



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕЖВУЗОВСКИЙ ЖУРНАЛ

**АСПИРАНТСКИЙ
ВЕСТНИК**

Поволжья

ISSN 2072-2354
eISSN 2410-3764

SCIENTIFIC-PRACTICAL INTERCOLLEGIATE JOURNAL

ASPIRANTSKIY VESTNIK

Dovolzh'ya

<https://journals.eco-vector.com/2410-3764>

<http://aspvestnik.com>

МЕДИЦИНА



1-2

2020

**Учредитель журнала — Ассоциация вузов Самарской области
«Самарский региональный научно-образовательный комплекс»****ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

Г.П. Котельников, академик РАН, д-р мед. наук, профессор
(Россия, Самара)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

И.Л. Давыдкин, д-р мед. наук, профессор (Россия, Самара)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**(Медицина)**

Ю.К. Янов, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Россия, Санкт-Петербург)

В.Н. Павлов, член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, профессор
(Россия, Уфа)

В.М. Попков, д-р мед. наук, профессор (Россия, Саратов)

А.Н. Митрошин, д-р мед. наук, профессор (Россия, Пенза)

А.П. Момот, д-р мед. наук, профессор (Россия, Барнаул)

Е.А. Попов, д-р мед. наук, профессор (Россия, Астрахань)

Т.А. Федорина, д-р мед. наук, профессор (Россия, Самара)

Ю.В. Щукин, д-р мед. наук, профессор (Россия, Самара)

И.С. Явлов, д-р мед. наук, профессор (Россия, Москва)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**Клиническая медицина**

С.А. Бабанов, д-р мед. наук, профессор (Россия, Самара)

К.З. Бахтиярова, д-р мед. наук, профессор (Россия, Уфа)

С.С. Бессмельцев, д-р мед. наук, профессор (Россия, Санкт-Петербург)

Н.В. Болотова, д-р мед. наук, профессор (Россия, Саратов)

Е.А. Бородулина, д-р мед. наук, профессор (Россия, Самара)

С.В. Булгакова, д-р мед. наук, доцент (Россия, Самара)

Д.А. Валишин, д-р мед. наук, профессор (Россия, Уфа)

А.Ф. Вербовой, д-р мед. наук, профессор (Россия, Самара)

С.В. Вертянкин, д-р мед. наук, профессор (Россия, Саратов)

Т.Ю. Владимирова, канд. мед. наук, доцент (Россия, Самара)

Ш.Х. Ганцев, д-р мед. наук, профессор (Россия, Уфа)

Л.П. Герасимова, д-р мед. наук, профессор (Россия, Уфа)

В.И. Горемыкин, д-р мед. наук, профессор (Россия, Самара)

Д.Б. Демин, д-р мед. наук, профессор (Россия, Оренбург)

Д.В. Дупляков, д-р мед. наук, профессор (Россия, Самара)

А.В. Жестков, д-р мед. наук, профессор (Россия, Самара)

С.Н. Измалков, д-р мед. наук, профессор (Россия, Самара)

О.И. Каганов, д-р мед. наук, доцент (Россия, Самара)

В.А. Калинин, д-р мед. наук, доцент (Россия, Самара)

Т.Г. Каменских, д-р мед. наук, доцент (Россия, Саратов)

Н.А. Кароли, д-р мед. наук, профессор (Россия, Саратов)

С.В. Козлов, д-р мед. наук, профессор (Россия, Самара)

Д.Ю. Константинов, канд. мед. наук, доцент (Россия, Самара)

Е.А. Корымасов, д-р мед. наук, профессор (Россия, Самара)

В.И. Купаев, д-р мед. наук, профессор (Россия, Самара)

Ю.В. Ларцев, д-р мед. наук, профессор (Россия, Самара)

А.В. Лепилин, член-корреспондент РАЕН, д-р мед. наук, профессор,
(Россия, Саратов)

И.С. Липатов, д-р мед. наук, профессор (Россия, Самара)

А. Лихтенберг, доктор медицины (Германия, Дюссельдорф)

Л.И. Мазур, д-р мед. наук, профессор (Россия, Самара)

И.В. Макаров, д-р мед. наук, профессор (Россия, Самара)

В.М. Малов, д-р мед. наук, профессор (Россия, Самара)

О.В. Мареев, д-р мед. наук, профессор (Россия, Саратов)

В.Р. Межебовский, д-р мед. наук, профессор (Россия, Оренбург)

Т.Р. Мухаммадеев, д-р мед. наук, доцент (Россия, Уфа)

Р.С. Низамова, д-р мед. наук, профессор (Россия, Самара)

И.А. Норкин, д-р мед. наук, профессор (Россия, Саратов)

А.М. Осадчук, д-р мед. наук, профессор (Россия, Самара)

Д.В. Печуров, д-р мед. наук, профессор (Россия, Самара)

И.Е. Повереннова, д-р мед. наук, профессор (Россия, Самара)

О.М. Посненкова, д-р мед. наук, доцент (Россия, Саратов)

Е.Е. Савельева, д-р мед. наук, доцент (Россия, Уфа)

С.А. Сайганов, д-р мед. наук, профессор (Россия, Санкт-Петербург)

Р.И. Сайфутдинов, д-р мед. наук, профессор (Россия, Оренбург)

И.А. Салов, д-р мед. наук, профессор (Россия, Саратов)

А.Г. Сонис, д-р мед. наук, профессор (Россия, Самара)

С.А. Сушков, канд. мед. наук, доцент (Белоруссия, Витебск)

И.Е. Рогожина, д-р мед. наук, профессор (Россия, Саратов)

Д.А. Трунин, д-р мед. наук, профессор (Россия, Самара)

Ф. Фаризон, д-р мед. наук, профессор (Франция, Сент-Этьен)

Л.М. Фархутдинова, д-р мед. наук, профессор (Россия, Уфа)

Ю.И. Черненко, д-р мед. наук, профессор (Россия, Саратов)

Ю.Г. Шапкин, д-р мед. наук, профессор (Россия, Саратов)

Ю.Г. Шварц, д-р мед. наук, профессор (Россия, Саратов)

И.И. Шоломов, член-корреспондент РАЕН, д-р мед. наук, профессор
(Россия, Саратов)

А.А. Шульдяков, д-р мед. наук, профессор (Россия, Саратов)

Фармацевтические науки

Е.В. Авдеева, д-р. фарм. наук, профессор (Россия, Самара)

Е.П. Гладунова, д-р. фарм. наук, доцент (Россия, Самара)

В.А. Куркин, д-р. фарм. наук, профессор (Россия, Самара)

И.Г. Новокрещенова, д-р мед. наук, профессор (Россия, Саратов)

А.В. Солонина, д-р фарм. наук, доцент (Россия, Пермь)

И.К. Петрухина, д-р. фарм. наук, доцент (Россия, Самара)

Н.В. Полуконова, д-р биол. наук (Россия, Саратов)

Ф.А. Халиуллин, д-р. фарм. наук, профессор (Россия, Уфа)

Ответственный секретарь: Н.Ю. Кувшинова, канд. псих. наук, доцент

(Россия, Самара)

Ответственные редакторы номера: Е.А. Слоева, канд. филол. наук,

доцент; Н.Ю. Кувшинова, канд. псих. наук, доцент (Россия, Самара)

Редактор английского текста: Т.В. Рожкова, канд. филол. наук,

доцент (Россия, Самара)

Свидетельство Роскомнадзора
о регистрации средства массовой информации
ПИ № ФС 77-13193 от 10.07.2002 г.

Журнал включен Высшей аттестационной
комиссией Министерства образования
и науки Российской Федерации в перечень
ведущих рецензируемых научных журналов
и изданий для публикации основных научных
результатов диссертаций на соискание
ученой степени кандидата и доктора наук
по следующим группам специальностей
научных работников:

14.01.00 — Клиническая медицина

14.01.01 — Акушерство и гинекология

14.01.02 — Эндокринология

14.01.03 — Болезни уха, горла, носа

14.01.05 — Кардиология

14.01.07 — Глазные болезни

14.01.09 — Инфекционные болезни

14.01.11 — Нервные болезни

14.01.14 — Стоматология

14.01.15 — Травматология и ортопедия

14.01.23 — Урология

14.01.25 — Пульмонология

14.04.00 — Фармацевтические науки

14.04.02 — Фармацевтическая химия,

фармакогнозия

14.04.03 — Организация фармацевтиче-

ского дела

09.00.00 — Философские науки

Журнал включен в Российский индекс

научного цитирования: www.elibrary.ru

Индекс издания в объединенном каталоге

«Пресса России»: 42023

Адрес редакции:

443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89.

Тел.: +7(846)333-30-86.

E-mail: aspvestnik@list.ru,

aspirantura_samgmu@mail.ru

Адрес сайта в сети «Интернет»:

www.aspvestnik.com

Мнение редакции может не совпадать
с мнением авторов

Оригинал-макет изготовлен ООО «Эко-Вектор Ай-Пи».

191186, Санкт-Петербург, Аптекарский переулок, 3А, 1Н.

Подписано в печать 30.03.20. Формат 60×90^{1/8}.

Усл. печ. л. 23,00. Тираж 250 экз. Печать офсетная.

Заказ № 0-9022-1v

Отпечатано Типография Михаила Фурсова.

196105, г. Санкт-Петербург, ул. Благодатная, д. 69.

Тел.: +7(812)646-33-77. E-mail: lv@express-reklama.ru



The journal is published 4 times a year

MEDICINE

<http://aspvestnik.com/index.html>

Founder of the journal is the Association of Higher Education Institutions of Samara Region
"Samara Regional Academic Organization"

EDITOR-IN-CHIEF

G.P. Kotelnikov, academician of Russian Academy of Science, PhD,
professor (Russia, Samara)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

I.L. Davydkin, PhD, professor (Russia, Samara)

EDITORIAL REVIEW BOARD**(Medicine)**

Yu.K. Yanov, academician of Russian Academy of Science, PhD,
professor (Russia, Saint-Petersburg)

V.N. Pavlov, Corresponding Member of Russian Academy of Science,
PhD, professor (Russia, Ufa)

V.M. Popkov, PhD, professor (Russia, Saratov)

A.N. Mitroshin, PhD, professor (Russia, Penza)

A.P. Momot, PhD, professor (Russia, Barnaul)

E.A. Popov, PhD, professor (Russia, Astrakhan)

T.A. Fedorina, PhD, professor (Russia, Samara)

Yu.V. Schukin, PhD, professor (Russia, Samara)

I.S. Yavelov, PhD, professor (Russia, Moscow)

EDITORIAL BOARD**Clinical Medicine**

S.A. Babanov, PhD, professor (Russia, Samara)

K.Z. Bahtijarova, PhD, professor (Russia, Ufa)

S.S. Bessmeltsev, PhD, professor (Russia, Saint-Petersburg)

N.V. Bolotova, PhD, professor (Russia, Saratov)

E.A. Borodulina, PhD, professor (Russia, Samara)

S.V. Bulgakova, PhD, associate professor (Russia, Samara)

D.A. Valishin, PhD, professor (Russia, Ufa)

A.F. Verbovoy, PhD, professor (Russia, Samara)

S.V. Vertjankin, PhD, professor (Russia, Saratov)

T.Yu. Vladimirova, PhD, associate professor (Russia, Samara)

Sh.H. Gancev, PhD, professor (Russia, Ufa)

L.P. Gerasimova, PhD, professor (Russia, Ufa)

V.I. Goremykin, PhD, professor (Russia, Samara)

D.B. Demin, PhD, professor (Russia, Orenburg)

D.V. Dupljakov, PhD, professor (Russia, Samara)

A.V. Zhestkov, PhD, professor (Russia, Samara)

S.N. Izmalkov, PhD, professor (Russia, Samara)

O.I. Kaganov, PhD, associate professor (Russia, Samara)

V.A. Kalinin, PhD, associate professor (Russia, Samara)

T.G. Kamenskih, PhD, associate professor (Russia, Saratov)

N.A. Karoli, PhD, professor (Russia, Saratov)

S.V. Kozlov, PhD, professor (Russia, Samara)

D.Yu. Konstantinov, PhD, associate professor (Russia, Samara)

E.A. Korymasov, PhD, professor (Russia, Samara)

V.I. Kupaev, PhD, professor (Russia, Samara)

Yu.V. Larcev, PhD, professor (Russia, Samara)

A.V. Lepilin, Corresponding Member of Russian Academy of Natural
Science, PhD, professor (Russia, Saratov)

I.S. Lipatov, PhD, professor (Russia, Samara)

A. Lichtenberg, PhD, professor (Germany, Dusseldorf)

L.I. Mazur, PhD, professor (Russia, Samara)

I.V. Makarov, PhD, professor (Russia, Samara)

V.M. Malov, PhD, professor (Russia, Samara)

O.V. Mareev, PhD, professor (Russia, Saratov)

V.R. Mezhebovskij, PhD, professor (Russia, Orenburg)

T.R. Muhamadeev, PhD, associate professor (Russia, Ufa)

R.S. Nizamova, PhD, professor (Russia, Samara)

I.A. Norkin, PhD, professor (Russia, Saratov)

A.M. Osadchuk, PhD, professor (Russia, Samara)

D.V. Pechkurov, PhD, professor (Russia, Samara)

I.E. Poverennova, PhD, professor (Russia, Samara)

O.M. Posnenkova, PhD, associate professor (Russia, Saratov)

E.E. Savel'eva, PhD, associate professor (Russia, Ufa)

S.A. Sayganov, PhD, professor (Russia, Samara)

R.I. Safutdinov, PhD, professor (Russia, Orenburg)

I.A. Salov, PhD, professor (Russia, Saratov)

A.G. Sonis, PhD, professor (Russia, Samara)

V.A. Sushkov, PhD, associate professor (Belarus, Vitebsk)

I.E. Rogozhina, PhD, professor (Russia, Saratov)

D.A. Trunin, PhD, professor (Russia, Samara)

F. Farizon, PhD, professor (France, Saint-Etienne)

F. Farizon, PhD, professor (Russia, Ufa)

Yu.I. Chernenkov, PhD, professor (Russia, Saratov)

Yu.G. Shapkin, PhD, professor (Russia, Saratov)

Yu.G. Shvarc, PhD, professor (Russia, Saratov)

I.I. Sholomov, Corresponding Member of Russian Academy of Natural
Science, PhD, professor (Russia, Saratov)

A.A. Shul'djakov, PhD, professor (Russia, Saratov)

Pharmaceutical Sciences

E.V. Avdeeva, PhD, professor (Russia, Samara)

E.P. Gladunova, PhD, associate professor (Russia, Samara)

V.A. Kurkin, PhD, professor (Russia, Samara)

I.G. Novokreschenova, PhD, professor (Russia, Saratov)

A.V. Soloninina, PhD, associate professor (Russia, Perm)

I.K. Petrukhina, PhD, associate professor (Russia, Samara)

N.V. Polukonova, PhD (Russia, Saratov)

F.A. Haliullin, PhD, professor (Russia, Ufa)

Executive Secretary: N.Yu. Kuvshinova, PhD, associate professor
(Russia, Samara)

Executive editors: E.A. Sloeva, PhD, associate professor;
N.Yu. Kuvshinova, PhD, associate professor (Russia, Samara)

Editor of English text: T.V. Rozhkova, PhD, associate professor
(Russia, Samara)

Certificate of Federal Service
for Supervision in the Sphere
of Telecom, Information Technologies
and Mass Communications
PI No. FS 77-13193 dated 10.07.2002

Higher Attestation Commission includes
the journal in the list of peer-reviewed journals
recommended for the publications
of the findings of candidate and doctoral
thesis in Medicine on the specialties of

14.01.00 Clinical Medicine

14.01.01 Obstetrics and Gynecology

14.01.02 Endocrinology

14.01.03 ENT disorders**14.01.05** Cardiology**14.01.07** Eye Diseases**14.01.09** Infectious Diseases**14.01.11** Nervous Diseases**14.01.14** Dentistry**14.01.15** Traumatology and Orthopedics**14.01.23** Urology**14.01.25** Pulmonology**14.04.00** Pharmaceutical Sciences**14.04.02** Pharmaceutical chemistry,

Pharmacognosy

14.04.03 Organization on Pharmacy**09.00.00** Philosophic Sciences

The journal is included in the Russian Science
Citation Index: www.elibrary.ru

Index of publication in the Union Catalogue
"Press of Russia" 42023

Editorial office address:

89 Chapayevskaya st., Samara, Russia, 443099
Tel.: +7(846)3333086

E-mail: aspvestnik@list.ru,
aspirantura_samgmu@mail.ru

Website URL: www.aspvestnik.com

The opinion of the editorial board may not
coincide with the opinion of the authors

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Акушерство и гинекология (14.01.01)

*А.С. Вахрушина, А.С. Кривенко, С.Д. Моисеевкова,
А.С. Огарева, В.Н. Покусаяева*

Морфологические особенности состояния плаценты
у беременных с чрезмерным гестационным
увеличением массы тела 6

Э.Т. Нурмухаметова

Миома матки: органосохраняющие методы лечения
(обзор литературы) 13

*М.А. Ратманов, А.С. Бенян, Л.С. Целкович,
О.В. Тюмина, Р.Б. Балтер, И.В. Моисеева,
Ю.А. Руденко, О.А. Ильченко*

Вспомогательные репродуктивные технологии
в Самарской области: эффективность,
осложнения, перспективные направления работы 19

Эндокринология (14.01.02),

Общественное здоровье и здравоохранение (14.02.03)

Н.А. Первышин, И.В. Лебедева, Е.А. Лебедева

Анализ опыта оказания медицинской помощи
пациентам с сахарным диабетом
в зарубежных странах 28

Болезни уха, горла, носа (14.01.03)

*М.А. Шелиховская, Ф.А. Сыроежкин, В.П. Типикин,
К.В. Виниченко, А.В. Кулиш, С.В. Ковтун*

Аллотрансплантаты для хирургии в закрытии
интраоперационных дефектов перегородки носа 37

Кардиология (14.01.05)

М.Г. Прожого, Г.В. Косицына

Показатель ударного объема сердца при оценке
волемического статуса больного при выполнении
операции каротидной эндартэктомии 44

*А.М. Чаулин, Ю.В. Григорьева, И.Н. Милютин,
Д.В. Дупляков*

Некоронарогенные причины повышения
сердечных тропонинов в практике врача
(литературный обзор) 49

Нервные болезни (14.01.11)

М.Б. Кидалов, Е.В. Савченко

Методы ранней диагностики
болезни Паркинсона 62

Т.М. Прыгунова, Е.А. Антипенко, К.Ю. Мухин

Предикторы неблагоприятного исхода
синдрома Веста 68

Стоматология (14.01.14)

А.З. Абдурахмонов

Врожденная расщелина верхней губы и нёба
у детей Республики Таджикистан за период
с 2009 по 2019 г. 75

CLINICAL MEDICINE

Obstetrics and Gynecology (14.01.01)

*A.S. Vachrushina, A.S. Krivenko, S.D. Moiseenkova,
A.S. Ogareva, V.N. Pokusaeva*

Morphological features of the placenta
in pregnant women with excessive gestational
weight gain 6

E.T. Nurmukhametova

Myoma of the uterus:
The organ-preservation treatment (A review) 13

*M.A. Ratmanov, A.S. Benyan, L.S. Tselkovich,
O.V. Tyumina, R.B. Balter, I.V. Moiseeva,
Yu.A. Rudenko, O.A. Ilchenko*

Auxiliary reproductive technologies in the
Samara Region: efficiency, complications,
perspective strands of work 19

Endocrinology (14.01.02),

Public Health and Healthcare (14.02.03)

N.A. Pervyshin, I.V. Lebedeva, E.A. Lebedeva

Analysis of providing medical care
to patients with diabetes
in foreign countries 28

ENT disorders (14.01.03)

*M.A. Shelikhovskaia, F.A. Syroezhkin, V.P. Tipikin,
K.V. Vinichenko, A.V. Kulish, S.V. Kovtun*

Allografts for surgery in the closure of nasal septal
intraoperative defects 37

Cardiology (14.01.05)

M.G. Prozhoga, G.V. Kositsyna

Indicator of stroke volume
in estimating patient's volemic status
in the carotid endarterectomy 44

*A.M. Chaulin, Yu.V. Grigoryeva, I.N. Milyutin,
D.V. Duplyakov*

Non-coronarogenic causes of increased cardiac
troponins in the practice of physicians
(Literature review) 49

Nervous Diseases (14.01.11)

M.B. Kidalov, E.V. Savchenko

Methods for early diagnosis
of Parkinson's disease 62

T.M. Prygunova, E.A. Antipenko, K.Yu. Mukhin

Negative outcome predictors
of West syndrome 68

Dentistry (14.01.14)

A.Z. Abdurahmonov

Congenital cleft lip and palate
in children from Tajikistan
in 2009–2019 75

<i>Р.Р. Габдрафиков</i>		<i>R.R. Gabdrifikov</i>	
Результаты клинического обследования пациентов с декомпенсированной формой генерализованной патологической стираемости зубов и жалобами на состояние височно-нижнечелюстного сустава	80	The results of clinical examination of patients with decompensated form of dental abrasion and complaints of the state of the temporomandibular joints	80
<i>Е.Н. Жулев, Ю.А. Воклулова</i>		<i>E.N. Zhulev, Yu.A. Vokulova</i>	
Изучение качества краевого прилегания каркасов искусственных коронок, изготовленных с помощью традиционных и цифровых технологий	85	Study of the quality of the marginal gap of artificial crown frames made with the use of traditional and digital technologies	85
<i>И.А. Костионова-Овод</i>		<i>I.A. Kostionova-Ovod</i>	
Рентгенологический анализ структур кератинизированной десны и наружной кортикальной пластинки в области интактных фронтальных зубов на верхней челюсти	91	X-ray testing of structures of keratinized gum and external cortical plate in the field of intact frontal teeth on the upper jaw	91
<i>А.М. Нестеров, М.И. Садыков, В.В. Матросов</i>		<i>A.M. Nesterov, M.I. Sadykov, V.V. Matrosov</i>	
Анализ ортопедического лечения пациентов культевыми штифтовыми вкладками с искусственной коронкой при значительном разрушении клинической коронки зуба по данным архивных материалов стоматологической поликлиники	96	Analysis of orthopedic treatment of patients with stump pins inserts with artificial crown in significant destruction of the clinical dental crown: The data of archival materials of the dental clinic	96
<i>Ю.Л. Осипова, С.А. Акимова, Н.В. Булкина, Е.Н. Шастин, Е.А. Степанов</i>		<i>Yu.L. Osipova, S.A. Akimova, N.V. Bulkina, E.N. Shastin, E.A. Stepanov</i>	
Применение систем локальной доставки противомикробных препаратов при лечении хронического пародонтита и пародонтита, характеризующегося агрессивным течением	102	Application of local drug delivery systems in the treatment of chronic periodontitis and periodontitis, characterized by aggressive course	102
<i>И.И. Синев, А.М. Нестеров, М.И. Садыков, М.Б. Хайкин</i>		<i>I.I. Sinev, A.M. Nesterov, M.I. Sadykov, M.B. Khaikin</i>	
Современный взгляд на комплексное лечение пациентов с хроническим локализованным пародонтитом средней степени тяжести (обзор литературы)	108	Modern view on integrated treatment of patients with chronic localized periodontitis of medium severity (A literature review)	108
Урология (14.01.23)		Urology (14.01.23)	
<i>Д.О. Гусев, А.Д. Адиллов, С.М. Пикалов, А.А. Зимичев</i>		<i>D.O. Gusev, A.D. Adilov, S.M. Pikalov, A.A. Zimichev</i>	
Выбор метода деривации мочи у пациентов с острой задержкой мочеиспускания перед хирургическим лечением доброкачественной гиперплазии предстательной железы	122	Selection of the urine derivation method in patients with acute urinary retention before surgical treatment of benign prostatic hyperplasia	122
ФАРМАЦИЯ		PHARMACY	
Фармацевтическая химия, фармакогнозия (14.04.02)		Pharmaceutical Chemistry, Pharmacognosy (14.04.02)	
<i>С.Н. Глущенко, А.А. Шмыгарева, А.Н. Саньков</i>		<i>S.N. Glushchenko, A.A. Shmygareva, A.N. Sankov</i>	
Разработка суппозиторий на основе сока алоэ древовидного	126	Development of suppositories based on <i>Aloe arborescens</i> juice	126
<i>Н.И. Зименкина, В.А. Куркин</i>		<i>N.I. Zimenkina, V.A. Kurkin</i>	
Разработка подходов к стандартизации коры ореха черного	131	Development of approaches to standardization of black walnut bark	131
<i>Н.Н. Ножкина, Е.В. Симонян, А.И. Синицкий</i>		<i>N.N. Nozhkina, E.V. Simonyan, A.I. Sinitsky</i>	
Разработка норм качества и стандартизация стоматологической пленки лекарственной, содержащей янтарную кислоту и цетилпиридиния хлорид	137	Development of quality standards and standardization of dental medicated film containing succinic acid and cetylpyridinium chloride	137
<i>Д.Х. Нуруллаева, Н.Т. Фарманова</i>		<i>D.Kh. Nurullaeva, N.T. Farmanova</i>	
Изучение элементного состава плодов овса посевного (<i>Avena sativa</i> L.)	142	Study of the elemental composition of the common oat (<i>Avena sativa</i> L.) fruit	142

