдела

верхней челюсти слева обнаружено новообразование неоднородной структуры, ячеистой формы в проекции зубов 1.3–1.1, с муфтообразным утолщением альвеолярной части (рис. 4).

После получения результатов инцизионной биопсии установлен диагноз остеокластомы фронтального отдела верхней челюсти (код по МКБ 10 – D16.4). По определенным границам частичной резекции верхней челюсти изготовлен резекционный зубочелюстной протез на верхнюю челюсть. Проведено оперативное лечение – удаление новообразования в области фронтального отдела верхней челюсти слева с частичной резекцией верхней челюсти, с закрытием операционной раны лоскутом со слизистой оболочки щеки и одномоментным замещением дефекта резекционным протезом. В послеоперационном периоде осуществлен курс противовоспалительной терапии. В результате дообследования при проведении контрольной КЛКТ выявлен очаг новообразования во фронтальном отделе нижней челюсти справа с язычной стороны. Проведена инцизионная биопсия. Установленный диагноз: D16.5 – остеокластома нижней челюсти справа, рецидив (рис. 5), подтвержден результатами патогистологического исследования.

Пациентка М. повторно госпитализирована для планового оперативного лечения.

Ввиду наличия у пациентки полиостальной формы остеокластомы челюстных костей, аутотрансплантация была противопоказана. После проведения антропометрического исследования и подбора ортотопического углеродного имплантата проведено удаление новообразования с частичной резекцией подбородочного отдела нижней челюсти и заменой углеродного ортотопического имплантата нижней челюсти «Углекон-М» на новый.

В ходе оперативного вмешательства выявлена полноценная остеointеграция и

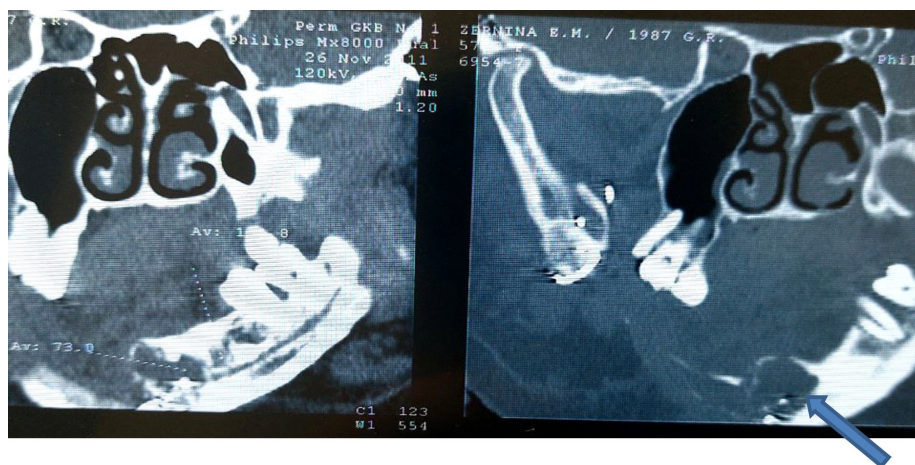


Рис. 5. КЛКТ: остеокластома нижней челюсти справа, рецидив, 2011 г.

формирование костно-имплантационного блока с прорастанием костной ткани в структуры имплантата из углерод-углеродного композиционного материала (рис. 6).



Рис. 6. Остеокластома нижней челюсти справа, рецидив (интраоперационно), 2011 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В декабре 2023 г. пациентка была вызвана в КСБ ПГМУ для проведения диспансерного наблюдения. При осмотре – конфигурация лица и форма нижней челюсти удовлетворительные, рубец в поднижнечелюстной области розовый, гладкий, ровный. Движения височно-нижнечелюстных суставов синхронные, плавные, безболезненные.

Открытие рта свободное, до 4,0 см. В полости рта: коронка зуба 3.7 разрушена полностью, корни его пигментированы. С язычной стороны в проекции 3.7 зуба обнаружено выбухание наружной кортикальной пластинки округлой формы диаметром до 1,5 см, при пальпации безболезненное. Перкуссия 3.7 зуба умеренно болезненная. Слизистая оболочка над новообразованием в цвете не изменена, в области имплантата бледно-розовый рубец. Средняя линия расположена центрально, дефекты зубных рядов замещены съемными зубочелюстными протезами на верхнюю и нижнюю челюсть. При пальпации нижней челюсти подвижности в зоне костно-имплантационного соединения не определяется. Пациентка достигнутым результатом лечения удовлетворена (рис. 7).

При сборе анамнеза жизни пациентки выяснено, что в 2016 г. была вторая беременность, завершившаяся родами. Летом 2023 г. пациентка заметила изменение формы альвеолярной части в области зуба 3.7, за медицинской помощью не обращалась. Проведено КЛКТ – обнаружен очаг разрежения костной ткани, неоднородный по плотности в проекции 3.7 зуба, до 1,5 см (рис. 8). Выбухание кортикальной пластинки с язычной

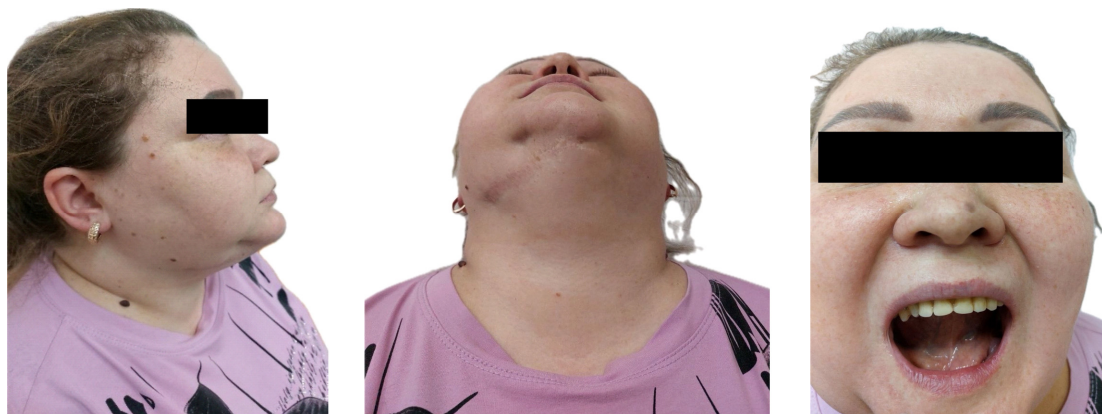


Рис. 7. Состояние при осмотре (вид сбоку, снизу, прямо), 2023 г.

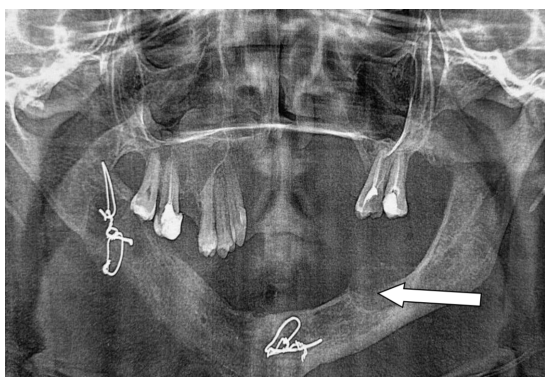


Рис. 8. ОПТГ: новообразование в области нижней челюсти слева, 2023 г.

стороны. Признаков рецидивов новообразования в области верхней челюсти и в зоне фиксации имплантата на нижней челюсти не определяется. На границе костно-имплантационного блока отмечается остеоинтеграция. Поставлен предварительный диагноз – хронический периодонтит 3.7 зуба, новообразование в области альвеолярного отростка нижней челюсти слева.

Пациентке М. выполнено удаление 3.7 зуба, проведен соскоб новообразования, материал направлен на цитологическое исследование. Учитывая клиническую картину полиоссальной формы остеокластомы, в плане дифференциальной диагностики было рекомендовано проведение рентгенологиче-

ского исследования всех костных структур с целью исключения миеломной болезни. После полученных результатов исследований миеломная болезнь не подтверждена.

В результате рентгенологического, цитологического исследования и последующего патогистологического исследования установлен диагноз: фиброма нижней челюсти слева, наличие рецидива остеобластокластомы не подтверждено. В апреле 2024 г. в КСБ ПГМУ проведено удаление фибромы нижней челюсти слева внутриротовым доступом. На момент выписки состояние удовлетворительное, пациентке рекомендовано проведение ортопедического лечения и дальнейшее диспансерное наблюдение.

Выводы

Представлен редкий клинический случай лечения пациентки с локализацией остеокластомы в области нижней челюсти справа, во фронтальном отделе верхней челюсти слева, с рецидивом образования в области нижней челюсти справа в отдаленные сроки после лечения, что свидетельствует о наличии у пациентки полиоссальной формы остеокластомы челюстных костей.

Возникновение нового очага и рецидива новообразования происходило после

предшествующей беременности, поэтому не исключена взаимосвязь данной патологии с изменениями гормонального фона, происходящего на фоне беременности, однако указанный фактор не подтвержден и требует изучения.

Анализ описанной клинической ситуации позволил доказать, что своевременное оперативное лечение и верификация диагноза обеспечивают хороший результат, при этом регулярное диспансерное наблюдение в виде обследования кратностью не реже одного раза в год для пациентов, которым было проведено хирургическое вмешательство по поводу удаления остеокартостомы, является строго обязательным. Особое внимание в этом аспекте должно быть уделено женщинам репродуктивного возраста.

Использование имплантатов из углерод-углеродного композиционного материала «Углекон-М» при полиоссальной форме остеокартостомы является методом выбора, показавшим свою эффективность при замещении пострезекционных дефектов нижней челюсти.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи: клиническое руководство. 5-е изд., доп. и перераб. М.: Практическая медицина 2013; 210–242 / *Paches A.I. Head and neck tumors: clinical guidance. 5th ed., add. and reworked. Moscow: Practical Medicine 2013; 210–242 (in Russian).*
2. Кулаков А.А. Челюстно-лицевая хирургия. Национальное руководство. М. 2023; 460–461 / *Kulakov A.A. Maxillofacial surgery. National guidance. Moscow 2023; 460–461 (in Russian).*
3. Джумаев Ш.М. Замещение дефектов и деформации после удаления новообразований нижней челюсти с применением эндопротезов системы «Конмет». Известие Вузов Кыргызстана 2016; 9: 48–51 / *Dzbumaev Sh. Min Replacement of defects and deformations after removal of neoplasms of the lower jaw with the use of endoprotheses of the "Conmet" system. News of Universities of Kyrgyzstan 2016; 9: 48–51 (in Russian).*
4. Fritzsche H., Schaser K.-D., Hofbauer C. Benigne Tumoren und tumorähnliche Läsionen des Knochens. Der Orthopäde 2017; 46: 484–497.
5. Котельников Г.П., Козлов С.В., Николаенко А.Н., Иванов В.В. Комплексный подход к дифференциальной диагностике опухолей костей. Онкология 2015; 4 (5): 12–6 / *Kotelnikov G.P., Kozlov S.V., Nikolaenko A.N., Ivanov V.V. An integrated approach to differential diagnosis of bone tumors. Oncology 2015; 4 (5): 12–6 (in Russian).*
6. Fletcher C., Bridge J.A., Hogendoorn P., Mertens F. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. 4th edition. Lyon: Agency for Research on Cancer 2013.
7. Дэвид МакГован. Атлас по амбулаторной хирургической стоматологии. М. 2007 / *David McGowan. Atlas of outpatient surgical dentistry. Moscow 2007 (in Russian).*
8. Щеглов Е.А., Давыдова А.А. Остеобластокластома: гистологическое строение и базовый иммуногистохимический профиль. Научно-методический электронный журнал «Концепт». 2017; 42: 205–207 / *Shcheglov E.A., Davydova A.A. Osteoblastoclastoma: histological structure and basic immunohistochemical profile. Scientific and Methodological Electronic Journal "Concept" 2017; 42: 205–207 (in Russian).*
9. Gong L., Liu W., Sun X., Sajdik C., Tian X., Niu X., Huang X. Histological and clinical characteristics of malignant giant cell tumor of bone. Virchowsarchive: aninternational journal of pathology. 2012–460 (3): 327–34.
10. Ira J Miller, Alan Blank, Suellen M Yin, Allison Mcnickle, Robert Gray, Steven Gitelis.

A case of recurrent giant cell tumor of bone with malignant transformation and benign pulmonary metastases. *Diagnostic Pathology*. 2010; 5: 62.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование» (Проект «Новые материалы и технологии для медицины», 2024 г.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Рапекта С.И. – дизайн исследования, концепция, сбор, обработка материала, написание текста.

Асташина Н.Б. – концепция, обработка материала, написание текста.

Турсукова О.С. – сбор, обработка материала.

Кибанова В.Е. – обзор литературы.