<i>Е.С. Офицерова, Л.Н. Алексеева, А.А. Шкляренко, И.П. Яковлев</i>		<i>E.S. Ofitserova, L.N. Alekseeva, A.A. Shklyarenko, I.P. Yakovlev</i>	
Биологическая активность новых 6-[(1-нафтилметил)тио]-4-хлорпиразоло[3,4- <i>d</i>]- пиримидинов	146	Biological activity of new 6-[(1-naphthylmethyl)thio]-4-chloropyrazolo[3,4- <i>d</i>]- pyrimidines	146
<i>Н.А. Рябов, В.А. Куркин, В.М. Рыжов, А.В. Лямин, А.В. Жестков, А.А. Сохина</i>		<i>N.A. Ryabov, V.A. Kurkin, V.M. Rizhov, A.V. Lyamin, A.V. Zhestkov, A.A. Sokhina</i>	
Определение антимикробной активности спиртовых извлечений коры и почек дуба черешчатого	152	Determination of antimicrobial activity of alcohol extractions of bark and buds of <i>Quercus robur</i> L.	152
<i>А.Д. Серебрякова, В.А. Куркин</i>		<i>A.D. Serebryakova, V.A. Kurkin</i>	
Разработка подходов к стандартизации листьев сирени обыкновенной	158	The development of approaches to the standardization of the <i>Syringa vulgaris</i> leaves	158
<i>И.Х. Шайхутдинов, В.А. Куркин, О.Е. Правдивцева, В.М. Рыжов, Л.В. Тарасенко, В.В. Стеняева, Т.М. Жавкина, С.А. Розно</i>		<i>I.Kh. Shaikhutdinov, V.A. Kurkin, O.E. Pravdivtseva, V.M. Ryzhov, L.V. Tarasenko, V.V. Stenyaeva, T.M. Zhavkina, S.A. Rozno</i>	
Морфолого-анатомическое исследование особенностей строения плодов боярышника полумягкого (<i>Crataegus submollis</i> Sarg.)	164	Fruits of <i>Crataegus submollis</i> Sarg.: Morphological and anatomical study	164
Организация фармацевтического дела (14.04.03)		Organization on Pharmacy (14.04.03)	
<i>Ф.Р. Пайгин, Е.П. Гладунова, В.В. Тимошук</i>		<i>F.R. Paigin, E.P. Gladunova, V.V. Tymoshchuk</i>	
Анализ проблем в сфере обращения медицинских изделий в медицинских организациях	171	Analysis of the problems in the field of medical devices circulation in healthcare organizations	171
Правила для авторов	179	Instructions for Authors	179

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ (14.01.01)

УДК 618.36-003.84:004

<https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.6-12>

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ПЛАЦЕНТЫ У БЕРЕМЕННЫХ С ЧРЕЗМЕРНЫМ ГЕСТАЦИОННЫМ УВЕЛИЧЕНИЕМ МАССЫ ТЕЛА

А.С. Вахрушина¹, А.С. Кривенко¹, С.Д. Моисеевкова², А.С. Огарева¹, В.Н. Покусаева¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Смоленск;

² Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Смоленский областной институт патологии», Смоленск

Для цитирования: Вахрушина А.С., Кривенко А.С., Моисеевкова С.Д., и др. Морфологические особенности состояния плаценты у беременных с чрезмерным гестационным увеличением массы тела // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 1–2. – С. 6–12. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.6-12>

Поступила: 17.01.2020

Одобрена: 26.02.2020

Принята: 09.03.2020

■ **Цель исследования** — выявление особенностей структуры плаценты при доношенной беременности при чрезмерном гестационном увеличении массы тела (ГУМТ). Проведены ультразвуковая плацентография при доношенной беременности и морфологическое исследование 83 плацент: 46 — при чрезмерном увеличении веса и 37 — при рекомендуемом. Дополнительно проведена оценка интенсивности жировой инфильтрации 24 плацент, по 12 в каждой группе. **Результаты.** Чрезмерное ГУМТ сопровождается формированием большей по размеру плаценты, величина которой коррелирует с массой плода. Ультразвуковая плацентография и последующее морфологическое исследование плаценты подтверждают увеличение риска плацентарных нарушений при чрезмерном ГУМТ. **Выводы.** Чрезмерное ГУМТ оказывает влияние на структурные особенности плаценты. Наличие жировой инфильтрации в плацентах в третьем триместре при чрезмерном увеличении веса можно расценивать как жировую дистрофию, последствия которой требуют дальнейшего изучения.

■ **Ключевые слова:** плацента; морфология; гестационное увеличение веса.

MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE PLACENTA IN PREGNANT WOMEN WITH EXCESSIVE GESTATIONAL WEIGHT GAIN

A.S. Vachrushina¹, A.S. Krivenko¹, S.D. Moiseenkova², A.S. Ogareva¹, V.N. Pokusaeva¹

¹ Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia;

² Smolensk Regional Institute of Pathology, Smolensk, Russia

For citation: Vachrushina AS, Krivenko AS, Moiseenkova SD, et al. Morphological features of the placenta in pregnant women with excessive gestational weight gain. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya*. 2020;(1-2):6-12. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.6-12>

Received: 17.01.2020

Revised: 26.02.2020

Accepted: 09.03.2020

■ **Study objective.** To evaluate the association between the placenta and excessive gestational weight gain (GWG). **Materials and methods.** A prospective cohort study included the standard ultrasonography with subsequent microscopic morphology of the placenta in term pregnancy. Of 83 examined pregnant women, 46 had excessive GWG and 37 had recommended one. In addition, intensity of lipid infiltration was investigated in 24 placentas (12 in each group). **Study results.** Excessive GWG resulted in significant enlargement of placenta which resulted in greater neonatal weight. Ultrasonography and subsequent microscopic evaluation revealed placentas to be less efficient in case of excessive GWG. **Conclusions.** These findings indicated that excessive GWG influenced placental morphology. Future studies are necessary to determine accumulation of fat in placentas and membranes in case of excessive GWG, which can be defined as 'fatty degeneration'.

■ **Keywords:** placenta; morphology; gestational weight gain.

Плацента является провизорным диморфным органом, формирующимся в процессе эмбриогенеза и развития плода. На этапах имплантации, плацентации и фетализации она играет роль посредника между матерью и плодом. Полноценное развитие плода обеспечивается сложным комплексом биологических процессов активного и пассивного проникновения питательных веществ, что характеризует особенности трофической функции плаценты. При этом уровень макронутриентов в крови плода в значительной степени определяется их концентрацией в организме матери. Клиническим подтверждением этого могут служить известные изменения фетального метаболизма при сахарном диабете, ожирении и чрезмерном гестационном увеличении массы тела (ГУМТ) у беременной, когда материнская гипергликемия и гипертриглицеридемия приводят к аналогичным сдвигам гомеостаза у плода с последующим возможным развитием макросомии и фетопатии. Логично, что для полноценного энергообеспечения крупного плода требуется более интенсивный обмен между материнской и плодовой кровью. Это может быть обеспечено либо увеличением проницаемости плаценты, либо увеличением ее площади, участвующей в обмене веществ. В частности, показано, что при чрезмерном гравидарном приросте веса беременной не только размеры плода, но и размеры плаценты значимо больше, чем при рекомендуемом [2]. Однако даже некоторое увеличение плаценты в ряде случаев не может компенсировать потребности плода при макросомии в поздние сроки беременности, что, в свою очередь, может приводить к нарушению его развития, иногда вплоть до антенатальной гибели [8]. Этот факт также можно считать крайне важным в связи с тем, что модель, предложенная F. Ouyang et al. [9], предполагает, что увеличение массы плаценты на треть снижает возможности гестационной прибавки веса новорожденного.

Проницаемость плаценты для липидов и инфильтрации ими плаценты изучены не достаточно. Известно лишь, что плацента содержит относительно высокое их количество (от 5 до 12 % сухого веса плаценты), но локализация липидов в плаценте вариабельна. Наряду со сказанным, требует детального изучения роль самой плаценты в синтезе липидов и их транспорте от матери к плоду, а также механизмов проникновения липидов через плаценту.

С целью выявления особенностей структуры плаценты при доношенной беременности при чрезмерном гестационном увеличении

массы тела нами проведено сонографическое и морфологическое исследование 83 плацент: 46 случаев беременности — с чрезмерным и 37 — с рекомендуемым приростом веса.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось коллективом кафедры акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики Смоленского государственного медицинского университета на базе акушерского отделения ОГБУЗ «Больница скорой медицинской помощи г. Смоленска» (заведующий кафедрой профессор Н.К. Никифоровский) и ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии» (директор — профессор А.Е. Доросевич). В группы исследования были включены первобеременные пациентки с нормальным исходным индексом массы тела ($19,5\text{--}24,9\text{ кг/м}^2$) и продолжительностью беременности — 37–41 неделя. Средний возраст обследованных женщин составил $24,8 \pm 0,7$ года. Гестационная прибавка массы тела определялась согласно «Руководству по прибавкам массы во время беременности» в зависимости от исходного ИМТ (ИОМ, 2009): 11,5–16 кг расценивалась как рекомендуемая и более 16 кг — как чрезмерная прибавка веса [10]. Общая гестационная прибавка массы тела в группе беременных с чрезмерным увеличением веса колебалась в пределах от 16,1 до 30,5 кг и в среднем составила $18,9 \pm 0,5$ кг. При рекомендуемом, по условию дизайна, прибавка была в пределах от 11,5 до 16 кг, средний показатель составил $12,9 \pm 0,3$ кг ($p = 0,000$).

Через естественные родовые пути родоразрешены 35 беременных с чрезмерным увеличением массы тела (76,1 %) и 33 — с рекомендуемым (89,2 %). Кесарево сечение произведено у 11 (24,9 %) и 4 (10,8 %) соответственно ($p < 0,05$).

Масса новорожденных колебалась в достаточно широких пределах: при чрезмерном увеличении веса — от 2160 до 4670 г (в среднем 3546 ± 386 г), при рекомендуемом — от 2390 до 4300 г (в среднем 3379 ± 341 г) ($p = 0,001$). Разница средних величин обусловлена не только более частой макросомией плода при чрезмерном наборе веса во время беременности (5–10,9 %) по сравнению с рекомендуемым (1–2,7 %), но и вероятностью рождения детей с массой 3500 г и более (24–52,1 и 13–35,1 % соответственно). Маловесные к сроку гестации дети родились у 3 (6,5 %) женщин с избыточным увеличением массы и у 4 (10,8 %) — с рекомендуемым. Средняя оценка новорожденных по шкале Апгар составила, соответственно, на 1-й минуте — $7,9 \pm 0,8$ и $8,0 \pm 0,2$ балла,

на 5-й минуте — $8,9 \pm 0,9$ и $8,9 \pm 0,5$ балла ($p > 0,05$). В тяжелой асфиксии родился 1 (0,9 %) ребенок (слабость потуг, вакуум-экстракция плода) в группе с чрезмерным увеличением веса и 1 (0,9 %) — в умеренной асфиксии (клинически узкий таз, кесарево сечение) в группе с рекомендуемым. Церебральная ишемия (2–4,3 %), хроническая внутриутробная гипоксия (4–8,7 %) зарегистрированы только у новорожденных матерей с чрезмерной прибавкой веса.

Оценивались следующие показатели: толщина и сонографическая степень зрелости плаценты в 32–34 недели, а также их соответствие сроку беременности, масса новорожденного и плаценты, морфологическое соответствие плаценты гестационному сроку, особенности созревания ворсинчатого хориона, инволютивно-дистрофические изменения и проявления компенсаторно-приспособительных реакций, инфицирование плаценты (в том числе инфицирование плодных оболочек и пуповины), морфологические особенности плодных оболочек и пуповины. Дополнительно, в 12 следах родильниц с чрезмерной и 12 с рекомендуемой прибавкой веса, проведена оценка интенсивности жировой инфильтрации плаценты, плодных оболочек и пуповины. Для морфологического исследования из указанного биоматериала вырезали кусочки тканей, фиксировали их в 10 % формалине, затем на замораживающем микротоме изготавливали гистологические срезы, окрашивали их суданом III и заключали в глицерин-желатин. Для проведения обзорной микроскопии срезы тканей плаценты после парафиновой проводки окрашивали гематоксилином и эозином и по ван Гизону на соединительную ткань. Жировая инфильтрация в гистологических препаратах оценивалась по плотности, интенсивности и характеру распределения включений следующим образом: отсутствует (–), слабая (+) — пылевидные и мелкокапельные жировые включения; умеренная (++) — мелкие и крупнокапельные жировые включения; интенсивная (+++) — крупнокапельные сливающиеся жировые включения.

Ультразвуковую плацентографию проводили при третьем скрининговом исследовании в 32–34 недели. Результаты ее оценивали с учетом национального руководства по лучевой диагностике в акушерстве [1].

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программного пакета Microsoft Excel 2007 для Windows XP. В зависимости от цели анализа использовались методы определения линейных корреляций Пирсона, метод ранговой корреляции

Спирмена, критерий χ^2 , точный критерий Фишера, критерий Стьюдента. В описательной статистике использовались средняя величина (M) и стандартное отклонение (SD). Уровень значимости при проведении статистического анализа — $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При ультразвуковой плацентографии выявлено, что чрезмерное увеличение массы плаценты коррелирует с появлением эхографических признаков преждевременного созревания плаценты уже в 32–34 недели гестации ($r = 0,26$, $p = 0,006$). При рекомендуемом увеличении веса это явление отмечалось у 13,9 % (5 из 37), тогда как при чрезмерной прибавке массы — у каждой четвертой женщины (11 из 46 — 23,9 %).

Сравнительный анализ сонографического и гистологического исследования плацент выявил следующие особенности. Патологическая прибавка массы тела была сопряжена с появлением морфологических признаков плацентарной недостаточности ($r = 0,21$, $p = 0,029$). Из 87 плацент в 30 (34,5 %) патологических изменений не выявлено. При гистологическом исследовании признаки воспаления отмечены в 9 (10,3 %) плацентах, различные морфологические варианты плацентарной недостаточности — в 20 (23,0 %), а в 28 (32,2 %) наблюдениях имелось сочетание воспалительных и дистрофических изменений. При этом у пациенток с чрезмерным ГУМТ (29 из 46 — 63,0 %) плацентарная недостаточность регистрировалась несколько чаще, чем при рекомендуемом ГУМТ (19 из 37 — 51,4 %). Вероятно, механизм этих нарушений аналогичен выявленным в исследовании J. Var et al. [3], которые выяснили, что прегравидарное ожирение увеличивает вероятность патологических нарушений кровотока в системе мать – плацента – плод на 54 %. При этом неблагоприятные изменения преобладают в кровоснабжении плодовой части плаценты и менее выражены в материнской.

Считаем интересными данные, полученные при сопоставлении результатов морфологического исследования плацент, массы новорожденного и уровня гестационного увеличения массы тела. Мы нашли, что значения массы плаценты были пропорциональны абсолютным значениям гравидарной прибавки веса ($r = 0,26$, $p = 0,027$). Тенденция к увеличению размеров плаценты при значительном увеличении веса хотя и не была статистически значима, но все-таки прослеживалась: при рекомендуемой прибавке веса она составляла

475 ± 121 г, а при чрезмерной — 492 ± 118 г ($p > 0,05$). Похожие изменения массы плацент при чрезмерной прибавке веса беременных уже отмечались в литературных источниках [1, 9]. Сравнение соотношения массы плаценты, массы и размеров плода в исследованных группах значимо не различалось: $7,3 \pm 1,8$ — у пациенток с рекомендуемой прибавкой, $7,2 \pm 1,8$ — при чрезмерной прибавке массы ($p > 0,05$). Предположительно можно сделать вывод: чем крупнее плод, тем большая масса плаценты должна обеспечивать его благоприятное развитие [5, 8]. И, наоборот, при уменьшении размеров плаценты наблюдается уменьшение размеров плода, что может привести к задержке его внутриутробного развития и роста [2, 6]. С точки зрения клинициста, указанный вывод подтверждается ежедневной практикой: чем крупнее плод, тем больше плацента.

Нам не удалось найти значимой связи между гестационным увеличением веса и вы-

явленными гистологическими воспалительными изменениями в плаценте ($p > 0,05$). При этом в литературе имеются данные, указывающие на довольно частое появление воспалительных поражений плаценты при существующих нарушениях углеводно-жирового обмена [4, 7].

Приводим данные об особенностях гистологического анализа плацент у родильниц с чрезмерной прибавкой веса, выявленные при оценке интенсивности жировой инфильтрации плаценты, плодных оболочек и пуповины (см. таблицу).

Как следует из таблицы, при патологической прибавке веса, как правило, плодные оболочки преимущественно были выстланы кубоидальными амниоцитами с очаговым многоядным расположением ядер, при этом в случаях с нормальной прибавкой веса эпителий был кубический, с однорядным расположением ядер в апикальной части.

Сравнительные морфологические характеристики состояния плаценты у беременных с рекомендуемым и чрезмерным гестационным увеличением массы тела

Comparative morphological characteristics of the placenta of pregnant women with recommended and excessive GWG

Морфологический признак	Чрезмерное ГУМТ $n = 12$		Рекомендуемое ГУМТ $n = 12$	
	абс.	%	абс.	%
Выстилка плодных оболочек кубоидальными амниоцитами с очаговым многоядным расположением ядер	5	41,7	2	16,7
Выстилка плодных оболочек кубическими амниоцитами с однорядным расположением ядер в апикальной части	7	58,3	10	83,3
Накопление липидов в эпителиоцитах плодных оболочек:				
слабое +	6	50,0	5	41,7
умеренное ++	2	16,7	2	16,7
отсутствует	4	33,3	5	41,7
Расширение, разрыхление, кровоизлияния в промежуточный слой плодных оболочек	10	83,3*	0	0
Инфицирование плодных оболочек	7	58,3	4	33,3
Инфильтрация липидами трофобластического и децидуального слоя плодных оболочек				
+++	2	16,7	0	0
++	1	8,3	6	50,0
+	8	66,7*	3	25,0
Расширение вены пуповины	7	58,3*	0	0
Отек вартонова студня, периваскулярные кровоизлияния в вартонов студень	10	83,3*	3	25,0
Жировая инфильтрация пуповины				
++	1	8,3	1	8,3
+	7	58,3	3	25,0

Примечание: ГУМТ — гестационное увеличение массы тела; * при сравнении групп $p < 0,05$.

Note: GWG — gestational weight gain; * by comparison of groups $p < 0.05$.

Инфильтрация липидами трофобластического и децидуального слоя плодных оболочек (рис. 1) выявлялась достаточно часто, но интенсивность инфильтрации при патологической прибавке веса была визуально выше. В двух случаях наблюдений зарегистрирована интенсивная инфильтрация липидами (+++), которая не встречалась в случаях с нормальной прибавкой веса.

Накопление липидов в эпителиоцитах плодных оболочек при патологической прибавке веса мало отличалось от накопления липидов при нормальной прибавке веса и наиболее часто было представлено по интенсивности слабой степенью (+) (рис. 2–6). В 50 % случаев липидные включения в цитоплазме эпителиоцитов определялись в виде пылевидных и мелкокапельных включений, реже (17 % случаев) — в виде умеренной степени (++) (рис. 3), когда липидные включения в эпителиоцитах были представлены как мелкокапельные. В 33 % случаев избыточных накоплений липидов вообще не было выявлено.

Промежуточный слой плодных оболочек в последах родильниц с патологической прибавкой веса, как правило, был расширен, разрыхлен, имелись кровоизлияния. Отложений липидов в промежуточном слое не наблюдалось ни при нормально протекающей беременности, ни у беременных с чрезмерной прибавкой веса.

Инфицирование плодных оболочек при патологическом течении беременности выявлялось несколько чаще у женщин с патологической прибавкой веса. Так, в 7 плодных оболочках выявлен париетальный децидуит, против 4 случаев париетального децидуита в случаях нормальной прибавки веса. Инфицирование всех слоев оболочек (мембранит) при патологической прибавке веса не выявлено, а при рекомендуемой прибавке мембранит наблюдался всего в одном случае.

Анализ результатов гистологического исследования пуповин показал наиболее частые морфологические изменения в вартоновом студне пуповин у женщин с чрезмерным ГУМТ. Отек вартонова студня, периваскулярные кровоизлияния в вартонов студень и расширение вен пуповины обнаруживались в 58 % случаев. Это явление в наших наблюдениях совсем не встречалось при физиологической беременности.

Фуникулиты и васкулиты сосудов пуповины у родильниц с патологическим увеличением веса в наших наблюдениях не выявлены, однако при нормальной прибавке веса в одном случае обнаружен флебит вены пуповины, который сочетался с мембранитом.

В стенках сосудов пуповины жировая инфильтрация гораздо чаще встречалась при патологической прибавке веса: слабая (+) в стенке вены в 7 случаях, умеренная (++) — в 1 случае и в стенке артерии слабая (+) — в 1 случае. Жировая инфильтрация в стенке сосудов пуповины при нормальной прибавке веса встречалась более чем в 2 раза реже и по интенсивности была слабой (+).

У пациенток с чрезмерным ГУМТ визуально чаще встречалось нарушение созревания ворсинчатого хориона (вариант диссоциированного созревания ворсинчатого хориона). Во всех плацентах с чрезмерным ГУМТ выявлено расширение межворсинчатого пространства, которое не встречалось у женщин с нормальной прибавкой веса. У родильниц с патологическим увеличением веса значимо чаще встречалось расширение сосудов венозного типа в опорных ворсинах.

Компенсаторно-приспособительные реакции при неадекватно большой гестационной прибавке веса, по нашим наблюдениям, выражены слабее по сравнению с нормальной прибавкой веса.

Выводы

При чрезмерном увеличении массы тела женщин во время беременности имеется тенденция к увеличению размеров плаценты, которая коррелирует с массой плода ($p < 0,05$).

Чрезмерное ГУМТ увеличивает риск плацентарных нарушений, что подтверждается ультразвуковой плацентографией и морфологическими исследованиями плаценты после родов. Морфологические изменения в плаценте у родильниц с чрезмерным ГУМТ подтверждаются нарушением созревания ворсинчатого хориона, расширением межворсинчатого пространства, расширением сосудов венозного типа в опорных ворсинах, угнетением компенсаторно-приспособительных механизмов. Наблюдается более высокая инфильтрация липидами трофобластического и децидуального слоя плодных оболочек. В пуповинах при чрезмерном увеличении веса более часто определяются морфологические изменения в вартоновом студне в виде отека, периваскулярных кровоизлияний, расширения вен пуповины.

Жировая инфильтрация пуповины в случаях чрезмерного ГУМТ отмечается в эпителиоцитах пуповины, что не характерно для случаев с нормальной прибавкой веса. Жировая инфильтрация чаще встречается в стенках сосудов пуповины. Можно утверждать, что в плацентах беременных третьего триместра

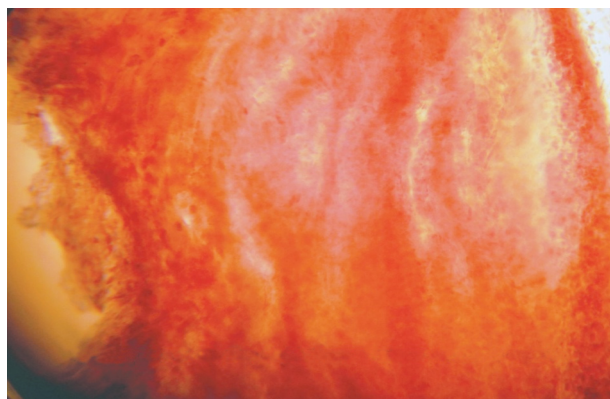


Рис. 1. Интенсивная жировая инфильтрация (+++) трофобластического и децидуального слоев плодных оболочек. Увеличение $\times 400$, окраска суданом III

Fig. 1. Intensive fat infiltration (+++) in trophoblastic and decidual layers of the fetal membranes (400 $\times$ magnification, Sudan III staining)

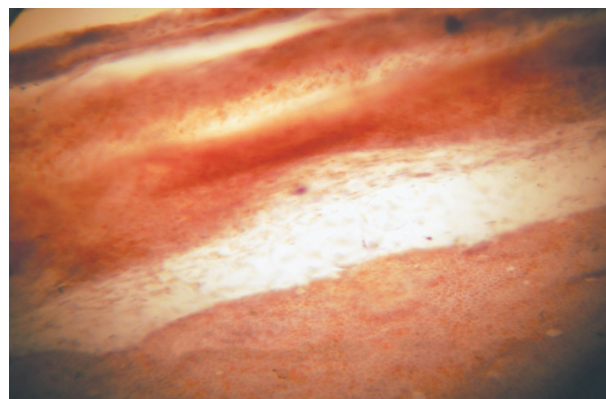


Рис. 2. Слабая жировая инфильтрация эпителиоцитов и децидуального слоя оболочек (+). Увеличение $\times 400$, окраска суданом III

Fig. 2. Low fat infiltration in epithelial cells and decidual layer of membranes (+) (400 $\times$ magnification, Sudan III staining)

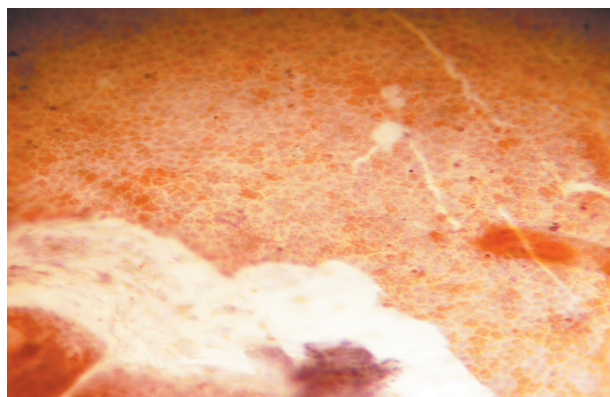


Рис. 3. Умеренная жировая инфильтрация (++) в эпителиоцитах оболочек. Увеличение $\times 400$, окраска суданом III

Fig. 3. Moderate fat infiltration (++) in epithelial cells of the membranes (400 $\times$ magnification, Sudan III staining)

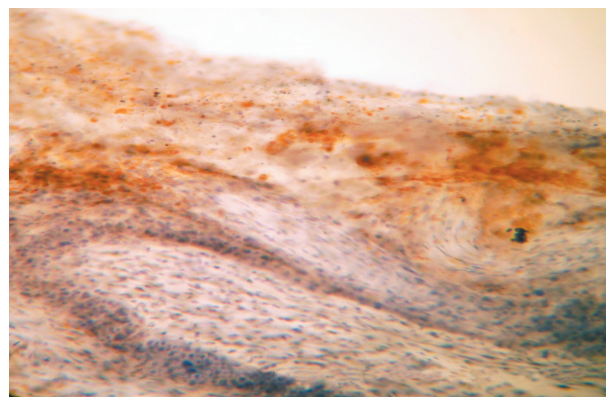


Рис. 4. Слабая (+) жировая инфильтрация децидуального слоя оболочек. Увеличение $\times 400$, окраска суданом III

Fig. 4. Low (+) fat infiltration in the decidual layer of the membranes (400 $\times$ magnification, Sudan III staining)

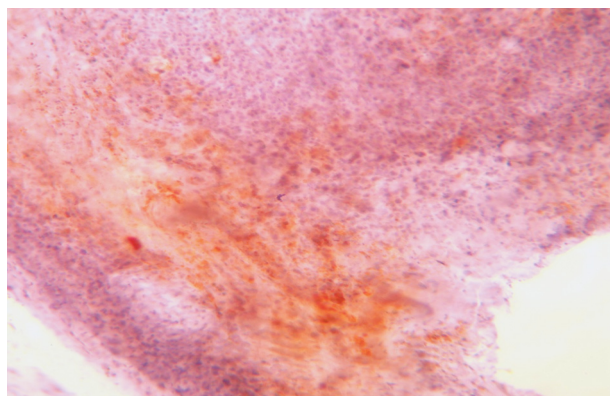


Рис. 5. Слабая (+) жировая инфильтрация эпителиоцитов и децидуального слоя. Увеличение $\times 100$, окраска суданом III

Fig. 5. Low (+) fat infiltration in epithelial cells and decidual layer (100 $\times$ magnification, Sudan III staining)

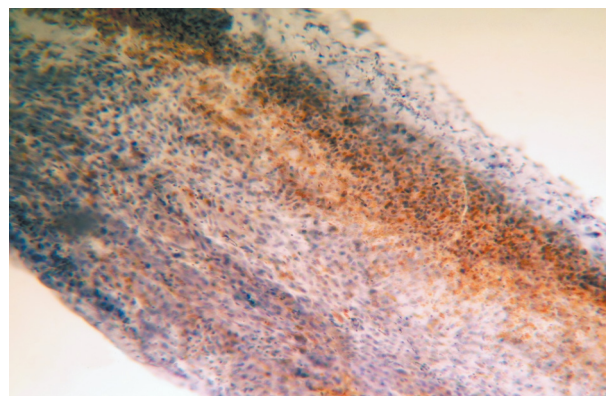


Рис. 6. Слабая жировая инфильтрация трофобластического и децидуального слоев плодных оболочек. Увеличение $\times 100$, окраска суданом III

Fig. 6. Low fat infiltration in trophoblastic and decidual layers of the fetal membranes (100 $\times$ magnification, Sudan III staining)

при ГУМТ возникает нарушение жирового обмена, то есть жировая дистрофия, механизмы развития и последствия которой требуют дальнейшего изучения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Лучевая диагностика и терапия в акушерстве и гинекологии: национальное руководство / под ред. Л.В. Адамян, В.Н. Демидова, А.И. Гуса. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 656 с. [Luchevaya diagnostika i terapiya v akusherstve i ginekologii: natsional'noe rukovodstvo. Ed by L.V. Adamyany, V.N. Demidov, A.I. Gus. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. 656 p. (In Russ.)]
2. Макаров И.О., Боровикова Е.И., Байрамова М.А., и др. Особенности течения III триместра беременности и родов у пациенток с ожирением // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 8. — С. 48–53. [Makarov IO, Borovikova EI, Bayramova MA, et al. The specific features of the third trimester of pregnancy and labor in obese patients. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2011;(8):48-53. (In Russ.)]
3. Bar J, Kovo M, Schreiber L, et al. Placental maternal and fetal vascular circulation in healthy non-obese and metabolically healthy obese pregnant women. *Atherosclerosis*. 2017;260:63-66. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.03.006>.
4. Bar J, Schreiber L, Saruhanov E. Placental histopathological findings in obese and nonobese women with complicated and uncomplicated pregnancies. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286(6):1343-1347. <https://doi.org/10.1007/s00404-012-2450-z>.
5. Friis CM, Qvigstad E, Paasche Roland MC, et al. Newborn body fat: associations with maternal metabolic state and placental size. *PLoS One*. 2013;8(2):e57467. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057467>.
6. Higgins L, Mills TA, Greenwood SL, et al. Maternal obesity and its effect on placental cell turnover. *J Maternal Fetal Neonatal Med*. 2013;26(8):783-788. <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.760539>.
7. Mamun AA, Callaway LK, O'Callaghan MJ, et al. Associations of maternal pre-pregnancy obesity and excess pregnancy weight gains with adverse pregnancy outcomes and length of hospital stay. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2011;11:62. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-11-62>.
8. Marton T, Hargitai B, Bowen C, Cox PM. Elevated brain weight/liver weight ratio in normal body weight centile term perinatal deaths: an indicator of terminal intrauterine malnourishment. *Pediatr Dev Pathol*. 2013;16(4):267-271. <https://doi.org/10.2350/12-11-1278-OA.1>.
9. Ouyang F, Parker M, Cerda S, et al. Placental weight mediates the effects of prenatal factors on fetal growth: the extent differs by preterm status. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(3):609-620. <https://doi.org/10.1002/oby.20254>.
10. Rasmussen KM, Yaktine AL. Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines. Washington, DC: The National Academies Press; 2009.

■ Информация об авторах

Анна Сергеевна Вахрушина — ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск. E-mail: annaabrosimova@yandex.ru.

Анна Сергеевна Кривенко — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск. E-mail: kass7@yandex.ru.

Светлана Дмитриевна Моисеевкова — заведующая отделением клинической патологии детского возраста, ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии», Смоленск. E-mail: smoiseenkova@yandex.ru.

Анастасия Сергеевна Огарева — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск. E-mail: ogareva.anastasia@yandex.ru.

Вита Николаевна Покусаева — доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск. E-mail: vita.pokusaeva@yandex.ru.

■ Information about the authors

Anna S. Vachrushina — Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology with the Course of Prenatal Diagnostics, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia. E-mail: annaabrosimova@yandex.ru.

Anna S. Krivenko — Postgraduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology with the Course of Prenatal Diagnostics, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia. E-mail: kass7@yandex.ru.

Svetlana D. Moiseenkova — Head of the Department of Clinical Pathology of Children, Smolensk Regional Institute of Pathology, Smolensk, Russia. E-mail: smoiseenkova@yandex.ru.

Anastasiya S. Ogareva — Postgraduate student, Department of Obstetrics and Gynecology with the Course of Prenatal Diagnostics, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia. E-mail: ogareva.anastasia@yandex.ru.

Vita N. Pokusaeva — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology with the Course of Prenatal Diagnostics, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia. E-mail: vita.pokusaeva@yandex.ru.

МИОМА МАТКИ: ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ (обзор литературы)

Э.Т. Нурмухаметова

Частное учреждение образовательная организация высшего образования
«Медицинский университет «Реавиз», Самара

Для цитирования: Нурмухаметова Э.Т. Миома матки: органосохраняющие методы лечения (обзор литературы) // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 1–2. – С. 13–18. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.13-18>

Поступила: 20.01.2020

Одобрена: 25.02.2020

Принята: 09.03.2020

■ Миома матки является одной из основных причин проведения гистерэктомии. Данный радикальный метод лечения позволяет купировать такие симптомы заболевания, как боль и кровотечение, но существенно ухудшает качество жизни женщин, не позволяя реализовать детородную функцию. В настоящую статью включены опубликованные в течение 10 лет результаты отечественных и зарубежных исследований по органосохраняющим методам лечения миомы матки, подробно описан метод эмболизации маточных артерий, которому все большее количество врачей и пациенток, страдающих миомой, отдают предпочтение. Поиск статей проведен в базе Pubmed, Web of Science, Scopus.

■ **Ключевые слова:** миома матки; органосохраняющие методы лечения; эмболизация маточных артерий.

MYOMA OF THE UTERUS: THE ORGAN-PRESERVATION TREATMENT (A review)

E.T. Nurmukhametova

Medical University "Reaviz", Samara, Russia

For citation: Nurmukhametova ET. Myoma of the uterus: The organ-preservation treatment (A review). *Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya*. 2020;(1-2):13-18. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.13-18>

Received: 20.01.2020

Revised: 25.02.2020

Accepted: 09.03.2020

■ Uterine fibroids are one of the main causes of hysterectomy. This radical method of treatment allows to control such symptoms as pain and bleeding, but significantly worsens women's quality of life, preventing them from their childbearing function. This article includes the results of domestic and foreign studies on organ-preserving methods of treatment of uterine fibroids published within 10 years. The method of uterine artery embolization, which is preferred by an increasing number of doctors and patients suffering from fibroids, is also described in the article. The search for articles was carried out in the databases Pubmed, Web of Science, Scopus.

■ **Keywords:** uterine fibroids; organ-preserving treatments; uterine artery embolization.

Миома матки (лейомиома) — представляет собой моноклональную доброкачественную опухоль, происходящую из гладкомышечных волокон матки; является наиболее распространенной опухолью у женщин репродуктивного возраста. Распространенность лейомиомы, по данным разных источников, составляет от 20 до 50 % у женщин репродуктивного возраста [1–4], увеличиваясь до 70 % к 50-летнему возрасту [5]. Долгое время заболевание может протекать бессимптомно. Как правило, женщины обращаются за медицинской помощью при появлении жалоб, в основном, на маточные кровотечения и боли, а также

нарушение функции смежных органов [1, 5]. Имеется тенденция к увеличению случаев нарушения фертильности, связанных с миомой матки (таких как бесплодие и привычное невынашивание). К примеру, бесплодие встречается у 18–56 % пациенток с лейомиомой [6]. В настоящее время отмечается все более частое выявление миомы у пациенток молодого возраста, а также у женщин, отложивших беременность на более позднее время (после 35 лет).

Несмотря на высокую выявляемость миомы матки и большой опыт использования различных методов лечения, до сих пор имеется

много разногласий среди врачей относительно выбора того или иного метода лечения. В каждом случае необходим индивидуальный подход. Факторами, влияющими на выбор метода лечения, являются: возраст женщины, размеры матки и узлов, паритет, выраженность симптомов, репродуктивные планы женщины, комплаентность пациентки и ее отношение к конкретному методу лечения.

До 1997 г. основным методом лечения симптомных миом матки была гистерэктомия [7, 8]. По различным данным ежегодно в США производится около 600 тыс. гистерэктомий, из них в 30 % гистерэктомия производится по поводу лечения миомы матки. В России гистерэктомия при миоме матки проводится в 50–70 % случаев [3]. Данный вид оперативного вмешательства может приводить к существенному снижению качества жизни даже тех женщин, у которых уже реализована репродуктивная функция. В психологическом аспекте отсутствие органа и менструаций приводит к изменению Я-концепции, изменяется отношение пациенток к собственной привлекательности и женственности. В связи с вышеизложенным, и у врачей-гинекологов, и у самих пациенток все большую популярность приобретают органосохраняющие методы лечения миомы матки.

С 2000 г. одним из хирургических методов, рекомендуемых женщинам, у которых диагностирована миома матки при планировании беременности, является миомэктомия (лапаротомическим, лапароскопическим, вагинальным доступом, а также роботизированная лапароскопическая миомэктомия) [8, 9].

Американское общество акушеров-гинекологов (ACOG) рекомендует проводить миомэктомию женщинам с бесплодием или привычным невынашиванием при любых размерах узлов после исключения других причин. По данным разных авторов, миомэктомия способствует восстановлению фертильности у 5–69 % женщин [7] и увеличивает положительные результаты вспомогательных репродуктивных технологий на 16 % [10]. Так, в исследовании О. Yoshino et al. представлены результаты проведения магнитно-резонансной томографии в режиме видео у пациенток с интрамуральной миомой матки. Авторы обнаружили аномальные перистальтические сокращения матки практически у 50 % женщин с данным диагнозом, что нарушало процесс имплантации [11].

В то же время не существует убедительных доказательств, основанных на результатах рандомизированных контролируемых исследований, чтобы оценить роль миомэк-

томии в повышении фертильности. В.И. Краснопольский с соавт. [12] в своей работе убедительно показывают, что нет никакой существенной разницы между лапароскопической и лапаротомной миомэктомией относительно эффективности в плане наступления последующей беременности. Авторы анализируют результаты о разрывах матки во время беременности по рубцу после лапароскопических миомэктомий — при детальном изучении этих случаев было выявлено, что решающую роль сыграл не доступ, а хирургическая методика. При многорядном ушивании матки экстракорпоральным швом (контроль натяжения нити) и снижении использования энергии при коагуляции, риск осложнений был сопоставим с лапаротомным доступом. При невозможности соблюдения этих условий рекомендуется минилапаротомия при миомэктомии у пациенток, планирующих беременность [12].

Консервативная терапия — селективные и неселективные блокаторы прогестероновых рецепторов, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ), антигонадотропины, комбинированные оральные контрацептивы (КОК), гестагены, ингибиторы ароматазы — эффективна на время приема данных препаратов. После окончания лечения у части женщин миомы вновь растут, кроме того ряд препаратов имеют ограничения в длительности применения в связи с появлением побочных эффектов [5].

Вопросы этиопатогенеза миомы матки многогранны и полностью не изучены. Миому матки принято считать гормональнозависимой моноклональной доброкачественной опухолью, с ускоренной клеточной пролиферацией и снижением процессов апоптоза [1]. Отмечаются нарушения молекулярно-генетических механизмов гормональной регуляции, когда при запуске каскада патологических событий ключевую роль в пролиферативной активности клеток миометрия играет прогестерон [3]. В связи с этим одним из принципов лечения опухоли является блокировка рецепторов прогестерона.

Имеются данные, что при лечении 43 женщин в течение 6 мес. мифепристоном — антагонистом прогестерона (препарат Гинестрил) в дозировке 50 мг/сут при подготовке к беременности было отмечено достоверное уменьшение объемов матки на 34 % по сравнению с аналогичной группой без лечения. При проведении подготовительного лечения спонтанная беременность в течение года наступила в 2,2 раза быстрее, чем в группе без лечения [13]. У Гинестрила отмечается

конкурентный антагонизм с глюкокортикоидами на уровне рецепторов и ограничение по размеру миомы матки: не более 12 нед. В связи с этим данный препарат применяется ограниченно, в отличие от селективных модуляторов прогестероновых рецепторов, в частности улипристал ацетата (УПА), который в 2014 г. был одобрен к применению после проведения национальной группой ученых под руководством профессора J. Donnez двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, в ходе которого был доказан антипролиферативный, антифиброзный и проапоптотические эффекты УПА (Эсмия) на клетки миомы матки и отсутствие влияния на здоровые миоциты [14, 15]. Применение УПА в течение 12 нед. показало хорошую эффективность в лечении кровотечений у пациенток при миоме матки (в 75 % случаев — к 7–8-му дню лечения, в 95 % — к 13-й неделе) и уменьшение размеров матки и узлов (на 34 и 46 % соответственно) [14]. При сравнительном изучении лечения миомы матки УПА и аГнРГ, было отмечено купирование меноррагии на 28-е сутки при аГнРГ, а результаты уменьшения размеров матки и узлов сопоставимы при обеих методиках [15]. В дальнейшем проведены исследования по безопасности применения УПА в течение 4 курсов лечения по 12 нед. [16]. В 2018 г. было зарегистрировано 5 случаев поражения печени у пациенток, принимавших УПА. Однако после проведения подробного анализа случаев подозрения на лекарственное поражение печени УПА не подтвердилось: заключение экспертизы Комитета по оценке рисков в сфере фармаконадзора (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC) соотношение польза/риск остается благоприятным [16].

Применение аГнРГ в лечении миомы матки ограничено, в связи с побочными эффектами, связанными с гипострогемией: приливы, остеопороз. При лечении миомы матки данной группой препаратов отмечается хорошая эффективность, уменьшение размеров миомы матки до 56 %, но после отмены препарата отмечается быстрое возобновление роста опухолей в течение 2–3 мес. [15]. Это привело, в основном, к использованию аГнРГ для лечения миомы матки в пременопаузальном периоде во избежание хирургической гистерэктомии или в качестве предоперационной подготовки перед миомэктомией, а также с целью лечения анемии.

Применение КОК при миоме матки вызывает множественные дискуссии. Профилактический эффект КОК связывают с кон-

курентным ингибированием рецепторов прогестерона в небольших узлах (в показаниях к назначению препарата — размер узлов не более 15 мм), где еще не сформированы патологические локальные ферментные системы и автономный неконтролируемый рост соединительной ткани [17].

Ингибиторы ароматазы не имеют прямых показаний для лечения миомы матки в связи с высоким риском развития тромбоемболий, остеопороза, повышения артериального давления, артралгиями. Их применяют для лечения рака молочной железы, и действие, приводящее к уменьшению миоматозных узлов, исследователи оценивают как «побочный эффект» их приема (через 12 нед. снизился на 46 % размер узлов у 70 пациенток, по данным Cochrane Database Syst Rev, 2013).

С целью симптоматического лечения кровотечений при миоме матки возможно применение нестероидных противовоспалительных препаратов, внутриматочных спиралей (левоноргестрел), УПА, аГнРГ [1].