Поступила: 23.08.2024

Одобрена: 15.09.2024

Принята к публикации: 16.09.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Ретро- и проспективный анализ комплексного лечения пациента с полиостальной формой остеокластомы челюстно-лицевой области: клиническое наблюдение / С.И. Рапекта, Н.Б. Асташина, О.С. Турсукова, В.Е. Кибанова // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 5. – С. 129–137. DOI: 10.17816/pmj415129-137

Please cite this article in English as: Rapekta S.I., Astashina N.B., Tursukova O.S., Kibanova V.E. Retro and prospective analysis of complex treatment of a patient with a polyostotic form of osteoclastoma of the maxillofacial region. Clinical observation. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 5, pp. 129-137. DOI: 10.17816/pmj415129-137

БИОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Научная статья

УДК 615.282: 615.276: 615.015.35

DOI: 10.17816/pmj415138-146

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ НОВОЙ СЕРЕБРЯНОЙ СОЛИ ПИРАЗОЛ-3-КАРБОКСАМИДА

И.П. Рудакова, В.В. Новикова, О.В. Бобровская, В.Л. Гейн*

Пермская государственная фармацевтическая академия, Российская Федерация

STUDY OF ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY AND ACUTE TOXICITY INDICATORS OF NEW SILVER SALT OF PYRAZOLE-3-CARBOXAMIDE

I.P. Rudakova, V.V. Novikova, O.V. Bobrovskaya, V.L. Gein*

Perm State Pharmaceutical Academy, Russian Federation

Цель. Изучить противовоспалительную активность и некоторые токсикологические показатели нового производного пиразол-3-карбоксамидов SSP.

Материалы и методы. Для оценки биологической активности соединения исследовали его противовоспалительное действие на модели острого воспалительного отека, вызванного субплатарным введением в заднюю лапу крысы раствора каррагинена. Эффект длительности оценивали по выраженно-

© Рудакова И.П., Новикова В.В., Бобровская О.В., Гейн В.Л., 2024

тел. +7 912 483 57 36

e-mail: rudakova.i@list.ru

[Рудакова И.П. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой физиологии, ORCID: 0000-0003-2227-8313; Новикова В.В. – доктор фармацевтический наук, доцент, заведующая кафедрой микробиологии, ORCID: 0000-0003-4475-4421; Бобровская О.В. – доктор фармацевтический наук, доцент, профессор кафедры фармацевтической химии, ORCID: 0000-0002-3394-9031; Гейн В.Л. – доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой общей и органической химии, ORCID: 0000-0002-8512-0399].

© Rudakova I.P., Novikova V.V., Bobrovskaya O.V., Gein V.L., 2024

tel. +7 912 483 57 36

e-mail: rudakova.i@list.ru

[Rudakova I.P. (*contact person) – DSc (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Physiology, ORCID: 0000-0003-2227-8313; Novikova V.V. – DSc (Pharmacy), Associate Professor, Head of the Department of Microbiology, ORCID: 0000-0003-4475-4421; Bobrovskaya O.V. – DSc (Pharmacy), Associate Professor, Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, ORCID: 0000-0002-3394-9031; Gein V.L. – DSc (Chemistry), Professor, Head of the Department of General and Organic Chemistry, ORCID: 0000-0002-8512-0399].

сти торможения воспалительной реакции по отношению к контрольному уровню. С целью изучения безопасности вещества определяли местно-раздражающее действие в экспериментах на крысах при кожном нанесении. Выраженность раздражающего действия оценивали по степени эритемы, величине отека и увеличению местной температуры кожи. Кроме того, определялась острая токсичность изучаемого вещества. Исследуемое соединение и препараты сравнения наносились на кожу.

Результаты. Исследование острой токсичности соединения SSP и препарата сравнения нистатина при кожном нанесении крысам показало, что LD_{50} обоих веществ составила более 2500,0 мг/кг. Показатели, позволяющие оценить степень местно-раздражающего действия препаратов, свидетельствуют о его отсутствии. При этом исследуемое соединение SSP не проявляет противовоспалительной активности ни при пероральном, ни при кожном применении.

Выводы. Полученные данные позволяют отнести новую серебряную соль пиразол-3-карбоксамид SSP к 5-му классу практически нетоксичных веществ. Соединение SSP не проявляет местно-раздражающего действия и не обладает противовоспалительной активностью на модели каррагенинового воспаления.

Ключевые слова. Серебряная соль пиразол-3-карбоксамид, острая токсичность, каррагениновая модель воспаления, местно-раздражающее действие, нистатин, нимесулид.

Objective. To study the anti-inflammatory activity and some toxicological indicators of the new derivative of pyrazole-3-carboxamide SSP.

Materials and methods. To assess the biological activity of the compound, its anti-inflammatory effect was studied in the model of acute inflammatory edema caused by sub-plantar injection of carrageenan solution into a rat's hind leg. The duration effect was assessed by the intensity of suppression of the inflammatory response in relation to the control level. In order to study the safety of the substance, the local irritant effect was determined when applied cutaneously in the experiments on rats. The severity of the irritant effect was assessed by the erythema degree, the amount of edema and the increase in local skin temperature. In addition, acute toxicity of the substance under study was determined. The test compound and reference drugs were applied to the skin.

Results. The study of acute toxicity of the compound SSP and the reference drug nystatin when applied cutaneously to rats showed that LD_{50} of both substances was more than 2500,0 mg/kg. Indicators of the degree of local irritating effect of the drugs demonstrate its absence. At the same time, the studied SSP compound has no anti-inflammatory effect administered either orally or cutaneously.

Conclusions. The data obtained allow us to classify the new silver salt of pyrazol-3-carboxamide SSP as a class 5 non-toxic substance. The studied SSP compound has no local irritant effect and does not demonstrate anti-inflammatory activity in the carrageenan inflammation model.

Keywords. Silver salt of pyrazol-3-carboxamide, acute toxicity, carrageenan inflammation model, local irritant effect, nystatin, nimesulide.

ВВЕДЕНИЕ

Поверхностные микозы, вызываемые представителями дерматофитов, а также дрожжевыми грибами, являются важной проблемой здравоохранения, затрагивающей разные возрастные группы населения [1–4]. Для лечения данной патологии чаще используют препараты местного действия, которые наиболее востребованы на фармацевтическом рынке, на их долю приходится более 90 % продаж всех антимикотиков [5].

В связи с чем поиск новых соединений, обладающих противогрибковой активностью, которые потенциально могут быть использованы для местного лечения микозов, является актуальным направлением фармации. Наличие у вещества дополнительных фармакологических эффектов, таких как противовоспалительная активность, может способствовать ускорению процесса выздоровления при данной патологии.

Важнейшей характеристикой предполагаемой фармацевтической субстанции

является отсутствие негативного влияния на организм, которое отражают такие показатели, как острая токсичность, раздражающее действие.

Цель исследования – изучение противовоспалительной активности и некоторых токсикологических показателей нового производного пиразол-3-карбоксамидов SSP.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Осуществляли оценку биологической активности новой серебряной соли пиразол-3-карбоксамидов SSP, проявившей высокую противогрибковую активность в планктонной культуре (pMIC_{50} 1,0 мг/л, pMIC_{90} 15,6 мг/л) и биопленке (sMIC_{50} 11,8 мг/л)¹ [6]. Исследования проводили в экспериментах на животных, полученных из питомника «Андреевка» Московской области. Содержание животных отвечало правилам лабораторной практики (GLP) и Приказу МЗ РФ № 199н от 01.04.2016 «Правила надлежащей лабораторной практики», а также положениям руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств [7]. Проведенные исследования одобрены комиссией по биоэтике ФГБОУ ВО ПГФА МЗ РФ (протокол № 7 от 20.01.2023).

В качестве эталонных препаратов были использованы мазь для наружного применения «Индометацин» производства ПАО «БИОСИНТЕЗ» (Россия), нимесулид производства ООО «Озон» (Россия) и нистатин производства ПАО «БИОСИНТЕЗ» (Россия).

Определение острой токсичности соединений при накожном нанесении осуществляли согласно руководству Р 1.2.3156-13 «Оценка токсичности и опасности химических веществ и их смесей для здоровья чело-

века»². Исследование включало эксперименты на грызунах (крысах). Животных распределяли по группам случайным образом методом рандомизации. В качестве критериев приемлемости рандомизации считали отсутствие внешних признаков заболеваний и гомогенность групп по весу тела ($\pm 10\%$).

Исследуемый препарат в виде суспензии в диметилсульфоксиде и препарат сравнения наносили на кожу в области спины с помощью дозатора в возрастающих дозах по Литчфилду – Уилкоксона. За 24 ч до начала эксперимента в месте нанесения препаратов у животных удалялась шерсть. Контрольным животным на кожу наносили разбавитель, в качестве которого был использован диметилсульфоксид. Дозирование осуществляли по общей массе образца. Для исследования каждой дозы препарата использовались группы по пять животных одного пола. Кроме того, имелись аналогичные по численности группы контрольных животных, которым таким же путем наносили препараты сравнения в объеме, эквивалентном максимальной испытанной дозе препарата.

Наблюдения за животными проводились в течение 14 суток с начала эксперимента. При этом регистрировались летальность, время гибели животных, симптоматика отравления, осуществлялись ежедневное наблюдение общего состояния и поведения, взвешивание, оценка потребления корма и воды. Погибшие животные подвергались вскрытию и макроскопическому исследованию. Через 14 суток все пережившие интоксикацию животные были подвергнуты эвтаназии в CO_2 -камере и вскрыты. Были проведены макроскопическое описание и определение массовых коэффициентов внутренних органов, гистологические исследования.

¹ Гейн В.Л., Бобровская О.В., Русских А.А., Новикова В.В., Махмудов Р.Р. Патент Российской Федерации 2763724 (2021). Бюлл. № 1.

² Оценка токсичности и опасности химических веществ и их смесей для здоровья человека: руководство. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора 2014; 639 (утв. 27.12.2013).

Противовоспалительную активность определяли на нелинейных белых крысах массой 180–250 г, обоего пола, половозрелых – на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением в заднюю лапу крысы 0,1 мл 1 % водного раствора каррагенина при разных путях введения в организм [7]. Исследуемое соединение в виде суспензии в диметилсульфоксиде в количестве 0,5 мл наносили на кожу стопы крыс первой группы за 1 ч до введения флогенного агента. Второй группе животных исследуемый объект вводили перорально в дозе 50 мг/кг за 1 ч до введения каррагенина.

Контролем служили животные, не получавшие препарата. Увеличение объема стопы, свидетельствующее о развитии отека, оценивали онкометрически через 3 ч после введения флогенного агента, то есть на пике формирования отека. О наличии противовоспалительного действия судили по выраженности торможения воспалительной реакции по отношению к контрольному уровню. Если этот показатель был больше 30 %, результат учитывался как положительный.

Местно-раздражающее действие препарата изучали в экспериментах на нелинейных белых крысах массой 180–210 г, обоего пола, половозрелых – при накожном нанесении³. Исследуемое вещество помещали в количестве 0,5 г в виде пасты на предварительно депилированный участок кожи площадью около 6 см². Эти участки кожи прикрывали марлей, прикрепляя с помощью лейкопластыря. Период воздействия продолжался 4 ч, после чего вещество удалялось. Оценку раздражающего действия осуществляли в течение 14 дней. Выраженность раздражающего действия оценивали по степени

эритемы, величине отека (толщине кожной складки в месте аппликации) и увеличению местной температуры кожи. Степень эритемы оценивали с помощью колориметрических линеек С.В. Суворова в баллах. Толщину кожной складки измеряли при помощи толщинометра ТР-1-10 в миллиметрах. Температура кожи измерялась электротермометром. Контролем служили животные, которым таким же образом наносили препарат сравнения.

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью пакета программ Statistica 8.0. Результаты обработаны способом вариационной статистики по методу Фишера – Стьюдента [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка острой токсичности соединения SSP и препарата сравнения нистатина при накожном нанесении крысам показала, что ЛД₅₀ обоих веществ составила более 2500,0 мг/кг. Полученные данные свидетельствуют, что половых различий в показателях острой токсичности у них не проявляется. Летальных эффектов при нанесении на кожу достичь не удалось. Использование сравниваемых соединений в дозах выше 2500,0 мг/кг практически не представлялось возможным.

Таким образом, по показателям острой токсичности соединение SSP и препарат сравнения нистатин являются практически эквивалентными (эквитоксичными). Клиническая картина интоксикации при их однократном использовании в максимально возможных количествах характеризуется отсутствием признаков токсического действия, изменения общего состояния и поведения животных. Видовых и половых различий в течении интоксикации не отмечено. Клиническая картина интоксикации, вызванной обоими сравниваемыми препаратами, является одинаковой.

³ Марченко Е.Н., Дымова Е.Г., Молодкина Н.Н. [и др.] Оценка воздействия вредных химических соединений на кожные покровы и обоснование предельно допустимых уровней загрязнений кожи: (методика). МЗ СССР. М. 1980; 23.