Рост и развитие миомы матки сопровождается развитием новых сосудов (неоангиогенез). Это происходит за счет роста и активации каскада: оксида азота, инсулиноподобного фактора роста (IGF), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), фактора роста фибробластов, фактора гипоксии (HIF), тромбоцитарного фактора роста, ангиогенина, эпидермального фактора роста, матриксных металлопротеиназ (MMPs), интерлейкина-8, цитокинов, трансформирующего фактора роста-бета (ТФР-бета) [2, 18, 19]. Сосуды миомы отличаются от обычных своей архитектурой и низкорезистентным кровотоком, в них увеличено количество артериол и венул [20, 21]. Многие авторы отмечают целесообразность выделения двух форм миом с учетом характера кровоснабжения — простых и пролиферирующих.

Простая миома матки морфологически характеризуется единичной зоной роста в миоматозном узле, единичными очагами неоангиогенеза, периферическим умеренным кровотоком, что клинически проявляется медленным ростом, а с наступлением менопаузы простая миома чаще всего подвергается регрессу в связи с активацией процессов апоптоза и снижения гормонального влияния [18, 20, 21]. Для простых миом — эффективно лечение методом фокусированной ультразвуковой абляции [1].

Для пролиферирующих миом характерен «коронарный», богатый тип кровоснабжения, наличие множественных очагов неоваскуляризации в узлах с низкорезистентным

высокоскоростным кровотоком [18, 20, 21]. Клинически это проявляется множественными очагами, быстрым ростом и большими размерами узлов [2, 13, 18, 20]. При данной патологии показано лечение методом эмболизации маточных артерий (ЭМА) [1].

Перспективными методами лечения миомы, влияющими на процессы ингибирования неоангиогенеза, являются консервативная терапия аГнРГ или ЭМА. АГнРГ подавляют активность ангиогенеза путем склеротических изменений в зонах роста, уменьшается количество функционирующих сосудов, снижается скорость кровотока, повышается индекс резистентности, тем самым уменьшаются размеры узлов. ЭМА — эффективный органосохраняющий малоинвазивный метод, влияющий на сосудистую сеть, вызывающий некроз опухоли и способствующий отсутствию рецидивов [19, 21].

Хирургическая миомэктомия может иметь ряд противопоказаний, таких как большое количество интерстициальных и субмукозных узлов, риски при проведении наркоза, риски развития кровотечений и высокий риск интраоперационной гистерэктомии. В свете этих проблем ЭМА является приоритетной малоинвазивной методикой в лечении миомы матки. В мире ежегодно выполняется 100 тыс. эмболизаций в год. В США существует 250 центров, где реализуют данный вид оперативного вмешательства; в России выполняют ЭМА в стационарах в крупных центрах [1, 8, 22].

С момента появления в практике ЭМА эта процедура постоянно совершенствуется, стали использовать микрокатетеры, чтобы пройти участки спазма артерий, и выполнять более селективную эмболизацию [23]. Суперселективная ЭМА позволяет прекратить кровоток в сосудах, кровоснабжающих миоматозный узел, не затрагивая артерии интактных структур матки [8]. При наличии миомы матки и отсутствии беременности до 90 % периферического маточного кровотока относится к сосудам миомы матки, а не здоровой части миометрия. Учитывая, что сосуды миомы имеют низкое периферическое сосудистое сопротивление и большую толщину сосудов в отличие от сосудов здорового миометрия, эмболы соответствующего размера и формы прежде всего устремляются именно в эти артерии и застревают в них, блокируя кровоток. Важным является то, что прекращение кровотока происходит только в сосудах питающих миому матки, миометрий почти не затрагивается. Кроме того, в миоме матки нет коллатерального кровообращения, а в здоровом миометрии — он развит,

в результате чего длительная ишемия возникает только в миоматозном узле, а в миометрии кровоток восстанавливается за счет коллатералей из других сосудов бассейна внутренней подвздошной артерии, что способствует наступлению дальнейшей беременности и родов [8, 13]. Благодаря этому с начала 2000-х годов ЭМА стала активно внедряться в клиническую практику и во всем мире заняла прочные позиции как метод, альтернативный гистерэктомии у пациенток с миомой матки. Большинство показаний для проведения радикального хирургического лечения являются таковыми и для ЭМА [8, 13, 24, 25].

Вопрос о максимально возможном размере узла для проведения ЭМА остается дискуссионным. По мнению некоторых авторов, он не должен превышать 8 см [26, 27], так как при прочих условиях этот метод становится неэффективным и возможно развитие инфекционных осложнений, внутрибрюшных спаек. Другие авторы отмечают эффективность в лечении больших миом матки при доминирующем узле более 10 см [8, 28, 29].

После ЭМА у 1–2 % пациенток может возникнуть недостаточность яичников, в возрасте старше 45 лет этот показатель увеличивается [30]. Mu Yongxu et al., обследовав женщин в течение 1–12 мес. после ЭМА, не выявили изменений уровня ФСГ, эстрадиола и толщины эндометрия даже при наличии яичниково-маточных анастомозов [31]. В сравнительном анализе влияния ЭМА и лапароскопической миомэктомии на овариальный резерв было установлено, что уровень сыровоточного антимюллера гормона и количество антральных фолликулов были значительно снижены у женщин, перенесших ЭМА, чем хирургическую миомэктомию. В то же время в обеих группах уровни сыровоточного ФСГ и эстрадиола были одинаковыми [32]. Влияние ЭМА на репродуктивную функцию продолжает исследоваться. По данным систематического обзора Кохрановского сообщества (2014) при сравнении фертильности после лечения миомы матки методом ЭМА и при обычной хирургической миомэктомии количество беременностей и родов сопоставимы [33, 34].

В литературе приведены данные о применении комбинированного метода лечения миомы матки больших размеров у женщин, в дальнейшем не исключающих беременность [35, 36]. Эффективность лечения симптомной миомы матки методом ЭМА характеризуется уменьшением менструальных кровотечений вдвое и размеров доминирующего миоматозного узла — на 48–70 % [8, 37].

Проблема выбора оптимального метода лечения миомы матки на сегодняшний день продолжает оставаться актуальной. В любом случае, перед врачом стоит вопрос — как оптимизировать репродуктивную функцию женщины и улучшить качество жизни в результате терапии. Информирова пациентку о методах лечения, врач в каждом индивидуальном случае должен оценить эффективность, прогноз и риски медицинской интервенции.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Адамян Л.В., Серов В.Н., Сухих Г.Т., Филлипов О.С. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология // Проблемы репродукции. — 2017. — Т. 23. — № S6. — 605 с. [Adamyan LV, Serov VN, Sukhikh GT, Fillipov OS. Klinicheskiye rekomendatsii. Akusherstvo i ginekologiya. *Problemy reproduksii*. 2017;23(S6):605. (In Russ.)].
2. Доброхотова Ю.Э., Хачатрян А.С., Ибрагимова Д.М. Миома матки. Современные вопросы патогенеза и медикаментозной редукционной терапии // Доктор.Ру. — 2013. — № 7-1. — С. 29–32. [Dobrokhotova YuE, Khachatryan AS, Ibragimova DM. Uterine leiomyoma: current insights into pathogenesis and use of medication tumor-reduction therapy. *Doktor.Ru*. 2013;(7-1):29-32. (In Russ.)].
3. Кузнецова И.В., Евсюкова Л.В. Миома матки и фертильность // Гинекология. — 2016. — Т. 18. — № 3. — С. 23–29. [Kuznetsova IV, Evsyukova LV. Uterine fibroids and fertility. *Ginekologiya*. 2016;18(3):23-29. (In Russ.)].
4. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Пашков В.М., Лебедев В.А. Доброкачественные заболевания матки. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 312 с. [Strizhakov AN, Davydov AI, Pashkov VM, Lebedev VA. Dobrokachestvennyye zabolevaniya матки. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 312 p. (In Russ.)].
5. Vilos GA, Allaire C, Laberge PY, Leyland N. The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015;37(2):157-178. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30338-8](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30338-8).
6. Цхай В.Б., Штох Е.А. Миома матки и репродуктивная функция женщины. Связь миомы матки с бесплодием // Акушерство, гинекология и репродукция. — 2014. — Т. 8. — № 4. — С. 42–47. [Tskhay V.B., Schtoh E.A. Uterine fibroids and women's reproductive function. Communication uterine fibroids with infertility. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2014;8(4):42-47. (In Russ.)].
7. Башмакова Н.В., Щедрина И.Д., Мелкозерова О.А., и др. Проблема выбора лечебной тактики у пациенток с миомой матки, планирующих беременность (обзор литературы) // Проблемы репродукции. — 2018. — Т. 24. — № 2. — С. 34–41. [Bashmakova NV, Shchedrina ID, Melkozzerova OA, et al. Treatment the patients with uterus fibroids planning pregnancy (a review). *Russian journal of human reproduction*. 2018;24(2):34-41. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/repro201824234-41>.
8. Доброхотова Ю.Э., Капранов С.А. Эмболизация маточных артерий в практике акушера-гинеколога. — М., 2011. — 96 с. [Dobrokhotova YuE, Kapranov SA. Embolizatsiya matochnykh arteriy v praktike akushera-ginekologa. Moscow; 2011. 96 p. (In Russ.)].
9. Sinha R, Sanjay M, Rupa B, Kumari S. Robotic surgery in gynecology. *J Minim Access Surg*. 2015;11(1):50-59. <https://doi.org/10.4103/0972-9941.147690>.
10. Тихомиров А.Л. Актуальное консервативное лечение миомы матки. Улипристала ацетат и повреждение печени: надуманная трагедия? // Гинекология. — 2018. — Т. 20. — № 6. — С. 4–7. [Tikhomirov AL. Current conservative treatment of uterine fibroids. Ulipristal acetate and liver damage: contrived tragedy? *Ginekologiya*. 2018;20(6):4-7. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/20795696.2018.6.000053>.
11. Yoshino O, Nishii O, Osuga Y, et al. Myomectomy decreases abnormal uterine peristalsis and increases pregnancy rate. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013;19(1):63-67. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2011.09.010>.
12. Краснополянский В.И., Логутова Л.С., Буянова С.Н., и др. Репродуктивные проблемы оперированной матки // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2013. — Т. 13. — № 1. — С. 78–81. [Krasnopol'skiy VI, Logutova LS, Buyanova SN, et al. Reproductive problems of the operated uterus. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2013;13(1):78-81. (In Russ.)].
13. Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю., Ибрагимова Д.М., Нариманова М.Р. Миома матки: альтернативные методы лечения // Проблемы репродукции. — 2018. — Т. 24. — № 2. — С. 83–87. [Dobrokhotova YuE, Ilyina IYu, Ibragimova DM, Narimanova MR. Uterine myoma. alternative methods of treatment. *Russian journal of human reproduction*. 2018;24(2):83-87. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/repro201824283-87>.
14. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, et al.; PEARL I Study Group. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med*. 2012;366(6):409-420. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103182>.
15. Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F, et al.; PEARL II Study Group. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med*. 2012;366(5):421-432. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103180>.
16. Donnez J, Vazquez F, Tomaszewski J, et al.; PEARL III and PEARL III Extension Study Group. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril*. 2014;101(6):1565-1573. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.02.008>.
17. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Контрацепция у больных миомой матки // РМЖ. — 2012. — Т. 20. — № 4. — С. 213. [Tikhomirov AL, Lubnin DM. Kontratseptsiya u bol'nykh miomoy матки. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2012;20(4):213. (In Russ.)].
18. Tal R, Segas J. The role of angiogenetic factors in fibroid pathogenesis: potential implications for future therapy. *Hum Reprod Update*. 2014;20(2):194-216. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt042>.
19. Чехонин В.П., Шеин С.А., Корчагина А.А., Гурина О.И. Роль VEGF в развитии неопластического

- ангиогенеза // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – Т. 67. – № 2. – С. 23–34. [Chekhonin VP, Shein SA, Korchagina AA, Gurina OI. VEGF in neoplastic angiogenesis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2012;67(2):23-34. (In Russ.)]
20. Сидорова И.С., Агеев М.Б. Клинико-морфологические особенности простой и пролиферирующей миомы матки // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – Т. 13. – № 6. – С. 34–38. [Sidorova IS, Ageev MB. The clinical and morphological features of simple and proliferating uterine myoma. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2013;13(6):34-38. (In Russ.)]
 21. Мищенко Е.В. Проллиферирующая лейомиома матки: особенности клиники, оптимизация диагностики и лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Омск, 2011. – 22 с. [Mishchenko EV. Proliferiruyushchaya leyomioma matki: osobennosti kliniki, optimizatsiya diagnostiki i lecheniya. [dissertation abstract] Omsk; 2011. 22 p. (In Russ.)]. Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01004846165>. Ссылка активна на 15.12.2019.
 22. Kaufman C, Pollak J, Mojibian H. What is too big? Uterine artery embolization of a large fibroid causing abdominal compartment syndrome. *Semin Intervent radiol*. 2014;31(2):207-211. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1373795>.
 23. Abramowitz SD, Israel GM, McCarthy SM, et al. Comparison of four embolic materials at uterine artery embolization by using postprocedural MR imaging enhancement. *Radiology*. 2009;250(2):482-487. <https://doi.org/10.1148/radiol.2502080574>.
 24. Ситкин И.И. Эмболизация маточных артерий – эффективный и безопасный метод лечения миомы матки // Вестник репродуктивного здоровья. – 2011. – № 2. – С. 11–17. [Sitkin II. Embolization of uterine arteries is an effective and safe method of treating myoma of uterus. *Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya*. 2011;(2):11-17. (In Russ.)]
 25. Гришин И.И., Хачатрян А.С., Ибрагимова Д.М., Доброхотова Ю.Э. Лечение субмукозных миоматозных узлов методом эмболизации маточных артерий // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 10. – С. 48–51. [Grishin II, Hachatryan AS, Ibragimova DM, Dobrohotova YuE. Submucosal myomatous nodules treated by uterine artery embolization. *Obstetrics and gynecology*. 2014;(10):48-51. (In Russ.)]
 26. Korkontzelos I, Gkioulekas N, Stamatopoulos C, Magos A. Complicated abdominal hysterectomy subsequent to uterine embolization for large fibroids. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2012;39(1):122-123.
 27. Andrews R, Spies J, Sacks D, et al. Patient care and uterine artery embolization for leiomyomata. *J Vasc Interv Radiol*. 2009;20(7 Suppl):307-311. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2009.04.002>.
 28. Bérczi V, Valcseva É, Kozics D, et al. Safety and effectiveness of UFE in fibroids larger than 10 cm. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2015;38(5):1152-1156. <https://doi.org/10.1007/s00270-014-1045-4>.
 29. Smeets AJ, Nijenhuis RJ, van Rooij WJ, et al. Uterine artery embolization in patients with a large fibroid burden: long-term clinical and MR follow-up. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33(5):943-948. <https://doi.org/10.1007/s00270-009-9793-2>.
 30. Kaump GR, Spies JB. The impact of uterine artery embolization on ovarian function. *J Vasc Interv Radiol*. 2013;24(4):459-467. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2012.12.002>.
 31. Mu Y, Yan R, He J, et al. A comparative study on the effects of MRI- and CT-guided interventional therapies on uterine fibroids. *Pak J Med Sci*. 2016;32(5):1082-1086. <https://doi.org/10.12669/pjms.325.10234>.
 32. Arthur R, Kachura J, Liu G, et al. Laparoscopic myomectomy versus uterine artery embolization: long-term impact on markers of ovarian reserve. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014;36(3):240-247. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30632-0](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30632-0).
 33. McLucas B, Voorhees WD, Chua KJ. Anti Mullerian hormone levels before and after uterine artery embolization: a preliminary report. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2015;24(4):242-245. <https://doi.org/10.3109/13645706.2015.1012084>.
 34. Gupta JK, Sinha A, Lumsden MA, Hickey M. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;12:CD005073. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005073.pub4>.
 35. McLucas B, Voorhees WD. The effectiveness of combined abdominal myomectomy and uterine artery embolization. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015;130(3):241-243. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.03.039>.
 36. Butori N, Tixier H, Filipuzzi L, et al. Interest of uterine artery embolization with gelatin sponge particles prior to myomectomy for large and/or multiple fibroids. *Eur J Radiol*. 2011;79(1):1-6. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2009.09.028>.
 37. Кипров Р.Ю., Павлов П.И., Аксенов В.В., и др. Ближайшие результаты рентгенохирургического лечения миом матки – эмболизации маточных артерий, выполненного в ОКБ ХМАО – Югры // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – Т. 11. – № 5. – С. 48–52. [Kiprov RYu, Pavlov PI, Aksyonov VV, et al. Short-term results of X-ray treatment of uterine fibroids – embolization of uterine arteries in Yugra Regional Clinical Hospital. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2012;11(5):48-52. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2012-5-48-52>.

■ Информация об авторе

Эльмира Тимеровна Нурмухаметова — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом эндоскопической хирургии и симуляционно-тренингового обучения, ЧУОО ВО «Медицинский институт «Реавиз», Самара. E-mail: nurelm@yandex.ru.

■ Information about the author

Elmira T. Nurmukhametova — Postgraduate Student of Department of Obstetrics and Gynecology with the Course of Endoscopic Surgery and Simulation Training. Medical University "Reaviz", Samara, Russia. E-mail: nurelm@yandex.ru.

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ, ОСЛОЖНЕНИЯ, ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАБОТЫ

**М.А. Ратманов¹, А.С. Беньян², Л.С. Целкович³, О.В. Тюмина⁴, Р.Б. Балтер³, И.В. Моисеева⁴,
Ю.А. Руденко², О.А. Ильченко³**

¹ Министерство здравоохранения Самарской области, Самара;

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Самарская областная клиническая больница имени В.Д. Середавина», Самара;

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара;

⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Самарский областной медицинский центр Династия», Самара

Для цитирования: Ратманов М.А., Беньян А.С., Целкович Л.С., и др. Вспомогательные репродуктивные технологии в Самарской области: эффективность, осложнения, перспективные направления работы // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 1–2. – С. 19–27. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.19-27>

Поступила: 21.01.2020

Одобрена: 19.02.2020

Принята: 09.03.2020

■ В статье рассмотрены показатели работы самарских репродуктологов в динамике. Отмечено, что в 2019 г. в Самарской области проведено вдвое больше циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) по сравнению с 2012 г. — 2274, при этом частота клинических беременностей в регионе составляет 47 %, что достоверно выше аналогичного показателя по России — 38,5 %. Представлены направления научной работы самарских репродуктологов, целью которой являются правильный выбор протокола ЭКО, предупреждение осложнений индуцированной беременности, восстановление репродуктивной функции после неудачных попыток ЭКО.

■ **Ключевые слова:** вспомогательные репродуктивные технологии; экстракорпоральное оплодотворение; частота клинических беременностей; синдром гиперстимуляции яичников; хорионический гонадотропин; криопротоколы; размороженные эмбрионы.

AUXILIARY REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES IN THE SAMARA REGION: EFFICIENCY, COMPLICATIONS, PERSPECTIVE STRANDS OF WORK

**M.A. Ratmanov¹, A.S. Benyan², L.S. Tselkovich³, O.V. Tyumina⁴, R.B. Balter³, I.V. Moiseeva⁴,
Yu.A. Rudenko², O.A. Ilchenko³**

¹ Ministry of Healthcare of the Samara Region;

² Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, Samara, Russia;

³ Samara State Medical University, Samara, Russia;

⁴ Samara Regional Medical Center "Dynasty", Samara, Russia

For citation: Ratmanov MA, Benyan AS, Tselkovich LS, et al. Auxiliary reproductive technologies in the Samara Region: efficiency, complications, perspective strands of work. *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya*. 2020;(1-2):19-27. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.19-27>

Received: 21.01.2020

Revised: 19.02.2020

Accepted: 09.03.2020

■ The paper studies the performance of Samara fertility specialists. It is noted that in 2019 the Samara Region conducted twice as many successful IVF cycles as compared to 2012, when it was 1840 cycles. The clinical pregnancy rate in the region is 47%, which is significantly higher than the same indicator of 38.5% in Russia. The trends of scientific work of reproductologists in Samara are presented in the article. The purposes of their work are the correct choice of the *in vitro* fertilization protocol, the prevention of complications of induced pregnancy, the restoration of reproductive function after unsuccessful IVF attempts.

■ **Keywords:** auxiliary reproductive technologies; *in vitro* fertilization; clinical pregnancy rate; ovarian hyperstimulation syndrome; chorionic gonadotropin; cryoprotocols; thawed embryos.

Введение

В последней трети прошлого века метод экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона в полость матки (ЭКО и ПЭ), а также интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида внутрь яйцеклетки (ИКСИ) стали революционными технологиями преодоления бесплодия. На протяжении десятилетий количество циклов лечения с использованием этих методов и их эффективность в нашей стране и во всем мире неуклонно растут. В настоящее время в репродуктологии рассматриваются такие вопросы, как подтверждение родства, использование перекрестных технологий, эволюция локальных политик и морали, циркуляция гамет и технологические ноу-хау [13].

На недавней конференции репродуктологов в Ростове-на-Дону президент Российской ассоциации репродукции человека (РАРЧ), профессор Владислав Станиславович Корсак представил статистические данные: формально по количеству циклов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) Россия сейчас находится на втором месте в Европе после Испании, но в реальности число циклов ЭКО, выполненных в нашей стране, больше. Эффективность же российских программ не только не отстает от эффективности западных, но и несколько превышает средний европейский уровень [16, 23].

В настоящее время средний показатель частоты наступления беременности по 26 европейским странам — от 32,0 до 36,0 %; в России, по данным последнего отчета Регистра ВРТ РАРЧ, он составляет 37,1 % [18, 28].

При этом все более результативной становится деятельность не только столичных, но и региональных центров вспомогательных репродуктивных технологий, которых сейчас в России насчитывается более 200. В российских центрах осуществляется 27,6 % всех циклов ВРТ [2].

Центры вспомогательных репродуктивных технологий в Самарском регионе

В Самарской области функционируют 3 центра вспомогательных репродуктивных технологий, из них 2 в Самаре и 1 — в Тольятти. Первое государственное учреждение региона, работа которого направлена на лечение бесплодия с помощью ЭКО — ГБУЗ «Самарский областной медицинский центр Династия» — открылось в 2008 г. Значительно раньше — в 1992 г. — произошло открытие частного центра «Мать и Дитя» компании ИДК. Эта

клиника стала третьей в России, где родился ребенок «из пробирки». Еще один центр действует на базе ГБУЗ Самарской области «Тольяттинская городская клиническая больница № 5». Каждый год в результате применения ЭКО в регионе рождается более 600 детей.

Самарский областной медицинский центр «Династия», возглавляемый доктором медицинских наук, профессором РАЕ О.В. Тюминой [33–37], выполняет 75 % всех циклов ЭКО в области по госпрограмме. Помимо успешного преодоления бесплодия методами ВРТ, центр известен не только в стране, но и в мире благодаря созданному здесь уникальному криохранилищу биологического материала, стволовых клеток. Это самый крупный в России государственный банк пуповинной крови, прошедший международную аккредитацию, где находятся на хранении около 12 000 образцов. «Династия» стала звеном в мировой цепи, включающей Всемирную ассоциацию доноров костного мозга, Международное сообщество банков пуповинной крови, Европейское общество иммуногенетики.