Таблица 1

**Влияние сравниваемых препаратов на массу тела (г) крыс после однократного
накожного нанесения, $M \pm m$**

Время наблюдения	Экспериментальная группа и пол					
	«Контроль»		«SSP»		«Нистатин»	
	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
Фон	176,9 ± 4,0	175,8 ± 1,9	171,6 ± 3,6	177,0 ± 2,7	173,9 ± 3,4	179,2 ± 3,4
2-й день	179,9 ± 3,3	179,4 ± 3,0	173,3 ± 3,2	172,9 ± 3,1	168,6 ± 3,7	176,1 ± 3,5
7-й день	187,1 ± 4,2	188,2 ± 3,2	189,3 ± 5,4	186,6 ± 3,3	183,6 ± 4,7	187,4 ± 2,8
14-й день	193,9 ± 4,4	199,6 ± 3,6	193,4 ± 5,2	195,5 ± 2,8	191,7 ± 3,4	196,5 ± 2,7

Результаты измерения массы тела животных, переживших интоксикацию при накожном нанесении препаратов в максимальных дозах, представлены в табл. 1.

Динамика массы тела опытных животных во всех группах существенно не отличается от контрольных данных. Статистически значимых отклонений массы тела животных в группах, получавших сравниваемые препараты, не наблюдается.

Все животные, пережившие интоксикацию, а также животные контрольной группы были подвергнуты эвтаназии CO₂-камере в конце исследования. Внешний осмотр крыс, умерщвленных через 14 дней после начала опыта, не выявил каких-либо существенных отличий опытных животных от контрольных. Все крысы нормального телосложения, средней упитанности. Шерстный покров блестящий, опрятного вида, очагов облысения не наблюдается. Выделения из естественных отверстий отсутствуют. Видимые слизистые оболочки бледные, блестящие, гладкие. По данным вскрытия и макроскопического исследования накожное нанесение сравниваемых препаратов в исследуемых дозах крысам обоих полов не вызывает видимых изменений внутренних органов, в том числе эндокринных желез, слизистых желудка и кишечника, а также

головного мозга. В ходе гистологического исследования было установлено, что в материале кожи и мягких тканей лабораторных животных отмечаются фокусы очагового слущивания эпидермиса с кератином, что является следствием механического воздействия в рамках эксперимента. Воспалительно-клеточная инфильтрация в подлежащей дерме в участках слущивания эпидермиса не выявляется во всех исследованных образцах. Единичные периваскулярные мононуклеары дермы являются нормальными неизменными элементами лимфоидной ткани, ассоциированной с кожей (SALT-структурами). Дистрофических, атрофических и воспалительных изменений в печени и почках лабораторных животных не выявлено. Очаговые расстройства кровообращения в виде полнокровия капилляров почек, печени – это проявления перераспределения крови в агональном периоде. Полученные данные позволяют отнести соединение SSP к 5-му классу практически нетоксичных веществ (ГОСТ 32419-2022 «Международный стандарт. Классификация опасности химической продукции. Общие требования»).

Результаты исследования противовоспалительной активности соединения представлены в табл. 2 и 3.

Таблица 2

Противовоспалительная активность серебряной соли пиразол-3-карбоксамида при накожном нанесении, $M \pm m$

Вещество	Прирост объема стопы через 3 ч, %	Торможение реакции через 3 ч, %
Суспензия SSP	$94,32 \pm 7,48$, $p = 0,220$, $p' = 0,005$	10,0
Мазь «Индометацин»	$13,7 \pm 1,7$, $p = 0,001$	86,9
Контрольная группа	$104,8 \pm 12,1$	

Примечание: p – уровень статистической значимости в сравнении с контрольными данными; p' – уровень статистической значимости в сравнении с мазью «Индометацин».

Таблица 3

Противовоспалительная активность серебряной соли пиразол-3-карбоксамида при пероральном введении, $M \pm m$

Вещество	Прирост объема стопы через 3 ч, %	Торможение реакции через 3 ч, %
SSP	$103,1 \pm 9,9$, $p = 0,845$, $p' = 0,001$	1,65
Нимесулид	$39,2 \pm 2,9$, $p = 0,001$	62,59
Контрольная группа	$104,8 \pm 12,1$	

Примечание: p – уровень статистической значимости в сравнении с контрольными данными; p' – уровень статистической значимости в сравнении с нимесулидом.

Введение флогогенного агента животным вызывает значительное увеличение объема стопы к третьему часу наблюдения, прирост достигает 104,8 %, этот показатель был принят за контрольную величину. Использование такого лекарственного средства, как мазь «Индометацин», которая успешно применяется в практической медицине в качестве противовоспалительного средства, показало, что нарастание каррагенинового отека статистически значимо снижается, по сравнению с контрольными данными, до 13,7 %, то есть торможение воспалительной реакции достигает 86,9 %. Предварительное нанесение на кожу стопы крыс исследуемого вещества вы-

зывает торможение воспалительной реакции, по сравнению с контрольными данными, лишь на 10 %, что не является статистически значимым результатом ($p > 0,05$).

При исследовании активности веществ при их пероральном введении было установлено, что под действием препарата сравнения нимесулида нарастание каррагенинового отека статистически значимо тормозится, по сравнению с контрольными данными. Прирост объема стопы у крыс составляет 39,2 % ($p < 0,001$), то есть торможение реакции достигает 62,59 %. При этом исследуемое соединение SSP не проявляет противовоспалительной активности, нарас-

тание воспалительного отека к третьему часу эксперимента идет с той же интенсивностью, что в контрольных опытах.

В ходе изучения биологической активности соединения SSP особое значение имело исследование местно-раздражающего действия вещества. Его оценивали по степени эритемы, величине отека (толщине кожной складки в месте аппликации) и увеличению местной температуры кожи. Результаты исследования представлены в табл. 4–6.

При накожной аппликации соединения SSP и нистатина не происходит увеличения

толщины кожной складки. Таким образом, установлено, что препараты не вызывают развития отека.

При применении соединения SSP и нистатина температура участков кожи на месте нанесения не повышается. Статистически значимых отличий показателей от контрольных данных (при $p < 0,05$) не отмечено.

Анализ степени эритемы показал, что в целом при использовании как нистатина, так и соединения SSP она оценивается как нулевая, то есть отсутствует.

Таблица 4

Толщина кожной складки у крыс после накожного применения, $M \pm m$

Группа	Толщина кожной складки в области введения препарата, мм				
	Сроки исследования, сут				
	Контроль	1-е	3-е	5-е	14-е
«SSP»	$3,3 \pm 0,2$	$3,4 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,3$	$3,5 \pm 0,4$	$3,4 \pm 0,2$
«Нистатин»	$3,4 \pm 0,3$	$3,5 \pm 0,3$	$3,6 \pm 0,2$	$3,6 \pm 0,3$	$3,4 \pm 0,3$

Таблица 5

Местная температура кожи у крыс после накожного применения, $M \pm m$

Группа	Местная температура, $t^{\circ}\text{C}$				
	Сроки исследования, сут				
	Контроль	1-е	3-е	5-е	14-е
«SSP»	$37,6 \pm 0,5$	$37,8 \pm 0,5$	$37,7 \pm 0,4$	$37,7 \pm 0,6$	$37,7 \pm 0,4$
«Нистатин»	$37,5 \pm 0,3$	$37,5 \pm 0,4$	$37,6 \pm 0,3$	$37,8 \pm 0,3$	$37,5 \pm 0,3$

Таблица 6

Выраженность эритемы кожи у крыс после накожного применения

Группа	Степень эритемы в баллах				
	Сроки исследования, сут				
	Контроль	1-е	3-е	5-е	14-е
«SSP»	0	1	0	0	0
«Нистатин»	0	0	0	0	0

ВЫВОДЫ

1. Полученные данные позволяют отнести новую серебряную соль пиразол-3-карбоксамида SSP к 5-му классу практически нетоксичных веществ.

2. Соединение SSP не проявляет местно-раздражающего действия.

3. Изучаемая серебряная соль пиразол-3-карбоксамида не проявляет противовоспалительной активности на модели каррагенинового воспаления.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Новикова В.В., Кучевасова М.В. Эпидемиологические особенности микозов волосистой части головы в Пермском крае. Сибирское медицинское обозрение 2023; 1 (143): 46–51 / Novikova V.V., Kuchevasova M.V. Epidemiologicheskie osobennosti mikozov volosistoj chasti golovy v Permskom krae. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie* 2023; 1 (143): 46–51 (in Russian).

2. Белоусова Т.А., Каиль-Горячкина М.В. Дерматофитии стоп: проблемы коморбидности и персонализированный выбор терапии. Consilium Medicum. Дерматология (Прил.) 2019; 1: 27–31 / Belousova T.A., Kail'-Goryachkina M.V. Dermatofitii stop: problemy komorbidnosti i personalizirovannyj vybor terapii. *Consilium Medicum. Dermatologiya (Pril.)* 2019; 1: 27–31 (in Russian).

3. Pal M., Dave P., Dave K., Gutama K.P., Thangavelly L., Paula C.R. et al. Etiology, clinical spectrum, epidemiology, new developments in diagnosis and therapeutic management of onychomycosis: an update. Am. J. Microbiol. Res. 2023; 11 (1): 19–24.

4. Набиева Д.Д., Абдуллаев М.И. Кожные проявления и клинико-лабораторные особенности у ВИЧ-инфицированных детей.

Original medicine 2023; 1: 77–84 / Nabieva D.D., Abdullaev M.I. Kozhnye proyavleniya i kliniko-laboratornye osobennosti u VICH-inficirovannyh detej. *Original medicine* 2023; 1: 77–84 (in Russian).

5. Егорова Е.А., Шейхмамбетова Л.Р., Бекирова Э.Ю. Маркетинговый анализ ассортимента противогрибковых препаратов для местного применения на фармацевтическом рынке Российской Федерации. Современная организация лекарственного обеспечения 2021; 8 (1): 7–13 / Egorova E.A., Shejbmambetova L.R., Bekirova E.Yu. Marketingovyj analiz assortimenta protivogribkovyh preparatov dlya mestnogo primeneniya na farmacevticheskom rynke Rossijskoj Federacii. *Sovremennaya organizaciya lekarstvennogo obespecheniya* 2021; 8 (1): 7–13 (in Russian).

6. Новикова В.В., Бобровская О.В., Гейн В.Л. Противогрибковая активность серебряных солей пирроло[3,4-с] пиразол-3-онов и пиразол-3-карбоксамидов, содержащих сульфамидную группу. Химико-фармацевтический журнал 2023; 57 (8): 41–45 / Novikova V.V., Bobrovskaya O.V., Gejn V.L. Protivogribkovaya aktivnost' serebryanyh solej pirrolo[3,4-s] pirazol-3-onov i pirazol-3-karboksamidov, soderzhashchih sulfamidnyu gruppu. *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal* 2023; 57 (8): 41–45 (in Russian).

7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К 2012; 944 / Guidelines for conducting pre-clinical studies of medicinal products. Pod red. A.N. Mironova. Moscow: Grif i K 2012; 944 (in Russian).

8. Прозоровский В.Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований. Психофармакология и биологическая наркология 2007; 3–4: 2090–2120 / Prozorovskiy V.B. Statistical processing of the results of pharmacological studies. *Psikhofar-*

makologiya i biologicheskaya narkologiya 2007; 3–4: 2090–2120 (in Russian).

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБОУ ВО ПГФА, тема № 720000Ф.99.1.БН62АБ05000, 2024 г.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 08.07.2024

Одобрена: 25.08.2024

Принята к публикации: 16.09.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Изучение противовоспалительной активности и показателей острой токсичности новой серебряной соли пиразол-3-карбоксамиды / И.П. Рудакова, В.В. Новикова, О.В. Бобровская, В.Л. Гейн // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 5. – С. 138–146. DOI: 10.17816/pmj415138-146

Please cite this article in English as: Rudakova I.P., Novikova V.V., Bobrovskaya O.V., Gein V.L. Study of anti-inflammatory activity and acute toxicity indicators of new silver salt of pyrazole-3-carboxamide. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 5, pp. 138-146. DOI: 10.17816/pmj415138-146

Научная статья

УДК 616.419-089.847: [612, 622, 34: 612.111.94]-092.9

DOI: 10.17816/pmj415147-159

ВЛИЯНИЕ ГЛИКОДЕЛИНА НА ФОРМИРОВАНИЕ ИММУННОГО ОТВЕТА НА УРОВНЕ Т-ХЕЛПЕРОВ И Т-РЕГУЛЯТОРНЫХ КЛЕТОК В ЭКСПЕРИМЕНТЕ *IN VIVO*

**С.А. Заморина¹, Я.Н. Тройнич², Н.П. Логинова^{2*}, Н.В. Чемурзиева²,
М.С. Бочкова¹, В.П. Тимганова¹, В.В. Власова¹, М.Б. Раев¹**

¹Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения РАН – филиал Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения РАН, г. Пермь,

²Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Российская Федерация

© Заморина С.А., Тройнич Я.Н., Логинова Н.П., Чемурзиева Н.В., Бочкова М.С., Тимганова В.П., Власова В.В., Раев М.Б., 2024

тел. +7 902 475 90 67

e-mail: natalitsa@yandex.ru

[Заморина С.А. – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной иммунологии и биотехнологии, ORCID: 0000-0002-6474-1487; Логинова Н.П. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии, ORCID: 0000-0001-8597-2682; Тройнич Я.Н. – преподаватель кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, ORCID: 0000-0002-1053-6031; Чемурзиева Н.В. – кандидат биологических наук, начальник отдела учебно-методического и научного обеспечения, ORCID: 0009-0006-0228-0896; Бочкова М.С. – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории клеточной иммунологии и биотехнологии, ORCID: 0000-0001-5784-6224; Тимганова В.П. – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории клеточной иммунологии и биотехнологии, ORCID: 0000-0003-4581-1969; Власова В.В. – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии, ORCID: 0000-0002-1656-7277; Раев М.Б. – доктор биологических наук, заведующий лабораторией клеточной иммунологии и нанобиотехнологии, ORCID: 0000-0001-6882-4928].

© Zamorina S.A., Troynich Ya.N., Loginova N.P., Chemurzieva N.V., Bochkova M.S., Timganova V.P., Vlasova V.V., Rayev M.B., 2024

tel. +7 902 475 90 67

e-mail: natalitsa@yandex.ru

[Zamorina S.A. – DSc (Biology), Leading Researcher of the Laboratory of Cellular Immunology and Biotechnology. ORCID: 0000-0002-6474-1487; Troynich Ya.N. – Lecturer of the Department of Histology, Embryology and Cytology, ORCID: 0000-0002-1053-6031; Loginova N.P. (*contact person) – DSc (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Histology, Embryology and Cytology, ORCID: 0000-0001-8597-2682; Chemurzieva N.V. – PhD (Biology), Head of the Department of Educational, Methodological and Scientific Support, ORCID: 0009-0006-0228-0896; Bochkova M.S. – PhD (Biology), Researcher of the Laboratory of Cellular Immunology and Biotechnology, ORCID: 0000-0001-5784-6224; V.P. Timganova – PhD (Biology), Researcher of the Laboratory of Cellular Immunology and Biotechnology, ORCID: 0000-0003-4581-1969; Vlasova V.V. – Junior Researcher of the Laboratory of Molecular Immunology, ORCID: 0000-0002-1656-7277; Rayev M.B. – DSc (Biology), Head of the Laboratory of Cellular Immunology and Nanobiotechnology. ORCID: 0000-0001-6882-4928].

INFLUENCE OF GLYCODELIN ON THE FORMATION OF IMMUNE RESPONSE AT THE LEVEL OF T-HELPERS AND T-REGULATORY CELLS IN AN *IN VIVO* EXPERIMENT

S.A. Zamorina¹, Ya.N. Troynich², N.P. Loginova^{2*}, N.V. Chemurzieva²,
M.S. Bochkova¹, V.P. Timganova¹, V.V. Vlasova¹, M.B. Rayev¹

¹*Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences ("IEGM UB RAS") – a branch of the Perm Federal Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Perm,*

²*E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation*

Цель. Исследование эффектов гликоделина на количество Т-хелперов и Treg в ходе развития иммунного ответа на введение аллогенных клеток крысам Wistar в динамике.

Материалы и методы. Учитывая тот факт, что гликоделин является фетоплацентарным белком с иммуносупрессорной активностью, изучали терапевтический потенциал этого белка в эксперименте *in vivo*. Работу проводили с использованием авторской экспериментальной модели реакции «хозяин против трансплантата». Реципиентами были самцы крыс Wistar, не подвергавшиеся предварительной цитостатической терапии. Животным вводили рекомбинантный гликоделин на фоне аллогенной внутрибрюшинной трансплантации клеток КМ в динамическом эксперименте, оценивая следующие параметры: уровень периферических Т-хелперов (CD4⁺) и Treg (CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺), экспрессию CD4 и FOXP3 в селезенке и брыжеечных лимфатических узлах. Материал забирали на 3-й и 21-е сут эксперимента.

Результаты. Установлено, что в процессе развития иммунного ответа на аллоантигены гликоделин снижал абсолютное количество Т-хелперов в периферической крови крыс на 3-й и 21-й день после аллотрансплантации и увеличивал число Treg через три недели эксперимента. На 3-й сут было отмечено снижение уровня Treg в белой пульпе селезенки, в то время как на 21-е сут наблюдалось увеличение количества этих клеток при одновременном снижении Т-хелперов. В брыжеечных лимфатических узлах гликоделин также снижал уровень Т-хелперов на 21-е сут эксперимента, одновременно повышая количество Treg. В целом наблюдался однонаправленный и распределенный эффект гликоделина на формирование иммунного ответа на уровне Т-хелперов, заключающийся в снижении количества Т-хелперов, но повышении уровня Treg на 21-е сут эксперимента.

Выводы. Таким образом, гликоделин оказывал иммуномодулирующее действие на формирование Т-хелперов и Treg. Вектор полученных эффектов носил иммунодепрессивный характер и способствовал подавлению иммунного ответа на аллогенные клетки.

Ключевые слова. Гликоделин, аллогенный трансплантат, иммунный ответ, Т-хелперы, Т-регуляторные лимфоциты, FOXP3, крысы Wistar.

Objective. To study the influence of glycodelin on T-helpers and Tregs level in the process of forming an immune response to the introduction of allogeneic bone marrow (BM) cells in a dynamic experiment on Wistar rats.

Materials and methods. The original experimental model "host versus transplant reaction" on male Wistar rats without preliminary conditioning in recipients was used in the study. Animals were administered recombinant glycodelin against the background of allogeneic intraperitoneal transplantation of BM cells in a dynamic experiment. The level of peripheral T-helpers (CD4⁺) and Tregs (CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺), and the expression of FOXP3 in the spleen and mesenteric lymph nodes were assessed. The material was collected on the 3rd and 21st days of the experiment.

Results. Glycodelin was shown to reduce the absolute number of T-helpers in the peripheral blood (on the 3rd and 21st days) and to increase the proportion of Tregs on the 21st day of the experiment against the background of the introduction of allogeneic BM cells. It was found out, that glycodelin reduced the level of Tregs in the white pulp of the spleen on the 3rd day of the experiment, while the number of these cells on the 21st day increased, reducing the

number of T-helpers at the same time. At the level of the mesenteric lymph nodes, glycodeclin reduced the level of T-helpers on the 21st day of the experiment, simultaneously increasing the number of Tregs. In general, a unidirectional and distributed effect of glycodeclin on the immune response at the level of T-helpers was observed, that was a decrease of T-helpers, but an increase of Tregs on the 21st day of the experiment.

Conclusion. Thus, glycodeclin had an immunomodulatory effect on T-helpers and Tregs formation. The vector of the obtained effects was immunosuppressive in nature and contributed to the suppression of the immune response to allogeneic cells.

Keywords. Glycodeclin, allogeneic transplant, immune response, T-helpers, T-regulatory lymphocytes, FOXP3, Wistar rats.

ВВЕДЕНИЕ

Гликоделин (PP14, PAEP, альфа-2-микроглобулин) – димерный гликопротеин с молекулярной массой 42–56 кДа, биомаркер рецептивности эндометрия, предопределяющий успешность имплантации. В 2018 г. А. Диксит с соавт. в эксперименте на мышах показали, что обработка аллоактивированных мононуклеарных клеток гликоделином предотвращала отторжение трансплантата [1]. Это исследование открыло для данного белка перспективы послужить основой для биопрепарата, ослабляющего посттрансплантационные осложнения. Шнайдер и соавт., например, высказали предположение о возможном применении гликоделина при пересадке легких [2]. Очевидны перспективы использования гликоделина в качестве лекарственного средства не только в трансплантологии, но и для иммунотерапии аутоиммунных заболеваний [3]. Несмотря на то что иммуносупрессивные эффекты гликоделина хорошо известны [4], его роль в регуляции иммунного ответа на уровне Т-хелперов (Th) и Т-регуляторных клеток (Treg) изучена недостаточно.

Иммунный ответ – это цепь последовательных сложных кооперативных процессов, происходящих в иммунной системе в ответ на антиген. Одну из ключевых ролей в этих процессах играют Т-клетки, а именно Т-хелперы. Эти клетки оказывают помощь В-клеткам в выработке антител, стимулируют макрофаги к усилению бактерицидной ак-

тивности, привлекают фагоциты в места инфекции и воспаления, а также при помощи цитокинов и хемокинов регулируют иммунный ответ. Т-хелперы могут дифференцироваться в разные субпопуляции, отличающиеся спектром продуцируемых цитокинов. Активация этих клеток сопровождается появлением на их мембране молекулы CD25, которая является α субъединицей рецептора интерлейкина-2 (IL-2R α) [5]. Активированные Т-хелперы (CD4⁺CD25⁺ Т-клетки) являются разнородной популяцией, включающей в себя несколько субпопуляций, отличающихся фенотипически и функционально. В том числе к ним относятся и CD4⁺CD25^{high}FOXP3⁺ регуляторные Т-лимфоциты (Treg) [6]. Проявляя выраженные супрессивные функции, эти клетки играют важную роль во многих иммунологических процессах. Так, они поддерживают Т-клеточный гомеостаз, участвуют в предотвращении гиперчувствительности, аутоиммунных заболеваний и подавлении реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Регулятором дифференцировки и функционирования Tregs является экспрессирующийся только у этой субпопуляции фактор транскрипции FOXP3. Следовательно, фенотип Treg человека и грызунов можно определить как CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ [7]. Нужно подчеркнуть, что Treg функционируют не только непосредственно в месте проникновения аллоантигена и в иммунных органах, но и в периферической крови. Селезенка – важнейший вторичный орган иммунной системы. Содержание лимфоцитов в

белой пульпе селезенки достигает 85 % общего числа клеток, что составляет почти 25 % всех лимфоцитов организма [8]. Таким образом, именно селезенка наряду с лимфатическими узлами обеспечивает адекватный иммунный ответ, именно поэтому мы оценивали дифференцировку Т-хелперов и Treg и в периферической крови, и в селезенке и брыжеечных лимфоузлах.

Цель исследования – проанализировать эффект рекомбинантной формы гликоделина на количество Т-хелперов и Treg в периферической крови, селезенке и брыжеечных лимфоузлах в динамике развития иммунного ответа на введение аллогенных клеток крыс Wistar.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводили в виварии Пермского государственного национально-го исследовательского университета на 2–3-месячных самцах белых крыс линии Wistar со средней массой 250 г ($n = 38$). Животные содержались в соответствующих ГОСТ 33216-2014 («Правила работы с лабораторными грызунами и кроликами») условиях. Во всех экспериментах были соблюдены биоэтические нормы (Европейская конвенция по защите экспериментальных животных (86/609/ЕЕС; 1986)).

Работу проводили с использованием авторской экспериментальной модели реакции «хозяин против трансплантата», описанной ранее [9].

Клетки КМ, полученные из бедренных костей, подвергались обработке цитостатиком камптотецином для предупреждения развития иммунного ответа клеток донора на клетки реципиента (реакция «трансплантат против хозяина»). Умерщвление животных проводили путём декапитации в соответствии с международными правилами работы с экспериментальными животными на раннем

(3-и сут) и позднем сроке (21-е сут) развития иммунного ответа. При этом производили забор периферической крови, селезенки и брыжеечных лимфоузлов. Было исследовано минимум четыре различных препарата каждого органа для отдельно взятого животного.

Крыс распределили на три экспериментальных группы: первая группа ($n = 8$) – интактные крысы; вторая группа ($n = 12$) – контроль гликоделина (животным производили введение аллогенных клеток костного мозга внутрибрюшинно); третья группа ($n = 12$) – собственно опытные животные (после внутрибрюшинного введения аллогенных клеток производили внутримышечные инъекции рекомбинантного гликоделина (#MBS718444, «MyBioSource», Германия) на 1, 5, 9-е и 12-е сутки). При этом расчетная достигаемая концентрация препарата в крови животных составляла $\approx 0,75$ мкг/мл.

Оценка уровня Th и Treg. Уровень данных клеток оценивали по описанной нами ранее методике [9]. Цитометрическое определение числа клеток в субпопуляциях проводили с применением готового набора антител к поверхностным молекулам Т-клеток крыс FlowX Rat Regulatory T Cell Kit (R&D Systems, США), в который входят анти-CD25-PE, анти CD4-FITC и анти-FOXP3-AlexaFluor 647 антитела. Анализировали размороженные пробы крови, в которых отсутствовали следы гемолиза, а клетки сохраняли хорошую жизнеспособность. Для этого использовали проточный цитометр CytoFLEX S (Beckman Coulter, США). Результаты цитометрического анализа представлены как процент клеток в популяциях CD4⁺ (Т-хелперы), CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ (активированные Т-хелперы) и CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ (регуляторные Е-клетки). Помимо относительного количества (процент) данные пересчитаны в абсолютные значения на основе общего количества лимфоцитов в мл периферической крови.

Иммуногистохимическое исследование проводили методом, описанным ра-

нее [10]. Для определения качественного состава использовали моноклональные антитела (Cloude-Clon Corp, США) к CD4 (SP35) и FOXP3 (recombinant; Tyr191-Glu412). Положительным результатом иммуногистохимической реакции являлось специфическое окрашивание клеток. Результаты обсчета представлены в виде количества клеток с положительной экспрессией CD4 или FOXP3 в поле зрения.