Пуповинная кровь — кровь, сохранившаяся в плаценте и пуповинной вене после рождения ребенка — является уникальным и невозполняемым биоматериалом, который можно получить только один раз. В настоящее время с применением стволовых клеток пуповинной крови проводится лечение детей с нейро-дегенеративным поражением головного мозга на базе ГБУЗ «Самарская областная детская клиническая больница им. Н.Н. Ивановой», а также пациентов с циррозом печени, лейкозом, онкогематологической патологией. Терапия стволовыми клетками открывает принципиально новые возможности в лечении детского церебрального паралича. Использование клеточных технологий позволяет уменьшить степень центральных парезов у больных детей, улучшить мелкую моторику, снизить частоту судорог без изменения дозы противосудорожных препаратов.

Кроме банка пуповинной крови в центре «Династия» создан банк мезенхимальных клеток, которые выделяются из пупочного канатика. Материал применяется в регенеративной медицине, стоматологии, ортопедии, где требуется регенерация тканей мезенхимы — костей и хрящей.

Благодаря совместной деятельности отделений ГБУЗ «МЦ Династия» новейшие достижения науки в области клеточных технологий доступны и для лечения бесплодных пар.

В «Династии» есть собственный банк донорской спермы, ооцитов, эмбрионов (старший эмбриолог — Д.Н. Власов). Областной центр

с отделением вспомогательных репродуктивных технологий имеет высокий рейтинг — в 2017–2019 гг. он вошел в реестр 10 лучших медицинских клиник ВРТ в России (заведующая отделением ВРТ — кандидат медицинских наук И.В. Моисеева) [27–29, 31].

Родовспоможение большинству пациенток, забеременевших в результате применения ВРТ, оказывается в Самарской областной клинической больнице им. В.Д. Середавина (главный врач — доктор медицинских наук, профессор А.С. Беньян — контролирует каждый случай рождения детей после ЭКО). Работа центров репродуктивной медицины находится под патронажем Министерства здравоохранения Самарской области, руководители которого считают одним из основных показателей работы службы родовспоможения демографический подъем и увеличение рождаемости в регионе.

Результативность протоколов экстракорпорального оплодотворения

По данным Регистра ВРТ Российской ассоциации репродукции человека, в настоящее время в стране среди женщин в возрасте от 30 до 34 лет частота беременностей, наступивших в результате ЭКО, составляет 33,6 %, а родов — 25,1 %. В возрастной группе 35–39 лет эти показатели — 28,2 и 20,0 % соответственно. Частота наступления беременности после ЭКО в группе женщин 40 лет и старше составляет 13,6 %, гестация завершается родами в 7,9 % случаев.

В 2019 г. в Самарской области проведено вдвое больше циклов ЭКО по сравнению с 2012 г. — 2274 (рис. 1).

В Самарской области в период с 2012 по 2019 г. частота клинических беременностей (ЧКБ) находилась на уровне 47 %. Наименьший показатель зарегистрирован в 2015 г. — 46,8 %, наибольший — в 2016 г. — 47,1 %. Таким образом, показатель ЧКБ в Самарском регионе достоверно выше аналогичного показателя по России в целом — 37,1 % (по данным последнего отчета Регистра ВРТ РАРЧ) [18]. При этом частота невынашивания индуцированной беременности, наступившей в результате применения ВРТ, неуклонно снижалась — от 23 % в 2012 г. до 18 % в 2019 г. (показатель не превышает среднестатистический по России) [1, 3, 5].

Согласно статистике, при второй и последующих попытках ЭКО вероятность забеременеть возрастает, поскольку учитываются особенности первой процедуры, проводится дополнительное обследование женщины

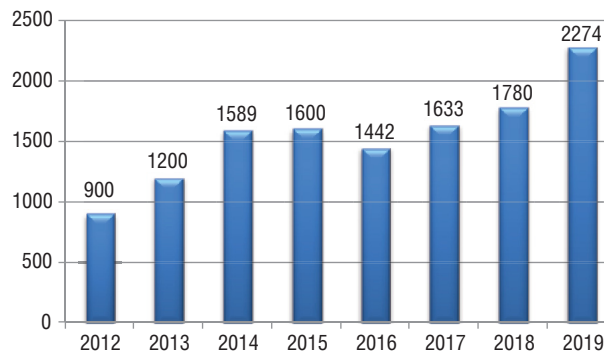


Рис. 1. Количество циклов экстракорпорального оплодотворения, проведенных в Самарской области в 2012–2019 гг.

Fig. 1. The number of IVF cycles performed in the Samara region in 2012–2019

и ее супруга, при необходимости используются дополнительные технологии (например, ИКСИ). При плохом качестве имеющегося биоматериала может быть рекомендовано использование донорского материала (по данным отчетов кандидата медицинских наук, заведующей акушерским отделением больницы им. В.Д. Середавина Ю.А. Руденко) [6].

По представленным в информационных источниках сведениям, при повторных процедурах (второй, третьей и последующих) ЭКО вероятность наступления беременности возрастает до 70 % и более [14, 22].

Осложнения в цикле экстракорпорального оплодотворения

Вопросы дальнейшего повышения эффективности ВРТ сегодня находятся в центре внимания исследователей. Их решение тесно связано с предупреждением или снижением количества осложнений индуцированной беременности и степени их выраженности. В сравнении с естественно наступившей беременностью у женщин после ЭКО чаще диагностируются гестационный сахарный диабет, артериальная гипертония, внутрипеченочный холестаз, преждевременная отслойка плаценты, многоводие и послеродовое кровотечение.

Одним из самых грозных и наиболее часто встречающихся осложнений при ЭКО является синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ), который может вызвать тромбоэмболию, острую почечную недостаточность или острый респираторный дистресс-синдром, иногда приводящий к летальному исходу. Сложность предупреждения и терапии патологии заключается в том, что развивается она отсроченно, причем наступление беременности, служащей целью ЭКО, только

усугубляет клиническое течение заболевания. В настоящее время широко обсуждаются вопросы, касающиеся изменения доз препаратов, используемых в протоколах ЭКО, изменения их состава и длительности назначения во избежание возникновения осложнений [12, 15].

Попытка выработать четкие критерии, позволяющие индивидуализировать подходы к профилактике СГЯ, предпринята репродуктологом Т.С. Верховниковой. Автором выявлено, что у женщин позднего репродуктивного возраста (от 35 лет и старше), несмотря на сниженные показатели овариального резерва, при проведении ЭКО возможен гиперактивный ответ, проявляющийся в развитии СГЯ. При этом определяющее значение имеет изменение уровня хорионического гонадотропина, который повышается при прогрессировании беременности почти в 2 раза. У пациенток с СГЯ наблюдаются значительные изменения биохимических показателей — они все более отклоняются от нормы по мере увеличения степени тяжести синдрома. Наибольшие изменения касаются таких параметров, как общий белок, креатинин, АЛТ. Изменения гемостазиограммы у женщин с тяжелыми формами СГЯ свидетельствуют о развитии хронического ДВС-синдрома и проявляются в значительном изменении времени свертывания крови [4, 39].

Т.С. Верховникова предложила включать в группу риска по развитию среднетяжелых и тяжелых форм СГЯ в протоколах ЭКО тех пациенток старшего возраста, у которых при нормальном или низком уровне фолликулярного резерва и средних или низких показателях эстрадиола-17-β через 2 недели после переноса эмбриона уровень хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) более чем в 2 раза превышает средние показатели при нормальной беременности.

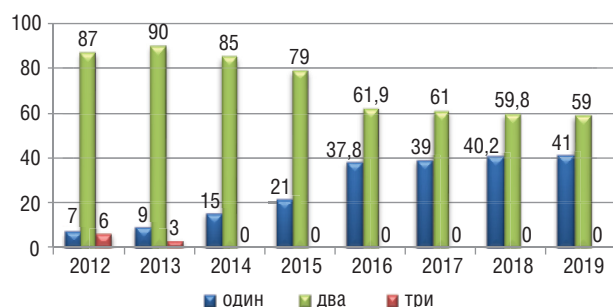


Рис. 2. Количество переносимых эмбрионов в циклах экстракорпорального оплодотворения, проведенных в Самарской области в 2012–2019 гг.

Fig. 2. The number of transferred embryos in IVF cycles performed in the Samara region in 2012–2019

По мнению автора, выбор протокола для женщин старшего репродуктивного возраста должен основываться на ультразвуковой оценке фолликулярного резерва и определении содержания MIS. Предпочтение следует отдавать «длинному» протоколу с индивидуальной дозировкой гонадотропинов в процессе стимуляции. В качестве триггера овуляции предлагается использовать ХГЧ, поскольку при сниженном фолликулярном резерве ХГЧ позволяет четко прогнозировать время овуляции и обеспечивает получение качественных ооцит-кумулусных комплексов. У женщин этой возрастной группы оправдано широкое использование криоконсервации эмбрионов и отсроченный ПЭ в последующих циклах с предварительной подготовкой эндометрия.

Репродуктолог Е.И. Прибыткова [24–26] констатирует, что значительно осложняют проведение протоколов ЭКО метаболические расстройства. У женщин с метаболическим синдромом, сопровождающим синдром поликистозных яичников (СПКЯ), и избыточной массой тела эффективность ЭКО в целом ниже, чем у пациенток с нормальным весом. С точки зрения автора, пациенткам с метаболическим синдромом на фоне СПКЯ необходимо проводить предварительную коррекцию метаболических и гормональных нарушений. Для этой категории пациенток целесообразно использовать длинный протокол ЭКО. Для женщин без метаболических нарушений оптимальным в криопротоколах, который помогает предупредить тяжелые формы СГЯ [30].

Наряду с метаболическим синдромом у женщин старшего репродуктивного возраста, вступивших в программу ЭКО, стали чаще регистрировать развитие перипартальной кардиомиопатии. Эта группа женщин нуждается в точной стратификации сердечного риска на основе анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний и обследования — ЭКГ в 12 отведениях и эхокардиограммы [17, 19, 20].

Одним из осложнений ЭКО считается многоплодная беременность, поскольку нагрузка на организм женщины и риск развития патологии при такой гестации увеличиваются, что подтверждает УЗИ-диагностика, проводимая доктором медицинских наук, профессором Р.Б. Балтер. Редукция многоплодной беременности, при которой из матки извлекаются «лишние» эмбрионы, в одних случаях является шансом на благополучное завершение гестации, в других может создать угрозу выкидыша. Поэтому с целью минимизации перинатальных потерь, связанных с многоплодной беременностью, в отделении ВРТ ГБУЗ «МЦ Династия» планомерно возрастает число

циклов ЭКО с переносом одного эмбриона. Так, в 2012 г. перенос одного эмбриона выполнялся в 7 % случаев, в то время как 2019 г. — в 41 % случаев без потери результативности лечения (рис. 2) [11].

По данным Самарского областного МЦ «Династия», доля многоплодных беременностей после ВРТ в регионе ежегодно уменьшалась и достигла 16,5 % в 2019 г.

Внимание исследователей направлено и на отсроченные осложнения протокола ЭКО. Так, И.В. Гилевич-Родкина [7–10] рассматривает развитие гиперпластических состояний эндометрия у женщин с неудачными попытками ЭКО в анамнезе. На основании результатов исследования автор делает вывод, что последовательное использование лечебных воздействий с персонифицированным подходом к гормонотерапии достаточно эффективно: полное восстановление функции эндометрия у женщин после несостоятельных попыток ЭКО достигается в 64 % случаев.

Перспективные направления

В соответствии с современными тенденциями самарские репродуктологи активно используют размороженные после криоконсервации эмбрионы, которые обладают свойством высокой имплантации. В последние три года они составили более половины всех используемых эмбрионов (51,7; 52,3 и 52,5 % соответственно). Многие исследователи объясняют высокий процент результативности лечения при переносе размороженных эмбрионов отсутствием значительной гормональной нагрузки на женский организм, неизбежной при первичном протоколе (стимуляции суперовуляции и т. д.). Это позволяет забеременеть пациенткам старшего репродуктивного возраста с низким овуляторным резервом. Отметим, что среднероссийский показатель использования размороженных эмбрионов в 2017 г. был ниже регионального и составлял 41 % [38].

В случаях, когда причиной бесплодия выступает мужской фактор, циклы ЭКО сочетают с ИКСИ. Частота использования ЭКО + ИКСИ в Самарской области сопоставима с российской.

При проблеме «тонкого эндометрия» в МЦ «Династия» применяется инновационная технология PRP, позволяющая более чем в 33 % случаев получить рецептивный эндометрий и беременность.

Метод определения кариотипа эмбриона до переноса его в полость матки внедрен в отделении ВРТ МЦ «Династия» и успешно применяется в циклах ЭКО, позволяя исключить

хромосомные и моногенные заболевания плода [21, 23].

Во всех случаях большое внимание уделяется прегравидарной подготовке, своевременное начало и достаточная продолжительность которой способствуют успешной имплантации плодного яйца. Разрабатываются новые схемы прегравидарной подготовки, профилактики невынашивания индуцированной беременности, чему посвящено исследование аспиранта О.А. Ильченко, продолжающее развитие одной из основных научных тем кафедры акушерства и гинекологии № 2 СамГМУ (заведующая кафедрой — доктор медицинских наук, профессор Л.С. Целкович).

Важно отметить, что растут не только количественные показатели нашей работы — улучшаются ее качественные характеристики, что, несомненно, положительно сказывается на демографической ситуации в Самарской области.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Балтер Р.Б., Целкович Л.С., Прибыткова Е.И., и др. Клинико-социальные и морфологические критерии готовности эндометрия к имплантации в программе ЭКО // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, врач и здоровье. — 2017. — № 4. — С. 53–56. [Balter RB, Tselkovich LS, Pribytkova EI, et al. Clinical, social, and morphological criteria of the readiness of the endometrium for implantation in the IVF program. *Vestnik meditsinskogo instituta "REAVIZ": Reabilitatsiya, vrach i zdorov'e*. 2017;(8):53-57. (In Russ.)]
2. Белостокская С., Кажберова В. Неудовлетворенный спрос ЭКО // Коммерсант. Здравоохранение. — 2018 (Приложение № 189). — С. 16. [Belostotskaya S, Kazhberova V. Neudovletvorennny spros EKO. *Kommer-sant. Zdravookhranenie*. 2018(Suppl 189):16. (In Russ.)]
3. Вартянян Н.В., Цатурова К.А., Девятова Е.А., и др. Подготовка к лечению бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения при сниженном овариальном резерве — PRE-IVF TIDOR // Акушерство и гинекология. — 2019. — № 8. — С. 134–143. [Vartanyan NV, Tsaturova KA, Devyatova EA, et al. Preparation for the *in vitro* fertilization treatment of infertility in diminished ovarian reserve — PRE-IVF TIDOR. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019;(8):134-143. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.8.134-142>.
4. Верховникова Т.С. Прогноз и профилактика развития синдрома гиперстимуляции яичников у женщин старшего репродуктивного возраста в протоколах ЭКО: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Самара, 2017. — 22 с. [Verkhovnikova TS. Prognoz i profilaktika

- razvitiya sindroma giperstimulyatsii yaichnikov u zhenshchin starshego reproduktivnogo vozrasta v protokolkakh EKO. [dissertation abstract] Samara; 2017. 22 p. (In Russ.). Доступно по: <https://search.rsl.ru/record/01008710472>. Ссылка активна на 14.02.2020.
5. Витязева И.И., Красовская Р.Л. Особенности репродуктивного потенциала современных женщин // Репродуктивные технологии сегодня и завтра: матер. XXIX Междунар. конф. Российской ассоциации репродукции человека, Ростов-на-Дону, 4–7 сентября 2019 г. – Ростов н/Д, 2019. – С. 31. [Vityazeva II, Krasovskaya RL. Osobennosti reproduktivnogo potentsiala sovremennykh zhenshchin. (Conference proceedings) Reproductivnye tekhnologii segodnya i zavtra: mater. XXIX Mezhdunar. konf. Rossiyskoy assotsiatsii reproduksii cheloveka, Rostov-on-Don, 2019 Sept 4-7. Rostov-on-Don; 2019. P. 31. (In Russ.)]
6. Письмо Минздрава России от 15.02.2019 № 15-4/и/2-1217 «О направлении клинических рекомендаций “Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация”» (вместе с “Клиническими рекомендациями (протоколом лечения)...”», утв. Российским обществом акушеров-гинекологов 28.12.2018, Российской ассоциацией репродукции человека 21.12.2018). [Letter from the Ministry of Health of Russia No. 15-4/i/2-1217 “O napravlenii klinicheskikh rekomendatsiy “Vspomogatel’nyye reproduktivnyye tekhnologii i iskusstvennaya inseminatsiya”” (vmeste s “Klinicheskimi rekomendatsiyami (protokolom lecheniya)...”», utv. Rossiyskim obshchestvom akusherov-ginekologov 28.12.2018, Rossiyskoy assotsiatsiiy reproduksii cheloveka 21.12.2018), dated 2019 February 15. (In Russ.)]. Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_319519/. Ссылка активна на 12.02.2020.
7. Гилевич-Родкина И.В. Профилактика гиперпластических процессов эндометрия у женщин, перенесших ЭКО: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Самара, 2019. – 24 с. [Gilevich-Rodkina IV. Profilaktika giperplasticheskikh protsessov endometriya u zhenshchin, pereneshikh EKO. [dissertation abstract] Samara; 2019. 24 p. (In Russ.)]. Доступно по: https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_010174699/. Ссылка активна на 14.02.2020.
8. Кравцова О.А., Гилевич-Родкина И.В. Изучение влияния медико-социальных факторов на результативность экстракорпорального оплодотворения на территории Самарской области // Аспирантский вестник Поволжья. – 2016. – № 5-6. – С. 62–67. [Kravtsova OA, Gilevich-Rodkina IV. Study of influence of medical and social factors on the effectiveness of in vitro fertilization in Samara region. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya*. 2016;(5-6):62-68. (In Russ.)]
9. Гилевич-Родкина И.В., Целкович Л.С., Балтер Р.Б., и др. Ультразвуковые, гистологические и иммуногистохимические особенности состояния эндометрия у женщин после неудачного ЭКО // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, врач и здоровье. – 2019. – № 2. – С. 155–162. [Gilevich-Rodkina IV, Tselkovich LS, Balter RB, et al. Ultrasonic, histological, and immunohistochemical parameters of the endometrium in women after a failed IVF attempt. *Vestnik meditsinskogo instituta “REAVIZ”: Reabilitatsiya, vrach i zdorov’e*. 2019;(2):155-162. (In Russ.)]
10. Гилевич-Родкина И.В., Целкович Л.С., Моисеева И.В., и др. Профилактика гиперпластических процессов эндометрия у женщин, имевших неудачные попытки ЭКО // Гены и клетки. – 2018 (специальный выпуск). – С. 43. [Gilevich-Rodkina IV, Tselkovich LS, Moiseeva IV, et al. Profilaktika giperplasticheskikh protsessov endometriya u zhenshchin, imevshikh neudachnye popytki EKO. *Geny i kletki*. 2018 (special issue). P. 43. (In Russ.)]
11. Гукасян С.Н., Заруднева А.Г., Краснова О.В., и др. Эффективность «двойных» криопереносов // Репродуктивные технологии сегодня и завтра: матер. XXIX Междунар. конф. Российской ассоциации репродукции человека, Ростов-на-Дону, 4–7 сентября 2019 г. – Ростов н/Д, 2019. – С. 25. [Gukasyan SN, Zarudneva AG, Krasnova OV, et al. Effektivnost’ “dvoynykh” krioperenosov. (Conference proceedings) Reproductivnye tekhnologii segodnya i zavtra: mater. XXIX Mezhdunar. konf. Rossiyskoy assotsiatsii reproduksii cheloveka, Rostov-on-Don, 2019 Sept 4-7. Rostov-on-Don; 2019. P. 25. (In Russ.)]
12. Заманская Т.А., Сагамонова К.Ю., Золотых О.С., и др. Особенности течения беременности у пациенток программ ВРТ // Репродуктивные технологии сегодня и завтра: матер. XXIX Междунар. конф. Российской ассоциации репродукции человека, Ростов-на-Дону, 4–7 сентября 2019 г. – Ростов н/Д, 2019. – С. 106. [Zamanskaya TA, Sagamonova KYu, Zolotych OS, et al. Osobennosti techeniya beremennosti u patsientok program VRT. (Conference proceedings) Reproductivnye tekhnologii segodnya i zavtra: mater. XXIX Mezhdunar. konf. Rossiyskoy assotsiatsii reproduksii cheloveka, Rostov-on-Don, 2019 Sept 4-7. Rostov-on-Don; 2019. P. 106. (In Russ.)]
13. Здравоохранение в России. 2017: статистический сборник. – М.: Росстат, 2017. – 170 с. [Zdravookhranenie v Rossii. 2017: statisticheskiy sbornik. Moscow: Rosstat; 2017. 170 p. (In Russ.)]
14. Зорина И.В. Множественные неудачи ВРТ: опыт преодоления // Репродуктивные технологии сегодня и завтра: матер. XXIX Междунар. конф. Российской ассоциации репродукции человека, Ростов-на-Дону, 4–7 сентября 2019 г. – Ростов н/Д, 2019. – С. 67. [Zorina IV. Mnozhestvennye neudachi VRT: opyt preodoleniya. (Conference proceedings) Reproductivnye tekhnologii segodnya i zavtra: mater. XXIX Mezhdunar. konf. Rossiyskoy assotsiatsii reproduksii cheloveka, Rostov-on-Don, 2019 Sept 4-7. Rostov-on-Don; 2019. P. 67. (In Russ.)]
15. Иванова Т.В., Балтер Р.Б., Целкович Л.С., и др. Особенности биохимических и гормональных по-