Статистическую обработку данных производили в программе GraphPad Prizm 8 с применением двухфакторного дисперсионного анализа и апостериорного теста Тьюки.

Дополнительно рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона между значениями экспрессии CD4/FOXP3 и количеством хелперных и регуляторных Т-клеток. Уровень значимости принимали за 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Т-хелперы (CD4⁺Т-клетки) играют центральную роль в иммунной защите. Наивные CD4⁺ Т-клетки после встречи с антигеном могут дифференцироваться в ключевые субпопуляции Th1, Th2, Th17 и Treg-клетки под воздействием набора сигналов [6]. Treg обладают супрессивной активностью по отношению к эффекторным иммунным клеткам, контролируя сохранение аутоотолерантности, что препятствует развитию воспалительных аутоиммунных заболеваний. Помимо этого, Treg имеют важное значение в контроле иммунного ответа на аллотрансплантат [11].

Влияние гликоделина на уровень Т-хелперов и Treg в периферической крови экспериментальных животных. При анализе полученных данных установлено, что введение КМ не влияло на процентное и абсолютное содержание Т-хелперов в периферической крови крыс (рис. 1). Введение гликоделина приводило к снижению абсолютного количества этих клеток как на

3-и сут, так и на 21-е сут эксперимента. Снижение было достоверно как по отношению к интактным животным, так и по отношению к животным, которым вводили аллогенный КМ. Таким образом, гликоделин снижал уровень Th в данном эксперименте.

В то же время при анализе уровня активированных Т-хелперов (CD4⁺CD25⁺) было установлено, что трансплантация крысам КМ не влияла на уровень этих клеток. Введение гликоделина также не отразилось на содержании активированных Th (см. рис. 1).

Помимо этого, выявлено, что на третий день после введения животным аллогенных клеток процент и абсолютное количество Treg в общей популяции CD4⁺ Т-клеток существенно уменьшаются по отношению к показателям интактных крыс. Инъекции гликоделина не приводили к изменениям данных показателей (см. рис. 1). По-видимому, само введение клеток аллогенного КМ снижало количество Treg, что согласуется с данными Корсунского и соавт. [12]. На 21-е сут после введения клеток аллогенного КМ у животных 2-й группы (контроль гликоделина) процент и абсолютное количество Treg в мл крови также были ниже, чем в группе интактных животных. В то же время у животных 3-й группы (опыт) гликоделин повышал процентное содержание Treg, приближая уровень этих клеток к таковому у интактных животных (см. рис. 1). По-видимому, на 21-е сут эксперимента мы можем вести речь об антигенспецифических Treg. Таким образом, гликоделин способен повышать уровень Treg в ситуации иммунного ответа.

Таким образом, введение гликоделина на фоне трансплантации аллогенных КМ вызывало снижение абсолютного количества Т-хелперов. В то же время уровень активированных Т-хелперов в крови у экспериментальных групп животных оставался неизменным. Продemonстрировано повышение доли периферических Treg в финале эксперимента

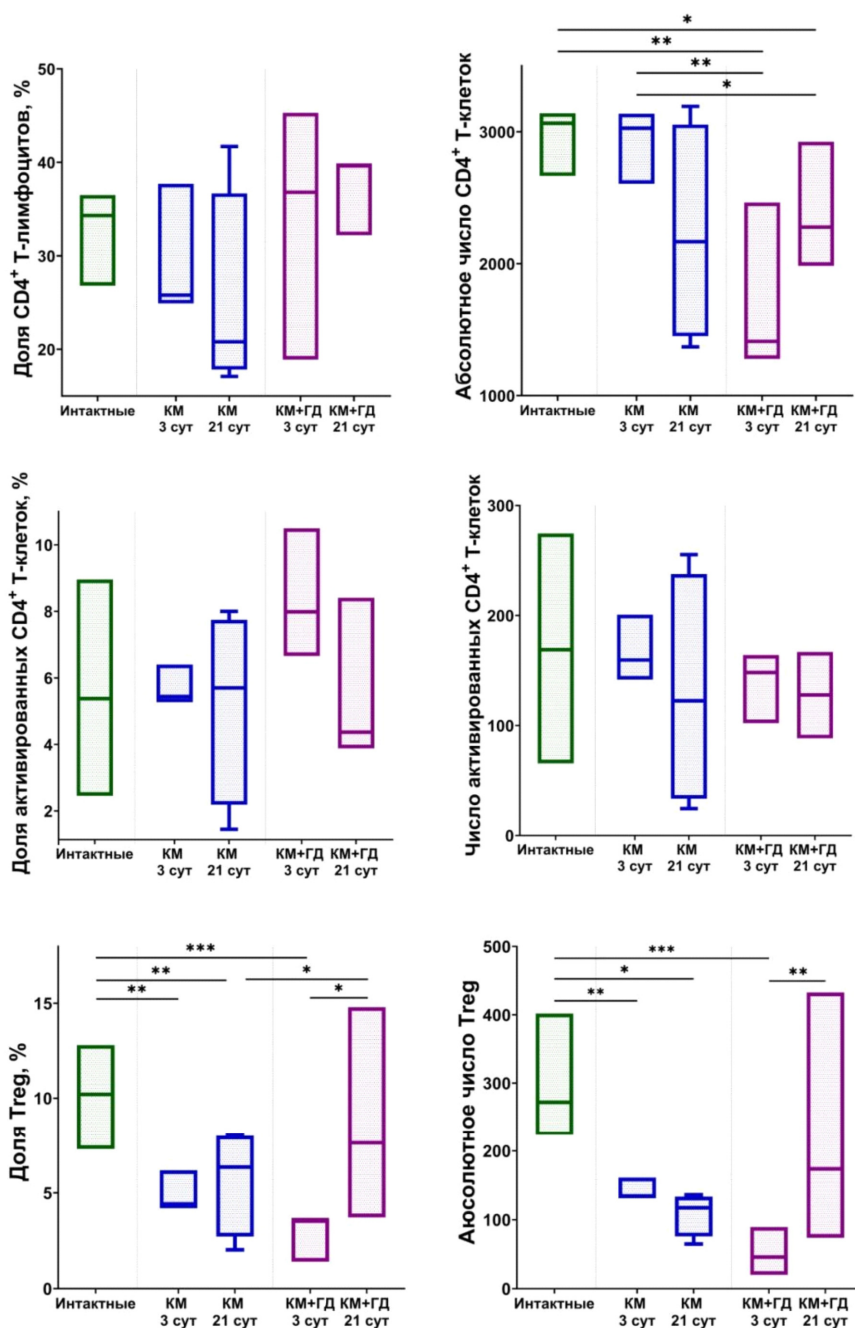


Рис. 1. Процентное содержание и абсолютное количество Т-хелперов (CD4⁺), активированных Т-хелперов (CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺) и Treg (CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺) в периферической крови крыс при введении клеток аллогенного КМ и терапии гликоделином на фоне аллогенной трансплантации (n = 4, M ± m): данные представлены в виде среднего и стандартной ошибки среднего; * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001 (двухфакторный ANOVA, апостериорный тест Тьюки для множественных сравнений)

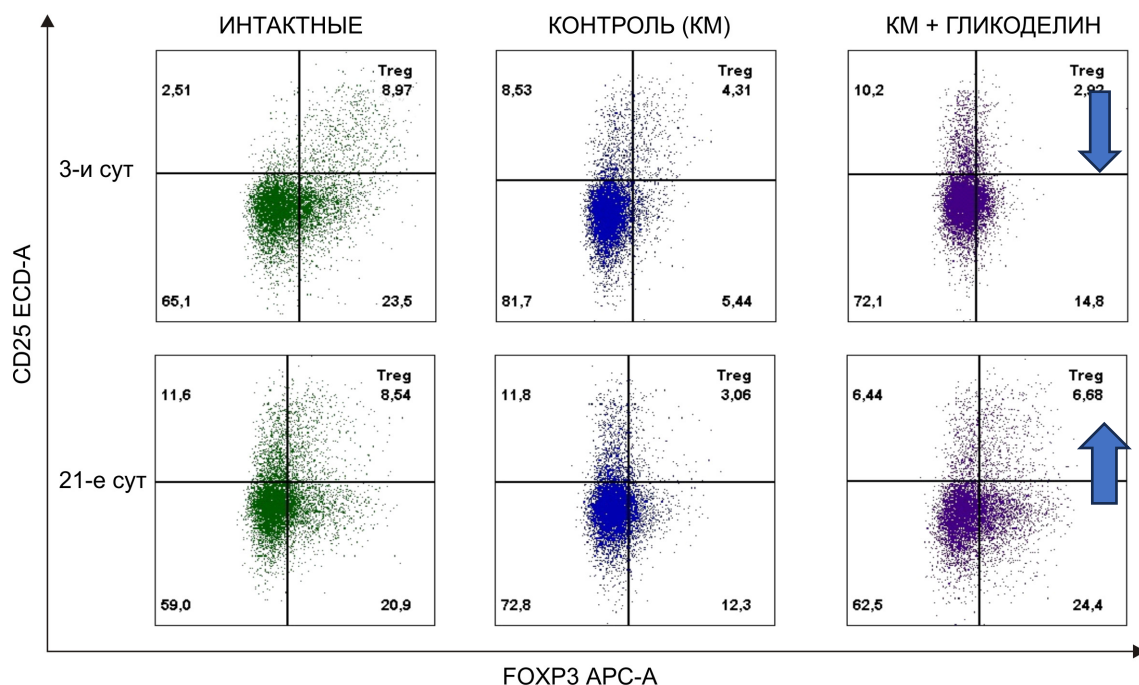


Рис. 2. Уровень Treg в крови экспериментальных животных на 3-и и 21-е сут после трансплантации КМ и введения гликоделина на примере одного эксперимента: по оси абсцисс – интенсивность флуоресценции клеток, окрашенных анти-FOXP3-антителами; по оси ординат – интенсивность флуоресценции клеток, окрашенных анти-CD25-антителами

(на 21-е сут) под воздействием гликоделина в сравнении с группой, которой вводили КМ. В целом повышение Treg под воздействием гликоделина является крайне важным иммуномодулирующим эффектом, приводящим к подавлению иммунного ответа на аллогенные клетки.

Влияние гликоделина на количество Т-хелперов и Treg в селезенке экспериментальных животных. В селезенке крыс, не подвергавшихся никаким воздействиям (1-я группа), были видны хорошо развитые функциональные зоны. В красной пульпе отчетливо определялись широкие заполненные клетками селезеночные тяжи, в которых наблюдалось умеренное скопление CD4⁺ лимфоцитов (Т-хелперов). Сосуды красной пульпы были умеренно расширены и заполнены клетками крови. Белая пульпа, по

визуальной оценке, занимала около трети площади органа. Периартериальная лимфоидная муфта (ПАЛМ) выглядела широкой и многоклеточной. По краю ПАЛМ лимфоциты формировали скопления с преобладанием CD4⁺-клеток. Наблюдаемые лимфоидные узелки (В-зона) различались по размеру, большая их часть была активна. В маргинальной зоне определялись скопления CD4⁺-лимфоцитов. В селезенке животных, которым вводили только аллогенный КМ (2-я группа) начиная с 3-х сут увеличивался объем белой пульпы. В её зонах наблюдалось умеренное, местами единичное присутствие положительно окрашенных CD4⁺-клеток. В маргинальной зоне обнаруживались клетки, экспрессирующие молекулу CD4. Вплоть до 21-го дня эксперимента зоны белой пульпы выглядели активными и крупными. Ви-

зуализировались множественные лимфоциты, которые формировали в пульпе диффузные скопления или лимфоцитарные муфточки вокруг кисточковых артериол. Экспрессию молекулы Т-хелперов CD4 в основном детектировали в краевой зоне белой пульпы. Более интенсивное окрашивание CD4⁺-клеток присутствовало в тяжах красной пульпы органа (рис. 3).

В селезенке крыс опытной (3-й) группы (аллогенный КМ+гликоделин) на третий день после аллотрансплантации определялись крупные и мелкие сосуды венозного русла с широким просветом и с клетками крови. Крупные скопления CD4⁺-лимфоцитов наблюдались в тяжах красной пульпы, переполненных клетками. Белая пульпа занимала более 40 % площади органа. Все её зоны выглядели развитыми и активными, В-зона была представлена крупными лимфоидными узелками, в которых обнаруживались признаки пролиферации, а Т-зоны составляли значительную часть белой пульпы, формируя плотное скопление вокруг центральной артерии. Экспрессирующие CD4-лимфоциты находились вдоль края ПАЛМ. Хотя вплоть до окончания эксперимента функциональные зоны белой пульпы пребывали в состоянии активности, размеры Т- и В-зон были уменьшены или не изменены. Визуально количество CD4⁺-клеток уменьшалось, пролиферация была немного снижена, но наблюдалось накопление Т-хелперов в тяжах красной пульпы, где обычно и завершается процесс их дифференцировки (рис. 3).

Для углубленного анализа полученных данных была проведена их статистическая обработка по сопоставлению экспрессии молекулы CD4 и транскрипционного фактора FOXP3 в белой пульпе селезенки разных групп животных. В итоге было установлено, что у интактных животных количество Т-хелперов (CD4⁺) было выше, чем Т-эффек-

торов (CD8⁺). Введение КМ (2-я группа) приводило к быстрому повышению уровня Т-хелперов в белой пульпе селезенки, которое наблюдалось на 3-и и 21-е сут эксперимента. Применение гликоделина (3-я группа) не влияло на уровень Т-хелперов, однако на 21-е сут эксперимента приводило к снижению количества этих клеток в белой пульпе селезенки. Таким образом, гликоделин снижал уровень Т-хелперов на 21-е сут эксперимента (таблица).

Показано, что введение КМ не изменяло уровень экспрессии FOXP3 в белой пульпе селезенки у экспериментальных животных. Применение гликоделина на фоне введения КМ приводило к достоверному снижению уровня FOXP3 на 3-и сут, однако на 21-е сут эффект менялся на противоположный, при этом различия были достоверными также и по отношению к группе сравнения (см. таблицу).

Таким образом, гликоделин обладает самостоятельным повышающим эффектом в отношении экспрессии маркера Treg FOXP3, что может приводить к локальному снижению иммунного ответа на аллоантигены. Именно этот аспект гликоделина более всего важен и интересен, если рассматривать данный белок с позиции иммунофармакологии.

Влияние гликоделина на уровень Т-хелперов и Treg в брыжеечных лимфатических узлах у экспериментальных животных. Оценивая динамику экспрессии CD4 в брыжеечных лимфатических узлах, показано, что при введении аллогенных клеток КМ с первых дней эксперимента в лимфоузлах верифицировали экспрессию маркера Т-хелперов в синусах коркового вещества и в виде скоплений в зонах коры. К 21-м сут позитивно окрашенные клетки группами присутствовали в глубоких слоях коркового вещества, в межузелковых пространствах и формировали крупные скопления в тяжах мозгового вещества.

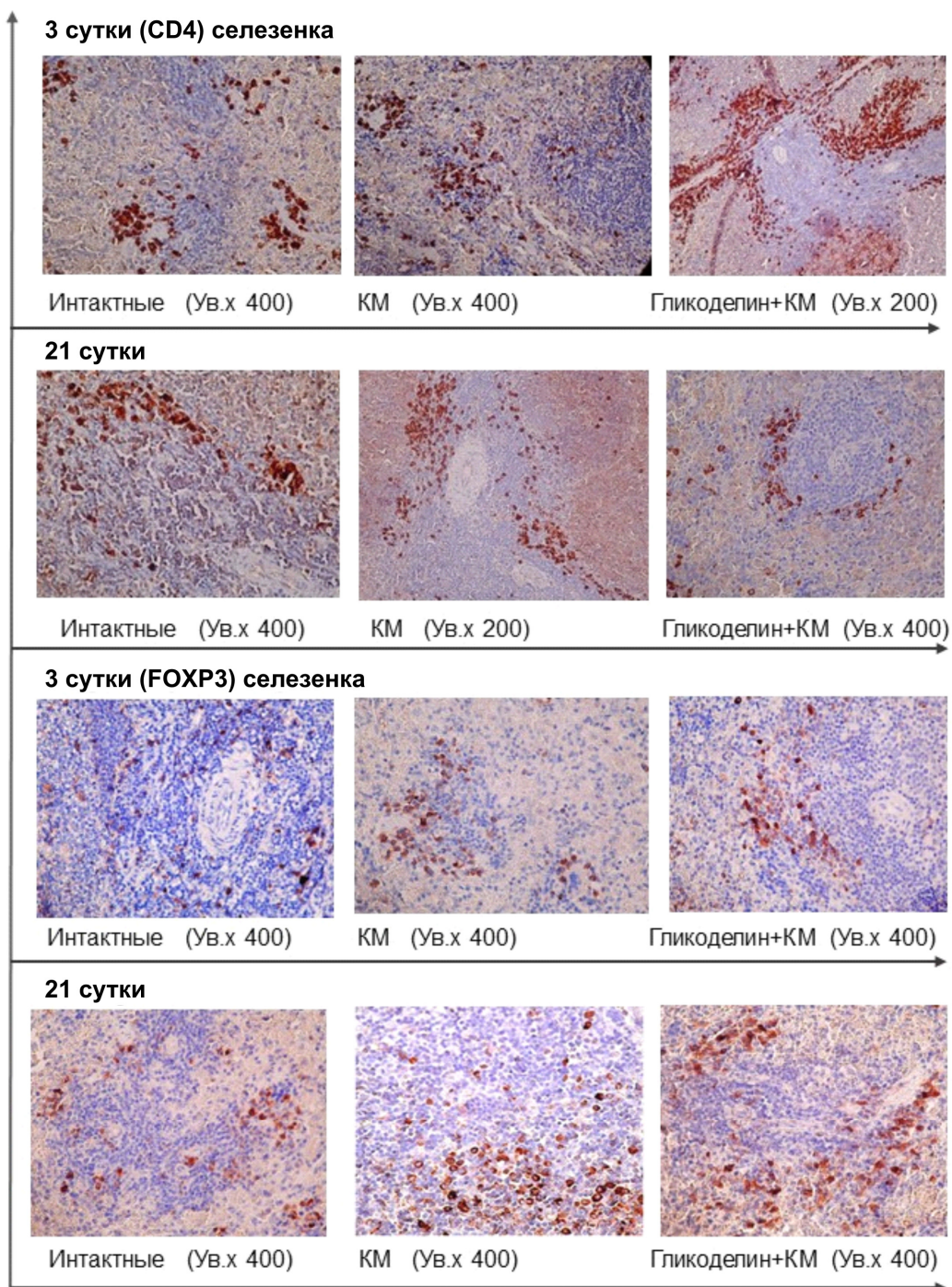


Рис. 3. Экспрессия CD4/FOXP3 в селезенке экспериментальных животных, иммуногистохимия, ув. $\times 200$, $\times 400$, на примере отдельных срезов

Влияние гликоделина на экспрессию CD4 и FOXP3 в белой пульпе селезенки, $M \pm m$

Экспрессия маркера, % клеток	Интактные, $n = 8$	КМ, 3-и сут, $n = 12$	КМ, 21-е сут, $n = 12$	КМ+ГД, 3-и сут, $n = 12$	КМ+ГД, 21-е сут, $n = 12$
<i>Селезенка</i>					
CD4	15,34 ± 4,56	25,83 ± 6,43*	29,11 ± 7,23*	21,74 ± 6,24*	20,57 ± 7,76*#
FOXP3	9,54 ± 3,13	9,06 ± 4,22	6,14 ± 2,43	6,33 ± 2,78#	12,11 ± 6,42*#
<i>Брыжеечные лимфоузлы</i>					
CD4	12,04 ± 4,87	14,68 ± 5,44	14,77 ± 6,14	22,43 ± 7,76*	15,02 ± 5,69#
FOXP3	9,76 ± 4,74	9,55 ± 5,12	7,63 ± 4,32	7,87 ± 5,02	12,66 ± 7,13*#

Примечание: # – различия между соответствующими по срокам группами КМ и КМ+ГД, * – различия по отношению к группе интактных животных, обозначены только достоверные ($p < 0,05$) различия (двухфакторный ANOVA, апостериорный тест Тьюки для множественных сравнений).

Введение гликоделина в начале эксперимента (3-и сут) не влияло на уровень Т-хелперов (CD4⁺), однако повышало этот показатель на 21-е сут. Анализ экспрессии FOXP3 показал, что введение КМ не влияло на уровень Treg на 3-и и 21-е сут. Экспрессия FOXP3 на 3-и сут отмечена в единичных клетках, расположенных диффузно в пределах коркового вещества органа, в межузелковых пространствах и в субкапсулярном синусе. К концу наблюдения (21-е сут) экспрессию FOXP3 верифицировали диффузно единично в пределах коркового вещества и в виде скоплений в субкапсулярном синусе органа. Введение гликоделина достоверно повышало экспрессию маркера Treg на 21-е сут эксперимента.

Корреляционный анализ показал, что под воздействием гликоделина между параметрами экспрессии CD4 в селезенке и брыжеечных лимфоузлах возникает тесная прямая корреляционная связь ($r = 0,88$; $p < 0,05$), при этом не обнаружено взаимосвязей с уровнем периферических Т-хелперов. В отношении экспрессии FOXP3 под воздействием гликоделина обнаружена корреляционная связь между уровнем периферических Treg и экспрессией FOXP3 в селезенке ($r = 0,74$; $p < 0,05$).

Таким образом, на уровне брыжеечных лимфатических узлов, гликоделин снижал

уровень Т-хелперов на 21-е сут эксперимента, одновременно повышая количество Treg. В целом повышение уровня Treg приводит к более успешной трансплантации аллогенных клеток.

Выводы

Установлено, что гликоделин снижал абсолютное количество Т-хелперов в периферической крови крыс на 3-й и 21-й день после аллотрансплантации и увеличивал число Treg на 21-й день эксперимента. В белой пульпе селезенки гликоделин снижал уровень Treg на 3-и сут, но повышал их количество на 21-е сут, при этом снижая число Т-хелперов. На уровне брыжеечных лимфатических узлов гликоделин снижал уровень Т-хелперов на 21-е сут эксперимента, одновременно повышая количество Treg. В целом наблюдался односторонний и распределенный эффект гликоделина на формирование иммунного ответа на уровне Т-хелперов, который заключался в снижении Т-хелперов, но повышении Treg на 21-е сут эксперимента. Очевидно, что более выраженный эффект гликоделина мы наблюдали на 21-е сут эксперимента, когда формируются антигенспецифические Treg.

В целом гликоделин снижал количество Т-хелперов как во вторичных органах им-

мунной системы, так и в периферической крови, при этом между пулом CD4⁺-клеток в селезенке и лимфоузлах возникает корреляционная связь. Что характерно для данного эксперимента: также возникает корреляционная связь между Treg на периферии и уровнем FOXP3 в селезенке.

Важно отметить, что ранее мы показали, что гликоделин в аналогичных экспериментах обеспечивал нормализацию содержания белков острой фазы воспаления (СРБ, орозомукоид и α -2М) до уровня интактных животных [9], а также снижал уровень провоспалительного цитокина IL-17A [13]. Гистологическое исследование срезов селезенки выявило, что гликоделин активировал клетки иммунной системы, стимулируя их пролиферацию (Ki-67) и их дифференцировку, что проявилось увеличением числа плазматических клеток. К концу исследования (21-е сут) существенно снижалось содержание макрофагов (CD68⁺), и наблюдалась эозинофильная инфильтрация [14]. Таким образом, гликоделин способен реализовать иммуносупрессорный эффект в отношении аллогенных клеток, что ведет к более успешному приживлению трансплантата.

Известно, что на уровне клеток человека рекомбинантный гликоделин в условиях длительного культивирования *in vitro* повышал уровень антигенспецифических Treg и экспрессию FOXP3 *de novo* с одновременным угнетением функций эффекторных Т-клеток. Авторы делают вывод о потенциальном терапевтическом эффекте гликоделина при аутоиммунных заболеваниях за счет предотвращения развития эффекторных Т-клеток и индукции антигенспецифических Treg [15]. Таким образом, полученные нами данные также демонстрируют иммунодепрессивный эффект гликоделина, что ведет к подавлению иммунного ответа на аллогенные клетки.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Dixit A., Balakrishnan B., Karande A.A. Immunomodulatory activity of glycodelin: implications in allograft rejection. *Clin Exp Immunol.* 2018; 192 (2): 213–223.
2. Schneider M., Muley T., Kabn N., Warth A., Thomas M., Herth F.J., Dienemann H., Meister M. Glycodelin is a potential novel follow-up biomarker for malignant pleural mesothelioma. *Oncotarget.* 2016; 7 (44), 1–13.
3. Zamorina S.A., Troynich Y.N., Loginoва N.P., Charushina Y.A., Shardina K.Y., Timganova V.P. Pregnancy-Associated Proteins as a Tool in the Therapy of Autoimmune Diseases and Alloimmune Disorders (Review). In: Rocha, A., Isaeva, E. (eds) *Science and Global Challenges of the 21st Century – Science and Technology.* Perm Forum 2021. Lecture Notes in Networks and Systems, vol 342. Springer, Cham 2021.
4. Cui J., Liu Y., Wang X. The roles of glycodelin in cancer, development and progression. *Front. Immunol.* 2017; 8, 1685.
5. Литвинова Л.С., Гуцол А.А., Сохоневич Н.А., Кофанова К.А., Хазиахматова О.Г., Шуплецова В.В., Кайгородова Е.В., Гончаров А.Г. Основные поверхностные маркеры функциональной активности Т-лимфоцитов. *Медицинская иммунология* 2014; 16 (1): 7–26 / Litvinova L.S., Gutsol A.A., Sokhnevich N.A., Kofanova K.A., Khaziakhmatova O.G., Shupletsova V.V., Kaigorodova E.V., Goncharov A.G. Basic surface markers of functional activity T-lymphocytes. *Medical Immunology* 2014; 16 (1): 7–26 (in Russian).
6. Хайдуков С.В., Зурочка А.В. Цитометрический анализ субпопуляций Т-хелперов (Th1, Th2, Treg, Th17, Т-хелперы активированные). *Медицинская иммунология* 2011; 13 (1): 7–16 / Khaidukov S.V., Zurochka A.V. Analysis of T Helper subpopulations (Th1, Th2, Treg, Th17, Activated T-Helpers) by means of

flow cytometry. *Medical Immunology* 2011; 13 (1): 7–16 (in Russian).