- казателей женщин с различными клиническими формами СПКЯ // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, врач и здоровье. – 2017. – № 6. – С. 182–187. [Ivanova TV, Balter RB, Tselkovich LS, et al. Biochemical and hormonal parameters in women with different clinical forms of polycystic ovary syndrome. *Vestnik meditsinskogo instituta "REAVIZ": Reabilitatsiya, vrach i zdorov'e*. 2017;(6):182-187. (In Russ.)]
16. Исупова О.Г. Вспомогательные репродуктивные технологии: новые возможности // Демографическое обозрение. – 2017. – Т. 4. – № 1. – С. 35–64. [Isupova OG. Assisted reproductive technologies: new opportunities. *Demograficheskoe obozrenie*. 2017;4(1):35-64. (In Russ.)]
 17. Камилова Д.П., Якунина Н.А., Кетиладзе Т.М. Поддержка лютеиновой фазы как один из ключевых факторов повышения эффективности вспомогательных репродуктивных технологий // Проблемы репродукции. – 2019. – № 4. – С. 51–60. [Kamilova DP, Yakunina NA, Ketiladze TM. Luteal phase support as one of key factors of success in assisted reproduction. *Problemy reproduksii*. 2019;25(4):51-60. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/repro20192504151>.
 18. Корсак В.С., Смирнова А.А., Шурьгина О.В. Регистр ВРТ Российской ассоциации репродукции человека. Отчет за 2017 год // Проблемы репродукции. – 2019. – Т. 25. – № 6. – С. 9–21. [Korsak VS, Smirnova AA, Shurygina OV. Art register of rahr, 2017. *Problemy reproduksii*. 2019;25(6):9-21. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/repro2019250619>.
 19. Краснопольская К.В., Бекетова А.Н., Сесина Н.И., и др. Сравнение результативности переносов эмбрионов на 5-е и 6-е сутки развития в свежих циклах или криопотоколах ЭКО // Проблемы репродукции. – 2019. – Т. 25. – № 5. – С. 86–91. [Krasnopol'skaya KV, Beketova AN, Sesina NI, et al. Comparison of the effectiveness of embryo transfers on the 5th and 6th days of development in fresh IVF cycles or cryoprotocols. *Problemy reproduksii*. 2019;25(5):86-91. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/repro20192505186>.
 20. Наими З.М., Калинина Е.А., Алиева К.У., и др. Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий при переносе эмбрионов в стимулированном цикле по сравнению с переносом криоконсервированных/размороженных эмбрионов // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 6. – С. 11–17. [Naimi ZM, Kalinina EA, Alieva KU, et al. Effektivnost' programm vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologiy pri perenose embrionov v stimulirovannom tsikle po sravneniyu s perenosom kriokonservirovannykh/razmorozhennykh embrionov. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2016;(6):11-17. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/aig.2016.6.11-17>.
 21. Папышева Е.И., Караганова Е.Я., Бреусенко Л.Е. Проблема многоплодной беременности при лечении бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 5. – С. 137–143. [Papysheva EI, Karaganova EYa, Breusenko LE. The problem of multiple pregnancy in the infertility treatment with assisted reproductive techniques. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019;(5):137-143. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.5.137-143>.
 22. Паскарь С.С., Калугина А.С., Боярский К.Ю., Губанов С.А. Клинико-анамнестическая характеристика и прогноз исходов ВРТ у пациентов молодого репродуктивного возраста // Проблемы репродукции. – 2018. – Т. 24. – № 6. – С. 76–82. [Paskar' SS, Kalugina AS, Boyarskiy KY, Gubanov SA. Clinical characteristics and prognostic analysis of art treatment in young patients. *Problemy reproduksii*. 2018;24(6):76-82. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/repro20182406176>.
 23. Пестрякова А.А., Булдина О.Н., Овсянникова Е.Н., и др. Кумулятивная частота наступления беременности как показатель эффективности тактики сегментации циклов ЭКО // Репродуктивные технологии сегодня и завтра: матер. XXIX Междунар. конф. Российской ассоциации репродукции человека, Ростов-на-Дону, 4–7 сентября 2019 г. – Ростов н/Д, 2019. – С. 112. [Pestryakova AA, Buldina ON, Ovsyanikova EN, et al. Kumulyativnaya chastota nastupleniya beremennosti kak pokazatel' effektivnosti taktiki segmentatsii tsiklov EKO. (Conference proceedings) Reproductivnye tekhnologii segodnya i zavtra: mater. XXIX Mezhdunar. konf. Rossiyskoy assotsiatsii reproduksii cheloveka, Rostov-on-Don, 2019 Sept 4-7. Rostov-on-Don; 2019. P. 112. (In Russ.)]
 24. Прибыткова Е.И. Особенности подготовки к ЭКО женщин с бесплодием на фоне синдрома поликистозных яичников: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Самара, 2018. – 23 с. [Pribytкова EI. Osobennosti podgotovki k EKO zhenshchin s besplodiem na fone sindroma polikistoznykh yaichnikov. [dissertation abstract] Samara; 2018. 23 p. (In Russ.)]. Доступно по: <https://search.rsl.ru/record/01008706400>. Ссылка активна на 14.02.2020.
 25. Целкович Л.С., Иванова Т.В., Ибрагимова А.Р., и др. Сравнительная оценка протоколов ЭКО у женщин с различными клиническими вариантами течения синдрома поликистозных яичников // Аспирантский вестник Поволжья. – 2017. – № 5-6. – С. 97–103. [Tselkovich LS, Ivanova TV, Ibragimova AR, et al. Comparative evaluation of IVF protocols in women with various clinical variants of the current of polycystic ovary syndrome. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya*. 2017;(5-6):97-103. (In Russ.)]
 26. Целкович Л.С., Тюмина О.В., Прибыткова Е.И., Верховникова Т.С. Значение определения эстрадиола и хорионического гонадотропина в протоколах ЭКО у женщин старшего репродуктивного возраста, угрожаемых по развитию синдрома гиперстимуляции яичников // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, врач и здоровье. –

2017. — № 4. — С. 89–95. [Tselkovich LS, Tyumina OV, Pribytkova EI, Verkhovnikova TS. The importance of estradiol and chorionic gonadotropin measurement in IVF protocols in women of older reproductive age at risk of ovarian hyperstimulation syndrome. *Vestnik meditsinskogo instituta "REAVIZ": Reabilitatsiya, vrach i zdorov'e*. 2017;(4):89-95. (In Russ.)]
27. Романов А.Ю., Фролова А.М., Макарова Н.П., Долгушина НВ. Первый российский опыт применения управляемой механической микровибрации при культивировании эмбрионов человека в программах вспомогательных репродуктивных технологий // Акушерство и гинекология. — 2019. — № 12. — С. 120–125. [Romanov AYU, Frolova AM, Makarova NP, Dolgushina NV. The first russian experience with controlled mechanical microvibration in growing human embryos in assisted reproductive technology programs. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019;(12):120-125. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.12.120-125>.
 28. Руководство по вспомогательным репродуктивным технологиям для врачей и эмбриологов / под ред. В.С. Корсака. — СПб., 2015. — 133 с. [Rukovodstvo po vspomogatel'ny'm reproduktivny'm tekhnologiyam dlya vrachei i embriologov. Ed by V.S. Korsak. Saint Petersburg; 2015. 133 p. (In Russ.)]
 29. Силачев Д.Н., Горюнов К.В., Шевцова Ю.А. Клеточные технологии в репродукции: из лаборатории в клинику // Акушерство и гинекология. — 2019. — № S4. — С. 80. [Silachev DN, Goryunov KV, Shevtsova YuA. Kletochnye tekhnologii v reprodukcii: iz laboratorii v kliniku. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019;(S4):80. (In Russ.)]
 30. Сыркашева А.Г., Долгушева Н.В., Агаршева М.В., и др. Современные представления о дифференцированном подходе к выбору протокола стимуляции суперовуляции в циклах ЭКО // Акушерство и гинекология. — 2016. — № 5. — С. 38–43. [Syrkasheva AG, Dolgusheva NV, Agarsheva MV, et al. Sovremennye predstavleniya o differentsirovannom podkhode k vyboru protokola stimulyatsii superovulyatsii v tsiklakh EKO. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2016;(5):38-43. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/aig.2016.5.38-43>.
 31. Сыркашева А.Г., Макарова Н.П., Петросян Я.А., и др. Использование эмбриологических методик при переносе криоконсервированных эмбрионов // Репродуктивные технологии сегодня и завтра: матер. XXIX Междунар. конф. Российской ассоциации репродукции человека, Ростов-на-Дону, 4–7 сентября 2019 г. — Ростов н/Д, 2019. — С. 76. [Syrkasheva AG, Makarova NP, Petrosyan YaA, et al. Ispol'zovanie embriologicheskikh metodik pri perenose kriokonservirannykh embrionov. (Conference proceedings) Reproductivnye tekhnologii segodnya i zavtra: mater. XXIX Mezhdunar. konf. Rossiyskoy assotsiatsii reprodukcii cheloveka, Rostov-on-Don, 2019 Sept 4-7. Rostov-on-Don; 2019. P. 76. (In Russ.)]
 32. Сыркашева А.Г., Петросян Я.А., Калинина Е.А. Подготовка эндометрия к переносу размороженных эмбрионов // Акушерство и гинекология. — 2019. — № S9. — С. 7–10. [Syrkasheva AG, Petrosyan YaA, Kalinina EA. Podgotovka endometriya k perenosu razmorozhennykh embrionov. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019;(S9):7-10. (In Russ.)]
 33. Тюмина О.В., Мельников В.А. Здоровье женщин позднего репродуктивного возраста с бесплодием: монография. — М.: Академия естествознания, 2016. — 210 с. [Tyumina OV, Mel'nikov VA. Zdorov'e zhenshchin pozdnego reproduktivnogo vozrasta s besplodiem: monografiya. Moscow: Akademiya estestvoznaniya; 2016. 210 p. (In Russ.)]
 34. Тюмина О.В., Моисеева И.В., Власов Д.Н. Сравнительная результативность переносов в свежем цикле и при первом переносе размороженных эмбрионов в сегментированном цикле при риске СГЯ // Репродуктивные технологии сегодня и завтра: матер. XXIX Междунар. конф. Российской ассоциации репродукции человека, Ростов-на-Дону, 4–7 сентября 2019 г. — Ростов н/Д, 2019. — С. 113. [Tyumina OV, Moiseeva IV, Vlasov DN. Sravnitel'naya rezul'tativnost' perenosov v svezhem tsikle i pri pervom perenose razmorozhennykh embrionov v segmentirovannom tsikle pri riske SGYa. (Conference proceedings) Reproductivnye tekhnologii segodnya i zavtra: mater. XXIX Mezhdunar. konf. Rossiyskoy assotsiatsii reprodukcii cheloveka, Rostov-on-Don, 2019 Sept 4-7. Rostov-on-Don; 2019. P. 113. (In Russ.)]
 35. Тюмина О.В., Моисеева И.В., Рябова С.А., и др. Опыт применения накопительного протокола у женщин со сниженным и низким овариальным резервом // Репродуктивные технологии сегодня и завтра: матер. XXIX Междунар. конф. Российской ассоциации репродукции человека, Ростов-на-Дону, 4–7 сентября 2019 г. — Ростов н/Д, 2019. — С. 38. [Tyumina OV, Moiseeva IV, Ryabova SA, et al. Opyt primeneniya nakopitel'nogo protokola u zhenshchin so snizhenym i nizkim ovarial'ny'm rezervom. (Conference proceedings) Reproductivnye tekhnologii segodnya i zavtra: mater. XXIX Mezhdunar. konf. Rossiyskoy assotsiatsii reprodukcii cheloveka, Rostov-on-Don, 2019 Sept 4-7. Rostov-on-Don; 2019. P. 38. (In Russ.)]
 36. Тюмина О.В., Моисеева И.В., Усова М.А., и др. Расширение практики переноса одного эмбриона — объективная реальность // Репродуктивные технологии сегодня и завтра: матер. XXVI Междунар. конф. Российской ассоциации репродукции человека, Москва, 7–10 сентября 2016 г. — М., 2016. — С. 134–135. [Tyumina OV, Moiseeva IV, Usova MA, et al. Rasshiren timer praktiki perenosa odnogo embriona — ob'ektivnaya real'nost'. (Conference proceedings) Reproductivnye tekhnologii segodnya i zavtra: mater. XXVI Mezhdunar. konf. Rossiyskoy assotsiatsii reprodukcii cheloveka, Moscow, 2016 Sept 7-10. Moscow; 2016. P. 134-135. (In Russ.)]
 37. Тюмина О.В., Моисеева И.В., Черезова Ю.М., и др. Анализ эффективности государственной программы лечения бесплодия в Самарской области,

- преимущество и взаимодействие от зачатия до родов // Матер. научно-практ. конф., посвященной 30-летию Перинатального центра им. В.Д. Середавина. – Самара, 2015. – С. 268–274. [Tumina OV, Moiseeva IV, Cherezova YuM, et al. Analiz effektivnosti gosudarstvennoy programmy lecheniya besplodiya v Samarskoy oblasti, preemstvennost' i vzaimodeystvie ot zachatiya do rodov. (Conference proceedings) Mater. nauchno-prakt. konf., posvyashchennoy 30-letiyu Perinatal'nogo tsentra im. VD Seredavina. Samara; 2015. P. 268-274. (In Russ.)]
38. Шурыгина О.В., Быкова Т.В., Иванова О.В., и др. Ключевые параметры эффективности криопрограмм и их корреляция с качеством эмбрионов // Репродуктивные технологии сегодня и завтра: матер. XXIX Междунар. конф. Российской ассоциации репродукции человека, Ростов-на-Дону, 4–7 сентября 2019 г. – Ростов н/Д, 2019. – С. 77. [Shurygina OV, Bykova TV, Ivanova OV, et al. Klyuchevye parametry effektivnosti krioprogramm i ikh korrelyatsiya s kachestvom embrionov. (Conference proceedings) Reproductivnye tekhnologii segodnya i zavtra: mater. XXIX Mezhdunar. konf. Rossiyskoy assotsiatsii reproduksii cheloveka, Rostov-on-Don, 2019 Sept 4-7. Rostov-on-Don; 2019. P. 77. (In Russ.)]
39. Яковлев П.П., Коган И.Ю., Гзгзян А.М., Джемлиханова Л.Х. Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона в посттрансферной гормональной поддержке в циклах с переносом размороженных эмбрионов // Проблемы репродукции. – 2018. – Т. 24. – № 3. – С. 43–48. [Yakovlev PP, Kogan IYu, Gzgzian AM, Dzhemlikhanova LKh. Agonists gonadotropin-releasing hormone in post-transfer hormonal support of frozen-thawed embryo transfers (a review and experimental data). *Problemy reproduksii*. 2018;24(3):43-48. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/repro201824343>.

■ Информация об авторах

Михаил Александрович Ратманов — кандидат медицинских наук, министр здравоохранения Самарской области (до 3 апреля 2020), начальник управления организации медицинской помощи и промышленности Федерального медико-биологического агентства России. E-mail: zdravso@samregion.ru.

Армен Сисакович Беньян — доктор медицинских наук, главный врач, ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», Самара. E-mail: glav@sokb.ru.

Людмила Савельевна Целкович — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологией № 2, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: samaraobsgyn2@yandex.ru.

Ольга Владимировна Тюмина — доктор медицинских наук, профессор РАЕ, директор ГБУЗ «Самарский областной медицинский центр Династия», Самара. E-mail: 06030@mail.miac.samregion.ru.

Регина Борисовна Балтер — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологией № 2, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: samaraobsgyn2@yandex.ru.

Ирина Владимировна Моисеева — кандидат медицинских наук, заведующая отделением вспомогательных репродуктивных технологий, ГБУЗ «Самарский областной медицинский центр Династия», Самара. E-mail: conter-m@mail.ru.

Юлия Александровна Руденко — кандидат медицинских наук, заведующая акушерского наблюдательного отделения № 2, ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», Самара. E-mail: rudenkojulia190673@icloud.com.

Олеся Андреевна Ильченко — очный аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: olesay.ilchenko@gmail.com.

■ Information about the authors

Mikhail A. Ratmanov — Candidate of Medical Sciences, Health Minister of Samara Region (until April 3, 2020), Head of the Department of Medical Care and Industrial Medicine of the Federal Medical and Biological Agency of Russia. E-mail: zdravso@samregion.ru.

Armen S. Benyan — Doctor of Medical Sciences, Chief physician, Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, Samara, Russia. E-mail: glav@sokb.ru.

Ludmila S. Tshelkovich — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Obstetrics and Gynecology Department No. 2, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: samaraobsgyn2@yandex.ru.

Olga V. Tumina — Doctor of Medical Sciences, Professor of Russian Academy of Sciences, Director of Samara Regional Medical Center “Dynasty”, Samara, Russia. E-mail: 06030@mail.miac.samregion.ru.

Regina B. Balter — Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Obstetrics and Gynecology Department No. 2, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: samaraobsgyn2@yandex.ru.

Irina V. Moiseeva — Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Assisted Reproductive Technologies, Samara Regional Medical Center “Dynasty”, Samara, Russia. E-mail: conter-m@mail.ru.

Julia A. Rudenko — Candidate of Medical Sciences, Head of the Obstetric Observational Department No. 2, Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, Samara, Russia. E-mail: rudenkojulia190673@icloud.com.

Olesya A. Ilchenko — Postgraduate student of the Obstetrics and Gynecology Department No. 2, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: olesay.ilchenko@gmail.com.

АНАЛИЗ ОПЫТА ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В ЗАРУБЕЖНЫХ СТРАНАХ**Н.А. Первышин¹, И.В. Лебедева², Е.А. Лебедева³**¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Самарской области «Самарская городская поликлиника № 4 Кировского района», Самара;² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва;³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара

Для цитирования: Первышин Н.А., Лебедева И.В., Лебедева Е.А. Анализ опыта оказания медицинской помощи пациентам с сахарным диабетом в зарубежных странах // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 1–2. – С. 28–36. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.28-36>

Поступила: 17.01.2020

Одобрена: 26.02.2020

Принята: 09.03.2020

- Авторами статьи проведен анализ публикаций, посвященных перспективам развития диабетологической медицинской помощи за рубежом. Основное внимание уделено крупным наблюдательным фармакоэкономическим исследованиям как наиболее эффективным инструментам для планирования и организации специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (СД). Отмечена тенденция к повышению роли амбулаторного звена оказания диабетологической помощи, а также к внедрению в клиническую практику элементов стандартизации, современных информационных и коммуникационных технологий. Отдельно выделены проблемные аспекты внедрения в клиническую практику медицинских информационных систем управления качеством медицинской помощи. Корректный расчет показателей качества результата невозможен без достаточно сложной организации процесса сбора достоверных исходных данных с применением современных компьютерных технологий. Для обеспечения максимальной достоверности и актуальности информации желательно, чтобы ее собирал и вносил в базу данных лечащий врач непосредственно на амбулаторном приеме. АРМЭ СД (автоматизированное рабочее место врача-эндокринолога для амбулаторного приема пациентов с сахарным диабетом) представляет собой программу для ЭВМ, предназначенную для сбора медицинских данных пациента на амбулаторном приеме без дополнительных затрат рабочего времени с последующей распечаткой формализованного протокола. Ее применение в повседневной практике позволяет решить локальную задачу формализации и информатизации первичной диабетологической помощи, систематизировать процессы сбора первичной медицинской информации. В перспективе данные из АРМЭ СД могут быть экспортированы в Федеральный регистр сахарного диабета (ФРСД) с целью актуализации его базы данных.
- **Ключевые слова:** сахарный диабет; амбулаторная помощь; сосудистые осложнения сахарного диабета; затраты на лечение сахарного диабета; формализованный протокол; автоматизированное рабочее место врача-эндокринолога.

ANALYSIS OF PROVIDING MEDICAL CARE TO PATIENTS WITH DIABETES IN FOREIGN COUNTRIES**N.A. Pervyshin¹, I.V. Lebedeva², E.A. Lebedeva³**¹ Samara City Polyclinic No. 4 of Kirovsky district, Samara, Russia;² A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;³ Samara State Medical University, Samara, Russia

For citation: Pervyshin NA, Lebedeva IV, Lebedeva EA. Analysis of providing medical care to patients with diabetes in foreign countries. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya*. 2020;(1-2):28-36. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.28-36>

Received: 17.01.2020

Revised: 26.02.2020

Accepted: 09.03.2020

- The authors of the article analyzed the publications devoted to the prospects of medical care to diabetic patients abroad. The main attention is paid to gross observational pharmacoeconomical studies as the most effective tool for planning and organization of specialized medical care for patients with diabetes. There is a tendency to increase

the role of outpatient care for sufferers, as well as to introduce the elements of standardization, modern information and communication technologies into clinical practice. The challenges of implementation of medical information systems (MIS) to manage the quality of medical care in clinical practice are also pointed out. Proper evaluation of quality parameters is impossible without a complex process of collecting primary medical data with the use of modern computer technology. To ensure the reliability and relevance of information, it is desirable that it is collected and entered into the database by the attending physician directly at the outpatient reception hours. AWPE DM (automated workplace of an endocrinologist for outpatient admission of patients with diabetes mellitus) is a computer program designed to collect medical data of outpatients without additional working time expenditures, followed by a printout of the formalized protocol. Its application in everyday practice allows to solve the local problem of formalization and informational support of primary care to diabetic patients, to systematize the processes of collecting primary medical information. In the future, data provided by AWPE DM can be exported to the Federal Register of Diabetes Mellitus (FRDM) in order to update its database.

■ **Keywords:** diabetes mellitus; outpatient care; vascular complications of diabetes; the cost of treatment of diabetes; formalized Protocol; automated workplace of an endocrinologist.

Сахарный диабет (СД) — хроническое заболевание с неуклонно возрастающей распространенностью, представляющее собой серьезную медико-социальную и экономическую проблему. СД и его осложнения являются одной из ведущих причин инвалидизации и смертности населения, в том числе в трудоспособном возрасте. По данным исследователей, затраты на профилактику и лечение СД и его осложнений составляют порядка 12 % общего бюджета здравоохранения в мире [2].

По оценкам Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF), в 2014 г. во всем мире проживали более 387 млн человек, страдающих от СД, и из них только половина знала о своем диагнозе, а для 4,9 млн человек данное заболевание стало причиной смерти. Так как распространенность СД продолжает расти, ожидается, что к 2035 г. число больных может достигнуть 592 млн человек [13, 21]. В программе Всемирной организации здравоохранения новой европейской политики здравоохранения «Здоровье-2020» отмечено: «Большинство подпадающих профилактике заболеваний и случаев смерти в Европейском регионе приходится на группу из четырех заболеваний и их поведенческих факторов риска — сердечно-сосудистые заболевания, рак, диабет и хронические респираторные заболевания» [7].

СД является одним из наиболее ресурсоемких заболеваний, при этом значительный рост расходов на лечение обусловлен осложнениями, частота которых выше у пациентов с неконтролируемым течением заболевания [27, 33].

Фармакоэкономические исследования лечения сахарного диабета за рубежом

Основным инструментом для планирования и организации специализированной медицинской помощи больным СД в раз-

личных странах являются выборочные наблюдательные неинтервенционные эпидемиологические исследования, позволяющие получить оперативную информацию о социально-демографических характеристиках больных, частоте и распространенности осложнений СД, а также эффективности оказываемой им специализированной медицинской помощи и применяемых схем фармакотерапии. Особое место среди наблюдательных программ занимают фармакоэпидемиологические и клинко-экономические исследования, которые позволяют выявить основные аспекты практики ведения больных, определить типичные стереотипы, связанные с лекарственной терапией, и предложить пути ее оптимизации [2].

К настоящему времени в мире накоплен достаточно широкий опыт проведения обсервационных эпидемиологических и фармакоэкономических исследований среди пациентов с СД.

Одним из первых масштабных фармакоэкономических исследований, посвященных анализу стоимости лечения СД в Европе, стало Cost of Diabetes in Europe (CODE-2) [26]. На основании анализа опросников были рассчитаны прямые, непрямые и неощутимые затраты на лечение СД 2-го типа в восьми европейских странах (Франции, Германии, Бельгии, Италии, Нидерландах, Испании, Швеции и Великобритании) (см. таблицу), а также была оценена распространенность хронических осложнений СД 2-го типа и их влияние на стоимость лечения заболевания и качество жизни пациентов.