7. Rodríguez-Perea A.L., Arcia E.D., Rueda C.M., Velilla P.A. Phenotypical characterization of regulatory T cells in humans and rodents. *Clin. Exp. Immunol.* 2016; 185 (3): 281–91.

8. Чулкова С.В., Стилиди И.С., Глухов Е.В., Гривцова Л.Ю., Неред С.Н., Тупицын Н.Н. Селезенка периферический орган иммунной системы. Влияние спленэктомии на иммунный статус. Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2014; 1–2 (94) / Chulkova S.V., Stilidi I.S., Glukhov E.V., Grivtsova L.Yu., Nered S.N., Tupitsyn N.N. The spleen is a peripheral organ of the immune system. The effect of splenectomy on the immune status. *Bulletin of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences.* 2014; 1–2 (94) (in Russian).

9. Заморина С.А., Бочкова М.С., Тимганова В.П., Ужвийук С.В., Шардина К.Ю., Власова В.В., Раев М.Б. Влияние гликоделина на уровень Т-регуляторных лимфоцитов и белков острой фазы воспаления у крыс Wistar при введении аллогенных клеток костного мозга. *Цитология* 2023; 5 (65): 475–482 / Zamorina S.A., Bochkova M.S., Timganova V.P., Uzhviyuk S.V., Shardina K.Yu., Vlasova V.V., Raev M.B. The effect of glycodelin on the level of T-regulatory lymphocytes and acute phase proteins in Wistar rats with the introduction of allogeneic bone marrow cells. *Cell Tiss. Biol.* 2024; 18, 58–65 (in Russian)..

10. Заморина С.А., Бочкова М.С., Тимганова В.П., Власова В.В., Любимов А.В., Логинова Н.П., Чарушина Ю.А., Чемурзиева Н.В., Раев М.Б. Влияние пептидов трофобластического В1-гликопротеина на уровень периферических и локальных Т-регуляторных лимфоцитов у крыс wistar при аллогенной трансплантации клеток костного мозга. *Пермский медицинский журнал* 2023; 6 (4): 135–147 / Zamorina S.A., Bochkova M.S., Timganova V.P., Vlasova V.V., Lyubimov A.V., Loginova N.P., Charusheva Yu.A., Chemurzieva N.V.,

Raev M.B. Study of pregnancy specific B1-glycoprotein peptides at the level of peripheral and local T-regulatory lymphocytes in Wistar rats during allogeneic bone marrow cell transplantation. *Perm Medical Journal* 2023; 6 (4): 135–147 (in Russian).

11. Sakaguchi S., Yamaguchi T., Nomura T., Ono M. 2008. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell.* 2008; 133: 775–787.

12. Корсунский И.А., Румянцев А.Г., Быковская С.Н. Роль регуляторных Т-клеток CD4⁺CD25⁺ и мезенхимальных стволовых клеток костного мозга в подавлении реакции трансплантат против хозяина. *Онкогематология* 2008; 3: 45–51 / Korsunsky I.A., Rumyantsev A.G., Bykovskaya S.N. The role of regulatory T-cells CD4⁺CD25⁺ and mesenchymal stem cells of bone marrow in suppressing the graft-versus-host reaction. *Oncobematology* 2008; 3: 45–51 (in Russian).

13. Бочкова М.С., Тимганова В.П., Шардина К.Ю., Ужвийук С.В., Логинова Н.П., Тройнич Я.Н., Заморина С.А. Влияние гликоделина на цитокиновый профиль крыс при аллогенной трансплантации клеток костного мозга. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2022; 5 (173): 606–610 / Bochkova M.S., Timganova V.P., Shardina K.Yu., Uzhviyuk S.V., Loginova N.P., Troinich Y.N., Zamorina S.A. Effect of Glycodelin on the Cytokine Profile of Rats during Allogeneic Bone Marrow Cell Transplantation. *Bull Exp Biol Med.* 2022; 173: 636–640 (in Russian).

14. Тройнич Я.Н., Логинова Н.П., Заморина С.А., Раев М.Б. Влияние рекомбинантного гликоделина на структуру селезенки при введении аллогенных клеток костного мозга. *Пермский медицинский журнал* 2022; 6 (39): 125–132 / Troynich Ya.N., Loginova N.P., Zamorina S.A., Raev M.B. Effect of recombinant glycodelin on the structure of the spleen when introducing allogeneic bone marrow cells. *Perm Medical Journal* 2022; 6 (39): 125–132 (in Russian).

15. Ochanina Z., Geiger-Maor A., Dembinsky-Vaknin A., Karussis D., Tykocinski M.L., Rachmilewitz J. Inhibition of effector function but not T cell activation and increase in FoxP3 expression in T cells differentiated in the presence of PP14. PLoS One. 2010; 5 (9): e12868.

Финансирование. Статья написана в рамках НИОКТР «Изучение механизмов регуляции клеток иммунной системы и разработка методов их оценки в норме и патологии», Рег. номер: 124020500027-7 («ИЭГМ УрО РАН»).

Соблюдение этических стандартов. Содержание крыс и манипуляции с ними проведены в соответствии с «Правилами

проведения работ с использованием экспериментальных животных», с соблюдением требований Совета Европейского сообщества об использовании лабораторных животных (86/609/ЕЕС). На эксперименты получено разрешение этического комитета ИЭГМ УрО РАН (IRB00010009) от 15.02.2022.

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

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 12.09.2024

Одобрена: 15.09.2024

Принята к публикации: 16.09.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Влияние гликоделина на формирование иммунного ответа на уровне Т-хелперов и Т-регуляторных клеток в эксперименте *in vivo* / С.А. Заморина, Я.Н. Тройнич, Н.П. Логинова, Н.В. Чемурзиева, М.С. Бочкова, В.П. Тимганова, В.В. Власова, М.Б. Раев // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 5. – С. 147–159. DOI: 10.17816/pmj415147-159

Please cite this article in English as: Zamorina S.A., Troynich Ya.N., Loginova N.P., Chemurzieva N.V., Bochkova M.S., Timganova V.P., Vlasova V.V., Rayev M.B. Influence of glycodelin on the formation of immune response at the level of T-helpers and T-regulatory cells in an *in vivo* experiment. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 5, pp. 147-159. DOI: 10.17816/pmj415147-159

ЮБИЛЕИ

Персоналии

УДК 612.017.1:92Черешнев

DOI: 10.17816/pmj415160-166

ВАЛЕРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ ЧЕРЕШНЕВ – ОРГАНИЗАТОР ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ НА ЗАПАДНОМ УРАЛЕ

А.С. Благоднравова, Ю.А. Уточкин, А.С. Чеснокова, Е.В. Старкова*

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

VALERY ALEKSANDROVICH CHERESHNEV – ORGANIZER OF THE IMMUNOLOGICAL SERVICE IN THE WESTERN URALS

A.S. Blagonravova, Yu.A. Utochkin, A.S. Chesnokova, E.V. Starkova*

¹E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Статья посвящена 80-летию Валерия Александровича Черешнева – российского ученого, академика РАН, известного своими работами в области иммунологии и патофизиологии. Начав свою карьеру в Пермском государственном медицинском институте, В.А. Черешнев после его окончания с отличием продолжил обучение в аспирантуре. Защитил диссертации: кандидатскую на тему «О роли свойств микробной клетки и макроорганизма в механизме развития ранней фагоцитарной реакции на введение брюшнотифозной вакцины» (1970) и докторскую на тему «Закрытая травма груди в комбинации с гамма-облучением (клиника, патогенез, лечение, медицинская защита)» (1982). В.А. Черешнев работал в различных высших учебных заведениях, возглавлял научно-исследовательские лаборатории. В 1988 г. он становится директором вновь созданного в г. Перми Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН; в дальнейшем на его основе в г. Екатеринбурге организовал филиал, преобразованный в Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, где он также стал директором. Валерий Александрович был избран членом-корреспондентом РАН, академиком РАН, председателем УрО РАН и вице-президентом РАН, председателем Комитета по науке и наукоемким технологиям Государствен-

© Благоднравова А.С., Уточкин Ю.А., Чеснокова А.С., Старкова Е.В., 2024

тел. +7 966 797 36 13

e-mail: starkova.ev@mail.ru

[Благоднравова А.С. – доктор медицинских наук, доцент, ректор; Уточкин Ю.А. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом права; Чеснокова А.С. – студентка V курса педиатрического факультета; Старкова Е.В. (*контактное лицо) – студентка V курса педиатрического факультета].

© Blagonravova A.S., Utochkin Yu.A., Chesnokova A.S., Starkova E.V., 2024

tel. +7 966 797 36 13

e-mail: starkova.ev@mail.ru

[Blagonravova A.S. – DSc (Medicine), Associate Professor, Rector of PSMU; Utochkin Yu.A. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Public Health and Healthcare with a course in Law; Chesnokova A.S. – 5th-year student of the Pediatric Faculty, Starkova E.V. (*contact person) – 5th-year student of the Pediatric Faculty].

ной думы ФС РФ. Кроме того, он был избран президентом Российского научного общества иммунологов, организовал на Урале Общество иммунологов Урала и активно развивает иммунологическую службу на Западном Урале.

Ключевые слова. Иммунология, медицина, академик РАН, патофизиология.

The article is dedicated to the 80th anniversary of Valery Aleksandrovich Chereshevnev, a Russian scientist, academician of the Russian Academy of Sciences, known for his works in the field of immunology and pathophysiology. V.A. Chereshevnev began his career at Perm State Medical Institute, where he continued his postgraduate studies after graduating with honors. In 1970, he defended his PhD thesis on the topic "On the role of the properties of microbial cells and macroorganisms in the mechanism of development of an early phagocytic reaction to the introduction of typhoid vaccine". In 1982, he defended his doctoral dissertation on the topic "Closed chest injury in combination with gamma irradiation (clinic, pathogenesis, treatment, medical protection)." He worked as a lecturer and professor in various educational institutions, and also headed scientific laboratories. In 1988, he became the director of the Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, and then organized a branch in Yekaterinburg, which was later transformed into the Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, where he also became the director. Valery Aleksandrovich was elected a corresponding member of the Russian Academy of Sciences, academician of the Russian Academy of Sciences, Chairman of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences and Vice-President of the Russian Academy of Sciences, Chairman of the Committee on Science and High Technologies of the State Duma of the Federal Assembly of the Russian Federation. In addition, he was elected President of the Russian Scientific Society of Immunologists, organized the Society of Immunologists of the Urals. Currently he is actively developing immunological services in the Western Urals.

Keywords: immunology, medicine, academician of the RAS, pathophysiology.

ВВЕДЕНИЕ

Валерий Черешнев родился 24 октября 1944 г. в Хабаровске в семье военного офицера и студентки мединститута. В раннем детстве он познакомился с медициной, посещая лекции в Хабаровском медицинском институте вместе со своей мамой Еленой Сергеевной. Педагоги вспоминали, что мальчик всегда внимательно слушал лекции и никогда не беспокоил окружающих. Валерий Александрович шутливо отмечает, что это, вероятно, определило его будущую профессиональную деятельность, так как он усваивал первые знания медицины «с молоком матери».

Отец Валерия Черешнева, Александр Федорович, воевал на Дальневосточном фронте, награжден орденами Красного Знамени и Красной Звезды и четырьмя медалями. После войны остался служить в частях МВД. Семья переезжала с одного места на

другое и оказалась в г. Соликамске Пермской области. Черешнев-старший был страстным любителем литературы, у них дома была обширная библиотека с произведениями таких авторов, как Достоевский, Пушкин, Стендаль, Мопассан. Валерий хотел стать журналистом, но в 1960 г., в возрасте 42 лет, Александр Федорович скончался от рака желудка. Его смерть произвела на молодого Валерия большое впечатление, и он решил посвятить свою жизнь изучению причин онкологических заболеваний. После успешного окончания школы с золотой медалью и сдачи четырех вступительных экзаменов Валерий Александрович начал обучение в Пермском государственном медицинском институте (ПГМИ). Его интерес к научным исследованиям проявился уже в процессе учебы. С четвертого курса он стал старостой кружка на кафедре патофизиологии и занимался экспериментами на животных. В 1968 г. Вале-

рий Александрович с отличием окончил медицинский институт по специальности «Лечебное дело» и поступил в аспирантуру. На третьем году обучения, в 1970-м, он успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «О роли свойств микробной клетки и макроорганизма в механизме развития ранней фагоцитарной реакции на введение брюшнотифозной вакцины». Его научным руководителем был известный ученый, заведующий кафедрой патофизиологии профессор Ростислав Борисович Цынкаловский [1].

В.А. Черешнев работал ассистентом на кафедре патологической физиологии с 1970 по 1974 г., затем стал доцентом с 1976 по 1983 г. Он также возглавлял Проблемную научную лабораторию неотложных состояний (1976–1983) и Центральную научно-исследовательскую лабораторию (1983–1988) в ПГМИ. В 1982 г. Валерий Александрович защитил докторскую диссертацию на тему «Закрытая травма груди в комбинации с гамма-облучением (клиника, патогенез, лечение, медицинская защита)», его научными консультантами были уважаемые преподаватели – профессора Виктор Николаевич Каплин и член-корреспондент РАМН, заслуженный деятель науки Евгений Антонович Вагнер.

В 1932 г. в Перми было создано Уральское отделение Академии наук СССР (в настоящее время – Российская академия наук). Валерий Александрович Черешнев был назначен директором-организатором нового Института экологии и генетики микроорганизмов при Пермском научном центре Уральского отделения АН СССР. В дальнейшем он выиграл конкурс на должность директора этого института (1988–2003 гг.).

В 1990 г. Валерия Александровича избрали членом-корреспондентом РАН, а в 1997 г. – академиком РАН. В 1999 г. его выбрали председателем Уральского отделения РАН и вице-президентом РАН. С этого мо-

мента основным местом работы Валерия Александровича стал Екатеринбург.

Здесь в 2000 г. Валерий Александрович создал филиал Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН, который в январе 2003 г. был преобразован в Институт иммунологии и физиологии УрО РАН. Академик Черешнев руководил этим институтом до 2018 г., сейчас он является его научным руководителем.

Свою будущую жену, Маргариту Владимировну, Валерий Александрович встретил, когда они учились на первом курсе мединститута. В настоящее время Маргарита Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, опытный клиницист-офтальмолог и ученый офтальмоиммунолог. До своего переезда в Екатеринбург в 2002 г. она активно занималась практической деятельностью, работая сначала в городской клинической больнице № 2, а затем ассистентом, доцентом, профессором на кафедре глазных болезней в Пермской медакадемии. В настоящее время она занимает должность главного научного сотрудника в Институте иммунологии и физиологии УрО РАН. Вместе с Валерием Александровичем они идут по жизни 57 лет, начиная со студенческой скамьи. Семья является надежным и достойным тылом, оказывая Валерию Александровичу всевозможную поддержку во всех его делах. Сегодня дочь Татьяна – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведует кафедрой офтальмологии в Пермском медицинском университете; сын Владимир – доктор экономических наук, работает в сфере бизнеса. В семье Черешневых четыре внука: Александр (экономист), Анна (математик, биолог), Лука (студент) и Богдан (школьник).

Еще будучи студентом на кафедре патологической физиологии, Валерий Александрович увлекся иммунологией, в то время его учителя Р.Б. Цынкаловский и В.Н. Каплин

разрабатывали оригинальное научное направление в иммунологии. Кроме того, в Перми при Е.А. Вагнере ежегодно проходили научные конгрессы не только по хирургии, но и по патофизиологии, иммунологии, травматологии, организации здравоохранения, истории медицины. В дальнейшем и кандидатская, и докторская диссертации Черешнева касались именно вопросов иммунологии. Неудивительно, что он был избран председателем Уральского общества иммунологов, и по его инициативе в 2001 г. в Екатеринбурге состоялась первая конференция иммунологов Урала, вышел первый номер журнала «Иммунология Урала», вторая конференция – в 2002 г. на базе курорта «Усть-Качка» Пермской области. С тех пор эти конференции регулярно проводились вначале в городах Урала (включая Пермь, Челябинск, Уфа, Оренбург, Ижевск), а затем в других городах России (Тюмень, Сыктывкар). В 2015 г. в Перми состоялась XII Конференция иммунологов Урала, на которой обсуждались вопросы фундаментальной и клинической иммунологии. В мероприятии приняли участие эксперты в таких областях, как иммунофармакология, иммунология репродукции, иммунобиотехнология, иммунодиагностика, и других. Председателем оргкомитетов всех конференций был В.А. Черешнев.

Исполняя обязанности Президента Российского научного общества иммунологов (РНОИ), академик В.А. Черешнев инициировал переформатирование российских съездов иммунологов в Объединенные иммунологические форумы с целью интегрирования всех иммунологических научно-общественных организаций и привлечения заинтересованных специалистов из других областей медицины. Первый такой форум был проведен в г. Екатеринбурге в 2004 г., на котором Черешнев был избран Президентом РНОИ.

Валерий Александрович Черешнев организовал и провёл пять Объединённых иммунологических форумов. В этих мероприятиях активно участвовали многие специалисты, обсуждались актуальные проблемы фундаментальной и клинической иммунологии в современной медицине. Среди участников были эксперты из областей акушерства и гинекологии, гастроэнтерологии, дерматологии, инфекционных и ЛОР-заболеваний, неонатологии, педиатрии, пульмонологии, фармакологии, реаниматологии, хирургии и офтальмологии. 5-й Объединённый иммунологический форум прошёл в 2024 г. в Пушкинских горах Псковской области, на котором академик Черешнев стал почетным президентом РНОИ.

Ежегодно во многих городах России проводятся конференции по проблемам иммунологии, которые предназначены не только иммунологам, но и врачам различных специальностей с целью повышения роли иммунологии в медико-биологических отраслях знаний, поскольку она играет ведущую роль в патогенезе основных заболеваний современного человека, в том числе и при онкологических, аутоиммунных, аллергических, инфекционных заболеваниях и, конечно же, при COVID-19.

Впечатляет, насколько широк диапазон творческих и научных интересов Валерия Александровича. Он является выдающимся экспертом в областях экспериментальной и клинической иммунологии, иммунофизиологии, радиационной иммунологии и патофизиологии экстремальных состояний. Кроме того, он исследует вопросы социально-демографической безопасности и здоровья нации.

Ключевые направления его научной работы охватывают экологию и иммунитет, иммунофизиологию, а также механизмы функционирования иммунной системы в условиях воспаления, стресса, сердечно-сосудистых

заболеваний, опухолей, глазных болезней и СПИДа. В рамках своей теории адаптации иммунной системы к экстремальным факторам Валерий Александрович предложил ряд оригинальных научных концепций и теоретических положений, на основе которых были внедрены новые технологии в практическую медицину.

Он разработал концепцию системного воспаления как типичного патологического процесса и обосновал значение экологической цепи «макроорганизм – бактерии – вирусы» в развитии соматических заболеваний. И это лишь некоторые из его научных достижений [3].

В 1994 г. по инициативе академика В.А. Черешнева в Перми была основана кафедра микробиологии и иммунологии на базе Пермского государственного университета. В 2008 г. в Пермском государственном медицинском университете имени академика Е.А. Вагнера была создана кафедра иммунологии. В Екатеринбурге в 2000 г. открылась кафедра иммунохимии в Уральском Федеральном университете имени первого Президента России Б.Н. Ельцина. Академик Черешнев продолжает успешно возглавлять эти кафедры и по сей день, его лекции привлекают множество слушателей, включая студентов, биологов и врачей различных специальностей. Под его руководством сформировалась известная в России научная школа, объединяющая не только сотрудников его институтов и кафедр, но и широкий круг исследователей из различных областей биологии и медицины. В результате его деятельности было подготовлено и защищено 35 кандидатских и 53 докторских диссертации [4]. Опубликовано свыше 900 научных работ, включая 74 книги и монографии, два атласа, 45 учебных изданий, среди которых 15 учебников, семь курсов лекций и 12 пособий для вузов, а также ряд руководств по комбинирован-

ным радиационным поражениям, клинической иммунологии и хирургии, методические рекомендации и справочник для клинических иммунологов. Запатентовано 44 изобретения и два открытия. Кроме того, он является автором 169 общественных публикаций на темы социально-политических и гуманитарных проблем, а также редактором 67 трудов. В процессе преподавания патологической физиологии и иммунологии в вузах активно используются материалы его монографий, статей, научных докладов. А учебники «Патофизиология» в соавторстве с Б.Г. Юшковым и «Иммунология» в соавторстве с К.В. Шмагелем – настольные книги студентов при изучении предмета.

На протяжении многих лет академик В.А. Черешнев занимал должность председателя Экспертного совета ВАК по биологическим наукам, руководил секцией экологической политики Научно-экспертного совета при Председателе Совета Федерации РФ и входил в состав Совета Российского фонда фундаментальных исследований.

Он также является главным редактором «Российского иммунологического журнала» и «Вестника Уральской медицинской академической науки», а в течение нескольких лет возглавлял издания вестника УрО РАН «Наука. Общество. Человек» и «Иммунология Урала».

С 2007 по 2016 г. В.А. Черешнев был депутатом Государственной Думы Федерального Собрания Российской Федерации и председателем Комитета по науке и наукоемким технологиям (рисунок).

Его значительный вклад в развитие российской науки и общественную деятельность был отмечен множеством высоких государственных и научных наград, включая медаль «За трудовое отличие», ордена «Дружбы», «За заслуги перед Отечеством» IV, III и II степени, а также орден «Александра Невского». Академик стал лауреатом трех премий



Рис. В.А. Черешнев в рабочем кабинете ГД ФС РФ

Правительства Российской Федерации, Стrogановской премии за выдающиеся достижения в науке и технике, премий Пермской области им. П.А. Ясницкого I степени и других наград Пермского края в области науки, а также ряда премий, учрежденных в честь известных ученых, таких как И.И. Мечников, В.В. Парин и С.С. Шварц. Кроме своей выдающейся медицинской, научной и преподавательской карьеры Валерий Александрович интересуется жизнью во многих ее проявлениях: любит поэзию, знает наизусть большое количество стихов (любой, кто слушал лекции и доклады Валерия Александровича, мог в этом убедиться), тонкий ценитель живописи, блестящий знаток русской истории. Особой ценностью научных достижений Валерия Александровича, его взглядов на развитие общества, науки, является реализуемый им принцип историзма как диалектического метода познания [3].

Это прослеживается в его трудах, докладах, лекциях. На одном из своих выступлений Валерий Александрович сказал: «Любовь к истории неотделима от каждого из нас. Именно она влечёт нас в будущее и возвращает к прошлому, поэтому мы уверены: события, волнующие нас, будут интересовать и потомков...».

Валерий Александрович Черешнев является выдающимся представителем современной российской науки. Его широкие познания в медицине, биологии и биохимии позволяют ему успешно руководить научными исследованиями и иметь множество учеников. На протяжении многих лет он активно сотрудничает с учеными из Перми, в том числе по вопросам педиатрии, иммунологии и аллергологии. Его научная деятельность отличается целеустремленностью и упорством, что ведет к высоким результатам. Поздравляем Валерия Александровича Черешнева с приближающимся юбилеем и желаем ему новых творческих успехов во благо отечественной науки и медицинской практики!

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Губарев В. Академик Валерий Черешнев. Наука и жизнь 2004; 10: 46. / Gubarev V. Akademik Valeriy Chereshev. *Science and life* 2004; 10: 46 (in Russian).
2. Климин А.Г., Скляр М.С., Черешнев В.А. Вестник Уральской медицинской академической науки. 4-е изд. СреднеУральский научный центр Российской академии медицинских наук и правительства Свердловской области 2004; 3–7 / Klimin A.G., Sklyar M.S., Chereshev V.A. Bulletin of the Ural Medical Academic Science. 4th ed. Middle Ural Scientific Center of the Russian Academy of Medical Sciences and the Government of the Sverdlovsk Region 2004; 3–7 (in Russian).
3. Сепиашвили И.И. Поздравляем Валерия Александровича Черешнева. Аллергология и иммунология. М.: Медицина-здоровье 2014; 238–239 / Sepiashvili I.I. Congratulations to Valery Aleksandrovich Chereshev. Allergology and immunology. Moscow: Medicine-Health 2014; 238–239 (in Russian).
4. Хаитов Р.М. Черешнев Валерий Александрович (к 70-летию со дня рожде-

ния). Иммунология. М.: Медицина 2014; 295 / *Khaitov R.M. Chereshev Valery Alexandrovich* (on his 70th birthday). Immunology. Moscow: Medicine 2014; 295 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 04.09.2024

Одобрена: 20.09.2024

Принята к публикации: 16.10.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Валерий Александрович Черешнев – организатор иммунологической службы на Западном Урале / А. С. Благоднравова, Ю.А. Уточкин, А.С. Чеснокова, Е.В. Старкова // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 5. – С. 160–166. DOI: 10.17816/pmj415160-166

Please cite this article in English as: Blagonravova A.S., Utochkin Yu.A., Chesnokova A.S., Starkova E.V. Valery Aleksandrovich Chereshev – organizer of the immunological service in the Western Urals. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 5, pp. 160-166. DOI: 10.17816/pmj415160-166

Научно-практическое издание

ПЕРМСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

2024. Т. ХLI. № 5

Редактор и корректор М. Н. Афанасьева

Выход в свет 28.10.2024. Формат 84×108/16.
Усл. печ. л. 17,54. Тираж 50 экз. Заказ № 195.
Свободная цена.

Отпечатано в типографии ИП Серегина О.Н.
Адрес: 614107, г. Пермь, ул. Металлистов, д. 21, кв. 174.