Анализ данных, представленных в таблице, позволяет сделать вывод, что в странах с наиболее успешной и эффективной организацией диабетологической помощи предпочтение отдано именно амбулаторной форме (Англия — 52,7 %, Швеция — 42,5 %).

Ежегодные расходы, связанные с сахарным диабетом, в различных странах (результаты исследования CODE-2)
Annual costs associated with DM in different countries (results of the CODE 2 study)

Страна	Затраты (евро, млрд)	Структура общих прямых затрат, %			
		Госпитализация	Амбулаторная помощь	Пероральные сахароснижающие препараты	Другие препараты
Бельгия	1,09	55	18	4	23
Франция	3,98	50	22	7	21
Германия	12,44	61	11	3	25
Италия	5,78	65	16	2	17
Нидерланды	0,44	30	25	6	39
Испания	1,96	32	26	5	37
Швеция	0,74	42	31	2	25
Великобритания	2,60	35	39	3	23

Еще одно масштабное многонациональное эпидемиологическое исследование RECAP-DM [8], проведенное в Финляндии, Франции, Германии, Норвегии, Польше, Испании и Великобритании в 2008 г., было посвящено анализу уровня гликемического контроля в Европе и оценке влияния интенсификации терапии СД 2-го типа путем добавления к терапии метформином производных сульфонилмочевины или тиазолидиндионов. Было отмечено, что целевые показатели HbA1c были достигнуты лишь у 26 % пациентов.

Большое внимание оптимизации затрат на оказание медицинской помощи пациентам с СД уделяется и в США. В исследовании R.J. Rubin et al. [31] отмечено, что в 1992 г. расходы на здравоохранение в США составили 720,5 млрд долл., из которых на долю СД пришлось 105,2 млрд долл., или 14,6 %. Для сравнения, еще в 1984 г. эти расходы составляли лишь 14 млрд долл., а в 1987 г. — 20,4 млрд долл. США. В 1992 г. расходы на одного больного без СД составили 2604 долл. США, на одного больного СД — 9493 долл., а на одного больного СД с тяжелым течением — 11 157 долл. Расходы на одного больного СД зависят от возраста, составляя в группе 0–17 лет — 2342 долл., 18–24 — 2809, 25–34 — 6531, 35–44 — 6946, 45–54 — 11 102, 55–64 — 9337, 65–74 — 10 669 и старше 65 лет — 10 346 долл. США.

Согласно данным E.W. Gregg et al. [17], у больных СД 2-го типа в США в течение 20 лет частота развития инфаркта миокарда снизилась на 67,8 %, инсульта — на 52,7 %, а ампутаций — на 51,4 %, что значительно превышает результаты для популяции без СД, где эти показатели составили 31,2, 5,5 и 12,9 % соответственно. Причиной этого стала оптимизация процесса оказания медицинской помощи пациентам с СД, прежде

всего — усиление контроля за уровнем гликемии. При этом потребление аналогов инсулина в США выросло в несколько раз, а доля человеческих рекомбинантных инсулинов зеркально снизилась. Безусловно, расходы на такое лечение увеличились в среднем в 1,8–2 раза [25]. При этом смертность при СД в США остается высокой и занимает 6-е место, ежегодно от этого заболевания умирает более 450 тыс. взрослых американцев. Диабетическая ретинопатия является наиболее частой причиной слепоты, встречающейся у взрослых американцев [1].

Одним из самых масштабных международных фармакоэпидемических исследований осложнений СД стало International Diabetes Management Practices Study (IDMPS). Согласно обобщенным данным по кластеру из 18 стран, куда вошли, в частности, Россия, Казахстан, Украина, Грузия, Узбекистан, Индия, страны Ближнего Востока (всего 8156 пациентов с СД), количество амбулаторных посещений эндокринолога колеблется от 2,6 до 11,8 в год, в то же время индекс посещения врачей других специальностей, в первую очередь кардиолога, высок и составляет 2,5–6,5 в год на одного больного [10]. Эти данные могут свидетельствовать о неблагоприятной ситуации с сердечно-сосудистыми осложнениями СД 2-го типа, а также об определенной взаимосвязи некомпенсированного СД с макрососудистыми осложнениями.

Приведенные данные наглядно демонстрируют тот факт, что значительная часть расходов на лечение СД обусловлена осложнениями, основной причиной развития которых является недостаточный контроль заболевания. При этом сосудистые осложнения СД являются потенциально предотвратимыми при правильной организации лечения. Поиск оптимального решения вопроса предотвращения

развития сосудистых осложнений СД также стал темой множества исследований зарубежных авторов.

К поздним осложнениям СД относятся поражения сердечно-сосудистой системы (коронарный и церебральный атеросклероз и его клинические проявления), диабетическая нефропатия (ДН), диабетическая ретинопатия (ДР), полинейропатия, ангиопатия нижних конечностей и синдром диабетической стопы (СДС).

Диабетическая ретинопатия — поражение сетчатки и других структур глазного дна вследствие диабетической микроангиопатии. Частота ДР повышается с увеличением длительности СД: 5–20 % при стаже до 5 лет, 70–80 % при стаже 10–15 лет и >90 % при стаже >20 лет. При этом поздние стадии (пролиферативная и терминальная) выявляются у 3–5, 20–30 и 60 % соответственно [35]. Однако в профилактике и скрининге диабетической ретинопатии основную роль играют врачи, проводящие амбулаторное наблюдение и лечение СД. Во многих зарубежных странах эту роль выполняет в первую очередь врач общей практики (семейный врач) или эндокринолог амбулаторной службы.

Эта концепция отражена и в совместных междисциплинарных рекомендациях нескольких экспертных групп США, изданных еще в 1992 г. и с тех пор регулярно обновляемых [9].

Поскольку специфических методов профилактики ДР и макулярного отека не существует, то основным методом их предотвращения является качественный контроль собственно СД.

С целью повышения достоверности и объективности результатов скрининга ДР была предложена идея применения в офисе врача общей практики фундус-камеры для фотографирования глазного дна с целью дальнейшего анализа результатов фотографии опытным специалистом [18, 36]. При любом посещении врача пациентом с СД проводилось обследование, данные которого через Интернет пересылались в офтальмологическое отделение, где подвергались анализу для оценки необходимости пациента в специфическом лечении. Данная скрининговая процедура была проведена у 227 больных СД. В 15 % случаев состояние глазного дна требовало направления к офтальмологу, причем у 3 пациентов (1,3 %) — в экстренном порядке.

Таким образом, зарубежный опыт наглядно демонстрирует, что профилактика и скрининг диабетической ретинопатии может успешно проводиться врачами, осуществляющими амбулаторное ведение пациента с СД вне офтальмологического отделения.

Профилактика ДН также заключается в полноценном лечении СД и достижении рекомендуемых целевых уровней по основным параметрам (углеводный, липидный обмен, артериальное давление). Традиционно эту работу проводит врач, осуществляющий диспансерное ведение пациента с СД (врач общей практики или эндокринолог). Пациенты с поздними стадиями ДН требуют уже иной терапии. Исследование Leung et al. [24] показало, что переход пациентов с ДН под наблюдение многопрофильной команды в рамках проспективного клинического исследования привел к замедлению прогрессирования нефропатии, что, в свою очередь, принесло ощутимый экономический и медико-социальный эффект.

В исследовании Graham et al. [16] отмечен и доказан положительный эффект от организации специализированных центров («диабето-нефрологических консультативных клиник») для диспансерного наблюдения и лечения пациентов с ДН. Подобное исследование Slade et al. [34] в Новой Зеландии показало, что наблюдение пациентов в таких клиниках позволяет замедлить прогрессирование осложнения.

Синдром диабетической стопы (СДС) является сочетанным проявлением различных патогенетических процессов: диабетической полинейропатии и диабетической макроангиопатии нижних конечностей. В соответствии с преобладанием того или иного патогенетического механизма СДС разделяют на нейропатическую (55–60 %) и нейроишемическую (40–45 %) формы [22].

В связи с многообразием форм поражения нижних конечностей при СДС, в последние десятилетия наметились следующие тенденции в организации помощи этим пациентам:

- 1) лечение больных с СДС должно проводиться не врачами широкого профиля (хирургами, врачами общей практики), а специально обученным персоналом с опытом лечения хронических ран. Эта концепция нашла отражение в рекомендациях ведущих европейских экспертных групп [15];
- 2) данный вид медицинской помощи должен быть междисциплинарным, то есть оказываться специально организованной командой специалистов. Основой такой команды являются эндокринолог и подиатр (фельдшерская специальность, касающаяся лечения язвенных дефектов стоп, их профилактики, изготовления ортезов стоп, подбора обуви и др.). Другие члены команды — хирург, сосудистый хирург, ортопедический хирург, ортопедический техник (специалист по изготовлению орто-

педической обуви и специальных стелек (ортезов)), гипсовый техник, дерматолог и др. Такие междисциплинарные команды чаще базируются в стационарах, но также оказывают помощь амбулаторно (не только консультативную, но и лечебную — проводя амбулаторное лечение хронических ран).

Концепция междисциплинарной помощи в настоящее время изложена в экспертных рекомендациях Международной рабочей группы по диабетической стопе [11], где рекомендуется выделять 3 уровня организации таких команд.

Уровень 1 (амбулаторный): врач, подиатр, диабетологическая (специально обученная) медицинская сестра.

Уровень 2 (локальный стационар): диабетолог, хирург (общий и/или сосудистый и/или ортопедический), подиатр, диабетологическая сестра.

Уровень 3: специализированный многопрофильный центр (стационар), направленный на лечение синдрома диабетической стопы.

Указанные экспертные рекомендации основаны на обширной доказательной базе. В зарубежной литературе опубликован ряд исследований, показавших повышение эффективности лечения и снижение частоты ампутаций нижних конечностей при направлении пациента в специально организованную многопрофильную команду по лечению СДС.

В результате создания при отделении сосудистой хирургии специализированного подразделения по лечению синдрома диабетической стопы были достигнуты удивительные результаты: заживление без высокой ампутации достигалось у 80 % пациентов с угрожающей конечности (критической) ишемией и у 95 % — с инфицированными язвами стоп [20].

В исследовании Rubio et al. [32] отмечено снижение частоты высоких ампутаций у больных СД с 6,1 до 4,0 на 100 000 в год за период, охваченный исследованием (2001–2011 гг.) в результате создания районного профильного центра по лечению СДС.

Лечение СДС специально организованной междисциплинарной командой стало общепринятым золотым стандартом. Внедрение этой модели на государственном уровне в Германии и Италии привело к доказанным положительным результатам [30].

В Великобритании в нормативные документы, регламентирующие маршрутизацию больных [28], введена необходимость экстренной помощи больным СД с выявленной язвой стопы. Мультидисциплинарная команда определяется данным документом

как «команда высококвалифицированных подиатров и специалистов по ортезированию, медсестер, обученных лечению ран стопы при диабете и диабетологов, специализирующихся по поражению нижних конечностей при СД». Концепция экстренного направления пациентов в такой специализированный центр получила название footattack по аналогии с heartattack (сердечный приступ). Таким образом, Великобритания стала первой страной, в которой пациенты с язвенно-некротическим поражением нижних конечностей при диабете получают лечение только в специализированных центрах и клиниках и безотлагательно в них направляются.

Тенденция к повышению роли амбулаторного звена оказания диабетологической помощи

Современная стратегия лечения СД определяется необходимостью пожизненного приема лекарственных препаратов и многоаспектного изменения образа жизни, а также прохождения регулярного медицинского обследования с целью своевременного выявления и лечения осложнений и сопутствующих заболеваний (дислипидемии, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и др.) Такой подход требует совершенствования системы догоспитального этапа, прежде всего в первичном звене амбулаторной специализированной диабетологической помощи на уровне муниципальных поликлиник [2]. Одно из наиболее значимых изменений, имеющих место в управлении диабетом в последние годы, — это медленная эволюция ответственности за лечение, которая переходит с вторичного стационарного звена медицинской помощи на первичное, амбулаторное [6]. Значительная часть госпитализаций пациентов с осложнениями СД является необоснованной, но раньше стационарному лечению не было альтернативы в силу низкой эффективности лечения при «традиционном» амбулаторном подходе. Это диктует необходимость создания и развития системы специальных амбулаторных междисциплинарных структур, которые являются инновационным, новаторским подходом в организации медицинской помощи, по сравнению с «классической» организацией помощи данному контингенту.

Проблемные аспекты внедрения медицинских информационных систем

В последние годы различные компьютерные системы активно внедряются в различных областях, связанных с лечением СД

и профилактикой его поздних осложнений [12, 14, 19, 23, 29]. Но, при несомненной важности разработки и применения медицинских информационных систем (МИС) для оценки результатов и управления качеством лечения, данное направление разработано недостаточно и требует создания дополнительных компьютерных программ. Необходимым условием обеспечения корректной работы МИС и управления качеством диабетологической помощи является достоверная и актуальная первичная медицинская информация. Расчет показателей качества результата невозможен без достаточно сложной организации сбора исходных данных с применением современных компьютерных технологий. Для обеспечения максимальной достоверности первичной медицинской информации желательно, чтобы ее собирал и вносил в БД лечащий врач-эндокринолог непосредственно на амбулаторном приеме.

Обсуждение

По данным Всемирной организации здравоохранения, ни в одной стране мира нет достаточных финансовых ресурсов для полного удовлетворения возрастающих потребностей национального здравоохранения, и в этих условиях рациональное использование и оптимизация ограниченных бюджетных средств является приоритетной задачей организации ресурсоемкой диабетологической помощи населению.

На основании анализа зарубежной литературы можно выделить следующие направления развития и совершенствования диабетологической помощи.

1. Акцент в оказании диабетологической помощи должен быть сосредоточен на амбулаторно-поликлиническом звене, как наиболее эффективной форме медицинского обслуживания пациентов с СД, позволяющей достичь долговременной компенсации углеводного обмена и не допустить развития поздних осложнений. Для повышения эффективности профилактики осложнений СД необходимо широкое внедрение системы специальных амбулаторных междисциплинарных структур, деятельность которых относится к первичной специализированной медико-санитарной помощи. Этот шаг позволит в значительной мере перенести лечение и профилактику осложнений СД из стационарной в амбулаторную службу.
2. Совершенствование инструментов мониторинга и управления качеством диабетоло-

гической помощи, регулярное проведение фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических исследований.

3. Широкое внедрение в клиническую практику элементов стандартизации, формализованных протоколов ведения пациентов с СД, принципов доказательной медицины, современных информационных и коммуникационных технологий. Разработка МИС, позволяющих контролировать эффективность (качество результата) лечения СД, определять эталон качества, сравнивать между собой различные медицинские учреждения.

Автоматизированное рабочее место врача-эндокринолога для амбулаторного приема пациентов с сахарным диабетом (АРМЭ СД) — инновационная научно-прикладная разработка врача-эндокринолога первичного звена. АРМЭ СД представляет собой программу для ЭВМ [5], предназначенную для сбора актуальных медицинских данных пациента непосредственно на амбулаторном приеме без дополнительных затрат рабочего времени с последующей распечаткой формализованного протокола. Ее применение в повседневной работе эндокринолога позволяет повысить качество лечения пациентов с СД, снизить затраты рабочего времени на оформление документации, обеспечивает полноту сбора первичных медицинских данных, исключает неточности в формулировке диагноза, программы диспансерного наблюдения и лечения. Широкое внедрение АРМЭ СД в клиническую практику может послужить удобным инструментом для решения локальной задачи стандартизации, формализации и информатизации первичной диабетологической помощи пациентам с СД, систематизировать процессы сбора актуальной и достоверной первичной медицинской информации, формирования программы диспансерного наблюдения и лечения, а также учета медикаментов, выписанных по программе льготного лекарственного обеспечения.

В перспективе программа АРМЭ СД может быть использована в качестве модуля для актуализации первичной медицинской информации в Федеральном регистре сахарного диабета (ФРСД), уникальной системе клинко-эпидемиологического мониторинга СД, созданной в 2000 г. ФРСД — это единая информационно-аналитическая система динамического контроля СД, которая позволяет получить максимально полную оперативную информацию в отношении эпидемиологической ситуации в стране: распространенности СД, его осложнений, состояния здоровья

больных, качества лечебно-профилактической помощи, а также прогнозирования медицинских, социальных и экономических аспектов заболевания [3]. Однако, в связи с отсутствием возможности проведения системного контроля за такими важными параметрами, как качество введения данных в регистр и регулярности обновления информации, имеются существенные расхождения между опубликованными обобщенными статистическими показателями ФРСД и результатами контрольно-эпидемиологических исследований по оценке фактической распространенности осложнений СД [4].

Создание интегративной шины для экспорта данных из АРМЭ СД в ФРСД позволит оперативно вводить медицинские данные пациента непосредственно с амбулаторного приема без дополнительных затрат рабочего времени врача. Несмотря на то что объем информации, собранной при применении АРМЭ СД, недостаточен для заполнения всех полей ФРСД, ключевые позиции по коррекции диагноза, дозировке пероральных сахароснижающих препаратов и инсулинов, лабораторным критериям эффективности примененного лечения будут актуализированы. Кроме того, важным аспектом является их полное соответствие врачебным рекомендациям, отраженным в амбулаторной карте пациента.

Выводы

Внедрение АРМЭ СД в клиническую практику представляет научный и практический интерес в первую очередь в связи с особенностями диспансерного наблюдения, лечения и профилактики поздних осложнений пациентов с СД, при которых амбулаторная модель организации помощи является наиболее эффективной.

Важной особенностью АРМЭ СД является то, что сбор актуальных медицинских данных пациента осуществляется непосредственно лечащим врачом на амбулаторном приеме без дополнительных затрат рабочего времени и привлечения иных административных ресурсов. При этом введение программных алгоритмов исключает неточности в формулировке диагноза, программе диспансерного наблюдения и лечения.

Локальный регистр актуальных и достоверных первичных данных пациентов с СД, собранный с использованием АРМЭ СД, может быть оперативно экспортирован в ФРСД, а также применен для систем управления и контроля качества медицинской помощи

любых иных медицинских информационных систем. В перспективе программа АРМЭ СД может быть реализована в региональную интегрированную электронную медицинскую карту (РИЭМК), как модуль для сбора первичных медицинских данных.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Балаболкин М.И. Фармакоэкономика сахарного диабета // Фарматека. – 2003. – № 16 – С. 13–17. [Balabolkin MI. Farmakoeconomika saharnogo diabeta. *Farmateka*. 2003;(16):13-17. (In Russ.)]
2. Дедов И.И., Калашникова М.Ф., Белоусов Д.Ю., и др. Фармакоэпидемиологические аспекты мониторинга здоровья пациентов с сахарным диабетом 2 типа: результаты российского наблюдательного многоцентрового эпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД 2 // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19. – № 6. – С. 443–456. [Dedov II, Kalashnikova MF, Belousov DY, et al. Assessing routine healthcare pattern for type 2 diabetes mellitus in Russia: the results of pharmacoepidemiological study (FORSIGHT-DM2). *Diabetes mellitus*. 2016;19(6):443-456. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/DM8146>.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21. – № 3. – С. 144–159. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal diabetes register, status 2017. *Diabetes mellitus*. 2018;21(3):144-159. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/DM9686>.
4. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – М.: Медицинское информационное агентство, 2011. – 808 с. [Sakharnyy diabet: diagnostika, lechenie, profilaktika. Ed by I.I. Dedov, M.V. Shestakova. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agenzstvo; 2011. 808 p. (In Russ.)]
5. Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2018619024. Первышин Н.А., Галкин Р.А., Спиваков Д.А. Автоматизированное рабочее место врача-эндокринолога для амбулаторного приема пациентов с сахарным диабетом (АРМЭ СД 1.0). [Certificate of state registration of computer programs № 2018619024. Pervyshin NA, Galkin RA, Spivakov DA. Avtomatizirovannoye rabocheye mesto vracha-endokrinologa dlya ambulatorno-

- go priyema patsiyentov s sakharnym diabetom (ARME SD 1.0). (In Russ.)). Доступно по: <https://patentinform.ru/programs/reg-2018619024.html>. Ссылка активна на 15.12.2019.
6. Кравец Е.Б., Адамян А.Т., Зубрилин И.С., и др. Амбулаторная помощь пациентам с сахарным диабетом: опыт внедрения стационарозамещающих технологий // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – № 1. – С. 111–118. [Kravets YeB, Adamyan AT, Zubrilin IS, et al. Ambulatory care of patients with pancreatic diabetes: Experience of application of hospital-substituting technologies. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2008;(1):111-118. (In Russ.)].
 7. Удовиченко О.В., Берсенева Е.А., Мешков Д.О. Результаты экспертной оценки существующей организации амбулаторной специализированной помощи больным с поздними осложнениями сахарного диабета и ее эффективности // Менеджер здравоохранения. – 2016. – № 1. – С. 14–23. [Udovichenko OV, Berseneva EA, Meshkov DO. Chronic complications of diabetes mellitus: specialized outpatient medical service organization and efficacy according to experts' opinion survey. *Manager Zdravoochranenia*. 2016;(1):14-23. (In Russ.)]
 8. Alvarez Guisasola F, Mavros P, Nocea G, et al. Glycaemic control among patients with type 2 diabetes mellitus in seven European countries: findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAP-DM) study. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10(Suppl 1):8-15. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2008.00881.x>.
 9. American College of Physicians, American Diabetes Association, and American Academy of Ophthalmology. Screening guidelines for diabetic retinopathy. *Ann Intern Med*. 1992;116 (8):6853-6855.
 10. Atanasov PK, Chan JC, Gagliardino JJ, et al. International diabetes management practice study (IDMPS): resource use associated with type 2 diabetes in Africa, Middle East, South Asia, Eurasia and Turkey. *Value Health*. 2015;18(7):A619. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.09.2165>.
 11. Bakker K, Apelqvist J, Schaper N. International Working Group on the Diabetic Foot Editorial Board. Practical Guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28(Suppl 1):225-231. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2253>.
 12. Cho J, Choi YH, Kim HS, et al. Effectiveness and safety of a glucose data-filtering system with automatic response software to reduce the physician workload in managing type 2 diabetes. *J Telemed Telecare*. 2011;17(5):257-262. <https://doi.org/10.1258/jtt.2011.101006>.
 13. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998;21(9):1414-1431. <https://doi.org/10.2337/diacare.21.9.1414>.
 14. Driscoll KA, Bennett Johnson S, Hogan J, et al. Insulin bolusing software: the potential to optimize health outcomes in type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol*. 2013;7(3):646-652. <https://doi.org/10.1177/193229681300700309>.
 15. Gottrup F, Apelqvist J, Bjansholt T, et al. EWMA Document: antimicrobials and non-healing wounds. Evidence, controversies and suggestions. *J Wound Care*. 2013;22(5 Suppl):S1-89. <https://doi.org/10.12968/jowc.2013.22.Sup5.S1>.
 16. Graham UM, Magee GM, Hunter SJ, Atkinson AB. Diabetic nephropathy and chronic kidney disease at a busy diabetes clinic: a study of outpatient care and suggestions for improved care pathways at a subspecialty specialist diabetic renal clinic. *Ulster Med J*. 2010;79(2):57-61.
 17. Gregg EW, Li Y, Wang J, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med*. 2014;370(16):1514-1523. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310799>.
 18. Griffith SP, Freeman WL, Shaw CJ, et al. Screening for diabetic retinopathy in a clinical setting: a comparison of direct ophthalmoscopy by primary care physicians with fundus photography. *J Fam Pract*. 1993;37(1):49-56.
 19. Hinnen DA, Buskirk A, Lyden M, et al. Use of diabetes data management software reports by health care providers, patients with diabetes, and caregivers improves accuracy and efficiency of data analysis and interpretation compared with traditional logbook data: first results of the accu-chek connect reports utility and efficiency study (ACCRUES). *J Diabetes Sci Technol*. 2015;9(2):293-301. <https://doi.org/10.1177/1932296814557188>.
 20. Holstein PE, Sorensen S. Limb salvage experience in a multidisciplinary diabetic foot unit. *Diabetes Care*. 1999;22(Suppl 2):B97-103.
 21. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. Brussels: IDF; 2017. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
 22. International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). International Consensus on the Diabetic Foot. Amsterdam; 1999.
 23. Janssen M, Portalatin M, Wallace J, et al. Ascensia Win-GLUCOFACS professional software improves diabetes health outcomes. *J Diabetes Sci Technol*. 2007;1(1):47-53. <https://doi.org/10.1177/193229680700100108>.
 24. Leung WY, So Wing-Yee, Tong PC, et al. The renoprotective effects of structured care in a clinical trial setting in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(10):2519-2525. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh408>.
 25. Lipska KJ, Ross JS, van Houten HK, et al. Use and out-of-pocket costs of insulin for Type 2 diabetes mellitus from 2000 Through 2010. *JAMA*. 2014;311(22):2331-2333. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.6316>.
 26. Massi-Benedetti M, Board CA. The cost of diabetes type II in Europe: the CODE-2 Study. *Diabetologia*. 2002;45(7):1-4. <https://doi.org/10.1007/s00125-002-0860-3>.

27. Ng CS, Lee JY, Toh MP, Ko Y. Cost-of-illness studies of diabetes mellitus: A systematic review. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;105(2):151-163. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.03.020>.
28. National Institute for Health and Care Excellence, UK. Foot care for people with type 2 diabetes [updated 24 March 2015]. Available from: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/foot-care-for-people-with-diabetes>.
29. Palacio A, Lehmann ED, Olson DE. Teaching Diabetes to Middle-School Students with the www.2aida.net AIDA Online Diabetes Software Simulator. *J Diabetes Sci Technol.* 2007;1:106-115. <https://doi.org/10.1177/193229680700100116>.
30. Piaggese A, Coppelli A, Goretti C, et al. Do you want to organize a multidisciplinary diabetic foot clinic? We can help. *Int J Low Extrem Wounds.* 2014;13(4):363-370. <https://doi.org/10.1177/1534734614545876>.
31. Rubin RJ, Dietrich KA, Hawk AD. Clinical and Economic impact of implementing a comprehensive diabetes management program in managed care. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(8):2635-2642. <https://doi.org/10.1210/jcem.83.8.5075>.
32. Rubio JA, Aragón-Sánchez J, Jiménez S, et al. Reducing major lower extremity amputations after the introduction of a multidisciplinary team for the diabetic foot. *Int J Low Extrem Wounds.* 2014;13(1):22-26. <https://doi.org/10.1177/1534734614521234>.
33. Seuring T, Archangelidi O, Suhrcke M. The economic costs of type 2 diabetes: a global systematic review. *Pharmacoeconomics.* 2015;33(8):811-831. <https://doi.org/10.1007/s40273-015-0268-9>.
34. Slade H, Williams SM, Manning PJ, Walker RJ. High-risk diabetic nephropathy patients: the outcome of evidence-based clinical practice in an outpatient clinic. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;92(3):356-360. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2011.02.022>.
35. Sultan MB, Starita C, Huang K. Epidemiology, risk factors and management of paediatric diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(3):312-317. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2011-300169>.
36. Zeimer R, Zou S, Meeder T, et al. A fundus camera dedicated to the screening of diabetic retinopathy in the primary-care physician's office. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43(5):1581-1587.

■ Информация об авторах

Николай Александрович Первышин — врач-эндокринолог, ГБУЗ СО «Самарская городская поликлиника № 4 Кировского района», Самара. E-mail: depoanalgina@yandex.ru.

Инна Валентиновна Лебедева — доктор медицинских наук, академик РАЕН, заслуженный врач РФ, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва. E-mail: msmsu@msmsu.ru.

Елена Алексеевна Лебедева — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом поликлинической терапии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: endocrinolog63@mail.ru.

■ Information about the authors

Nikolai A. Pervyshin — Endocrinologist, Samara City Polyclinic No. 4, Samara, Russia. E-mail: depoanalgina@yandex.ru.

Inna V. Lebedeva — Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of RANS, Honored Doctor of Russia, Professor of the Department of Public Health and Health Care, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia. E-mail: msmsu@msmsu.ru.

Elena A. Lebedeva — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Hospital Therapy with a Course of Outpatient Therapy and Transfusiology, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: endocrinolog63@mail.ru.

АЛЛОТРАНСПЛАНТАТЫ ДЛЯ ХИРУРГИИ В ЗАКРЫТИИ ИНТРАОПЕРАЦИОННЫХ ДЕФЕКТОВ ПЕРЕГОРОДКИ НОСА

М.А. Шелиховская, Ф.А. Сыроежкин, В.П. Типикин, К.В. Виниченко, А.В. Кулиш, С.В. Ковтун

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Шелиховская М.А., Сыроежкин Ф.А., Типикин В.П., и др. Аллотрансплантаты для хирургии в закрытии интраоперационных дефектов перегородки носа // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 1–2. – С. 37–43. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.37-43>

Поступила: 18.12.2019

Одобрена: 21.01.2020

Принята: 09.03.2020

■ Операции по исправлению искривления перегородки носа являются наиболее часто выполняемыми хирургическими вмешательствами в стационарах оториноларингологического профиля. Иногда в процессе подобных операций возникает такое осложнение, как интраоперационный дефект перегородки носа, который не всегда удается закрыть аутоотками. Соответственно, использование новых аллогенных трансплантационных материалов в лечении данных дефектов является актуальной задачей оториноларингологии. Цель исследования — оценить эффективность использования аллотрансплантатов (ограничителя фасциального для направленной тканевой регенерации и аллогенного хряща), обработанных по технологии «Аллоплант», при закрытии интраоперационных дефектов перегородки носа. Проведено лечение 40 пациентов в возрасте от 24 до 55 лет, у которых в ходе операции по поводу искривления перегородки носа возникал сквозной дефект слизистой оболочки перегородки носа, требующий закрытия. Пациенты в случайном порядке были разделены на две группы по 20 человек. В первую группу вошли пациенты, у которых в ходе закрытия дефекта были использованы помимо собственных тканей аллогенные трансплантационные материалы. Вторую группу составили пациенты, при пластике интраоперационных дефектов перегородки носа которых были использованы только аутоотки. У всех пациентов до лечения и через 1 месяц и 1 год после лечения сравнивали показатели функционального состояния слизистой оболочки полости носа, анатомическую целостность перегородки носа. Выявлено, что аллотрансплантаты (ограничитель фасциальный для направленной тканевой регенерации и аллогенный хрящ), обработанные по технологии «Аллоплант», имеют противовоспалительный эффект, и их применение обеспечивает более эффективное закрытие интраоперационных дефектов перегородки носа и ускоряет нормализацию показателей функциональной активности слизистой оболочки полости носа в сравнении с применением только аутоотки.

■ **Ключевые слова:** септопластика; интраоперационный дефект; аутоотки; аллотрансплантаты; искривление перегородки носа.

ALLOGRAFTS FOR SURGERY IN THE CLOSURE OF NASAL SEPTAL INTRAOPERATIVE DEFECTS

M.A. Shelikhovskaia, F.A. Syroezhkin, V.P. Tipikin, K.V. Vinichenko, A.V. Kulish, S.V. Kovtun

Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

For citation: Shelikhovskaia MA, Syroezhkin FA, Tipikin VP, et al. Allografts for surgery in the closure of nasal septal intraoperative defects. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya*. 2020;(1-2):37-43. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.37-43>

Received: 18.12.2019

Revised: 21.01.2020

Accepted: 09.03.2020

■ Surgical correction of the deviation of nasal septum is the most frequently performed surgical interventions in Otorhinolaryngology departments. Sometimes such operations can be complicated by an intraoperative defect in the nasal septum, which is not always possible to close with autogenous tissue. That's why it has become important to use new allogenic transplant materials in the treatment of these defects. The purpose of the study was to evaluate the effectiveness of allografts (allogeneic fascia and allogenic cartilage treated by Alloplant technology) in closure of intraoperative defects of the nasal septum. The treatment was performed to 40 patients aged 24–55 who developed defect of the mucous membrane of the nasal septum during the operation for nasal septum deviation. Patients were

randomly divided into two groups of 20 people. The 1st group included patients whose allogenic transplantat materials were used in addition to their own tissues during the closure of the defect. The 2nd group consisted of patients whose autogenous tissues were used during the operation. The data of functional state of the nasal mucosa and the anatomical integrity of the nasal septum of all patients before treatment, one month and one year after the treatment were checked and compared. It was revealed that allografts (allogenic fascia and allogenic cartilage treated by Alloplant technology) demonstrated an anti-inflammatory effect, and their use in closing of intraoperative defects of the nasal septum is more effective. This procedure also accelerates improvement of the functional activity of the nasal mucosa in comparison with the use of autogenous tissues solely.

■ **Keywords:** septoplasty; intraoperative defect; autogenous tissue; allografts; nasal septum deviation.

Введение

Операции по исправлению искривления перегородки носа являются наиболее часто выполняемыми хирургическими вмешательствами в стационарах оториноларингологического профиля [5]. Иногда в процессе подобных операций возникает такое осложнение, как сквозной интраоперационный дефект слизистой оболочки перегородки носа, который не всегда удается закрыть с помощью аутоклеток. В последующем это создает риск формирования устойчивой (хронической) перфорации перегородки носа, снижающей результативность проведенного внутриносового хирургического вмешательства.

Существует множество пластических материалов, которые применяют в ринопластике: аутохрящ ушной раковины, Alloderm, сетчатый титан, деминерализованный костный матрикс и эмбриональный матрикс из брешковости и др. [1, 2, 10, 12]. Каждый из них имеет те или иные недостатки. Соответственно, исследование эффективности применения новых аллогенных трансплантационных материалов в лечении данных дефектов является актуальной задачей оториноларингологии.

В России разработано около 96 типов различных трансплантационных материалов из соединительной ткани, большая часть из которых представлена продукцией «Аллоплант» (г. Уфа). Производимые трансплантационные материалы соответствуют требованиям современных стандартов, одобрены токсико-экспертизой, прошли испытания на животных и клинические исследования. Данный трансплантационный материал эффективно используется в различных областях хирургии. Аллотрансплантаты для хирургии «Аллоплант» обладают следующими преимуществами: безопасность, низкая антигенность, удобство в использовании, локальная стимуляция процессов регенерации окружающих тканей [4]. По данным Н.Е. Сельского [6], основу биологического действия «Аллопланта» составляет мобилизация собственных стволовых клеток организма реципиента.

Цель исследования — оценить эффективность использования аллотрансплантатов (ограничителя фасциального для направленной тканевой регенерации и аллогенного хряща), обработанных по технологии «Аллоплант», при закрытии интраоперационных дефектов перегородки носа.

Материалы и методы

Обследовано 40 человек в возрасте от 24 до 55 лет, у которых в ходе операции по поводу искривления перегородки носа возникал сквозной дефект слизистой оболочки перегородки носа, требующий закрытия. Дизайн работы предполагал проведение проспективного контролируемого исследования, направленного на оценку эффективности применения аллотрансплантатов при закрытии интраоперационных дефектов перегородки носа у пациентов основной группы и группы контроля, путем оценки анатомических и функциональных результатов в динамике (через 1 месяц и через 1 год после операции), в сравнении с дооперационными показателями, между собой и со здоровыми лицами. Исследование одобрено независимым Этическим комитетом при ВМА им. С.М. Кирова (протокол № 228 от 19 ноября 2019 г.). Пациенты в случайном порядке были разделены на две группы по 20 человек. В первую группу вошли пациенты, у которых в ходе закрытия дефекта были использованы помимо собственных тканей аллогенные трансплантационные материалы (ограничитель фасциальный для направленной тканевой регенерации и аллогенный хрящ, обработанные по технологии «Аллоплант»). Вторую группу составили пациенты, при пластике интраоперационных дефектов перегородки носа которых были использованы только аутоклетки. Соответственно, критерием включения в исследование был сквозной характер возникшего в ходе операции дефекта слизистой оболочки, а разделения на группы — использование/неиспользование аллогенных материалов при пластике дефектов. Следует отметить, что в первую группу

также были отнесены 5 пациентов, у которых на этапе закрытия дефекта не представлялось возможным полное сведение краев слизистой оболочки перегородки носа с обеих сторон.

Все пациенты перед операцией проходили стандартное предоперационное обследование и не имели сопутствующих заболеваний других систем и органов. Также всем больным выполняли компьютерную томографию околоносовых пазух для исключения сопутствующей ЛОР-патологии. Была оценена роль факторов, потенциально влияющих на результат хирургического лечения возникших интраоперационных дефектов: размер и форма дефекта, состояние слизистой оболочки перегородки носа до операции, опыт хирурга, наличие травматического анамнеза, длительное использование топических деконгестантов, величина и форма искривленной части перегородки носа.

Всем пациентам перед септопластикой, а также пациентам первой и второй групп через 1 месяц и через 1 год после хирургического лечения проводили следующие исследования для оценки функционального состояния слизистой оболочки полости носа: определение суммарного объемного потока воздуха путем проведения передней активной риноманометрии (Otopront, Германия), оценка калорической функции при помощи термометра (LD-302, Сингапур), анализ кислотности в полости носа с использованием индикаторных полосок («Биосенсор», Россия), цитологическое исследование назального отделяемого методом мазков-отпечатков (Levenhuk Rainbow 50L, Китай), а также оценка транспортной активности мерцательного эпителия (с помощью теста с угольной пылью).

Хирургическое лечение всех пациентов мы выполняли по методике В.И. Воячека в модификации по М.Н. Cottle [7, 8]: путем мобилизации, редрессации, циркулярной или частичной резекции искривленной части перегородки носа. При выраженных травматических деформациях мы применяли метод полной резекции хрящевой части перегородки носа с последующей реимплантацией четырехугольного хряща после его моделирования (дизинтеграции хрящевой ткани) с формированием тонкой хрящевой пластины. Этап пластики перфорации предполагал ушивание узловыми швами краев дефекта без натяжения слизистой оболочки. При дефиците слизистой оболочки выполняли ее мобилизацию посредством сепаровки со дна полости носа для создания дополнительно объема тканей. Пациентам первой группы в зону дефекта между листками слизистой

оболочки устанавливали фрагмент аллогенной фасции и аллогенный хрящ толщиной 0,5 мм и размерами, на 0,5 см превышающими длину и ширину дефекта. Между листками слизистой оболочки пациентам второй группы устанавливали фрагмент аутохряща (септальный хрящ либо хрящ ушной раковины при отсутствии септального). Аутохрящ ушной раковины использовали у 3 человек, у остальных применяли септальный аутохрящ. После операции мы фиксировали пластины направленной регенерации из силикона с обеих сторон узловыми швами сроком на 14 дней. Тампонаду носа осуществляли гемостатическими тампонами, которые убирали на следующий день после операции.

Полученные в ходе исследования результаты были обработаны статистически с использованием программного обеспечения табличного редактора Microsoft Excel в составе пакета программ Microsoft Office 2013 (США). Распределение изученных показателей соответствовало нормальному закону, что позволило применять параметрические методы статистического анализа. Корреляционный анализ проводился по Спирмену. Сравнение результатов обследования двух независимых групп пациентов проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента. Для определения признаков, измеренных в номинальной шкале, выполняли анализ таблиц сопряженности с расчетом критерия χ^2 и, в ряде случаев, точного метода Фишера. Уровень статистической значимости был принят за $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Травматический анамнез искривления перегородки носа зафиксирован у 4 (20 %) пациентов первой группы и 6 (30 %) пациентов второй группы, наличие септопластики в анамнезе — у 6 (30 %) пациентов первой группы и 3 (15 %) пациентов второй группы. 9 человек первой группы (45 %) и 6 человек второй группы (30 %) использовали деконгестанты постоянно в течение года перед операцией и имели атрофичную слизистую оболочку.

В ходе операций были выявлены следующие сквозные интраоперационные дефекты слизистой оболочки перегородки носа: линейные дефекты с несходящимися без натяжения краями — у 10 пациентов первой группы (50 %) и 8 пациентов второй группы (40 %), округлые дефекты диаметром от 3 до 5 мм — у 2 пациентов первой группы (10 %) и 6 пациентов второй группы (30 %), дефекты диаметром от 5 до 15 мм с рваными краями — у 8 пациентов

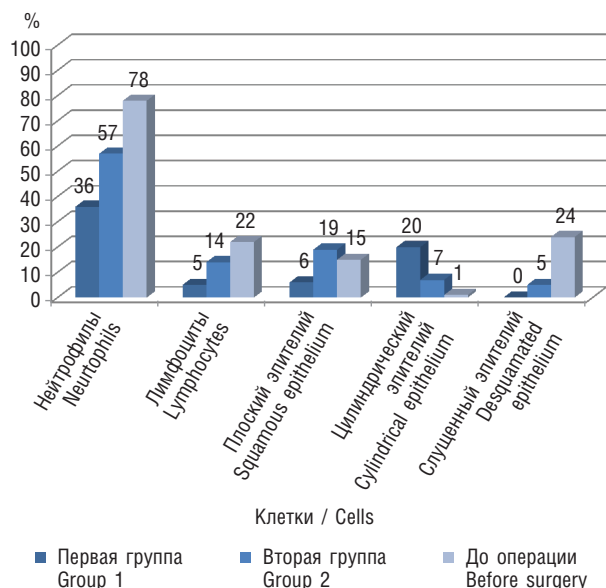


Рис. 1. Показатели риноцитогаммы до операции и через 1 месяц после операции у пациентов обеих групп

Fig. 1. Rhinocytogram indices preoperatively and 1 month after the surgery in patients of both groups

первой группы (40 %) и 6 пациентов второй группы (30 %). Линейные дефекты возникали при искривлении перегородки носа по типу премаксиллярных гребней с двух сторон, либо при наличии в анамнезе травмы носа, дефекты диаметром от 5 до 15 мм с ровными краями — при искривлении по типу больших шипов с двух сторон либо при наличии в анамнезе септопластики, округлые дефекты от 3 до 5 мм в диаметре — при искривлении по типу сочетания небольших шипов и гребней с двух сторон.

У 20 пациентов первой группы (100 %) и 19 пациентов второй группы (95 %) через 1 месяц после операции анатомических дефектов выявлено не было. У 19 пациентов первой группы (95 %) и 16 пациентов второй группы (80 %) через 1 год после операции также отмечено отсутствие анатомических дефектов ($p > 0,05$).

По данным цитологического исследования назального отделяемого, как через 1 месяц, так и через 1 год после оперативного вмешательства у пациентов первой группы выявлено уменьшение числа нейтрофилов и малое количество лимфоцитов, отсутствие слущенного эпителия (рис. 1 и 2). Во второй группе пациентов число вышеперечисленных клеток подверглось не таким большим изменениям. Эти данные свидетельствуют о стихании воспалительного процесса в полости носа у пациентов обеих групп после операции, однако у пациентов первой группы значительно быстрее, что

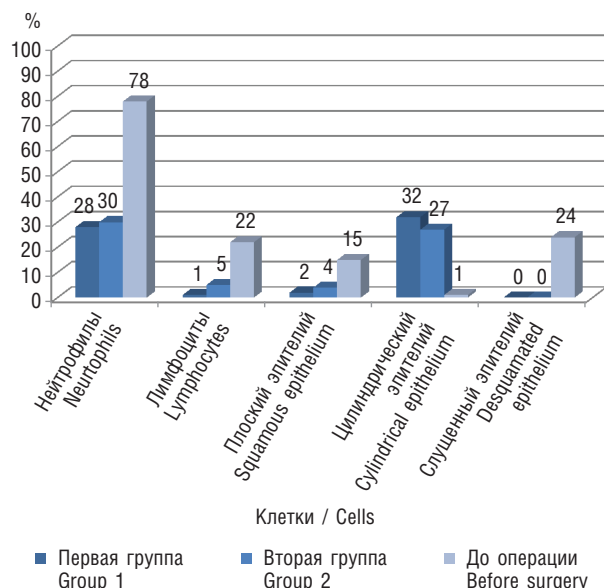


Рис. 2. Показатели риноцитогаммы до операции и через 1 год после операции у пациентов обеих групп

Fig. 2. Rhinocytogram indices preoperatively and 1 year after the surgery in patients of both groups

говорит о наличии хорошего противовоспалительного эффекта у аллогенных трансплантационных материалов.

В таблице отражены результаты обследования здоровых людей и пациентов обеих групп до операции, через 1 месяц и 1 год после операции, показывающие различие показателей суммарного объемного потока, кислотности, калорической функции и транспортной активности мерцательного эпителия у пациентов обеих групп до операции и здоровых людей ($p < 0,01$).

Обращают на себя внимание показатели суммарного объемного потока, которые у пациентов первой группы через 1 месяц после операции не отличались от здоровых, а у пациентов второй группы они были ниже, чем у здоровых ($p > 0,01$). Через год функция дыхания была восстановлена у пациентов обеих групп, о чем свидетельствует отсутствие различий значений данного показателя у пациентов обеих групп в сравнении со здоровыми ($p > 0,01$).

У пациентов первой и второй групп показатели калорической функции через 1 месяц после операции отличались от здоровых ($p < 0,01$), а через 1 год — отличий не было выявлено ($p > 0,01$). И данные показатели не различались между пациентами групп на каждом сроке наблюдения.

Следует отметить показатели двигательной активности реснитчатого эпителия и кислотности, которые отличаются от нормы через 1 месяц после операции у пациентов обеих

групп и не отличаются между собой на данном этапе наблюдения. Через 1 год после операции данные показатели отличаются у пациентов первой и второй группы, однако различий от здоровых у пациентов первой группы не было выявлено ($p > 0,01$), а у пациентов второй группы эти показатели ниже ($p = 0,0084$), чем у здоровых, что свидетельствовало о неполном возвращении в норму показателей мукоцилиарного клиренса и кислотности в полости носа на этом сроке наблюдения у пациентов второй группы.

Многие авторы в своих исследованиях описывают способы закрытия хронических дефектов перегородки носа с использованием различных трансплантационных материалов и только собственными тканями. Так, М.П. Николаев и соавт. [13] для закрытия дефектов перегородки носа применяли у 5 пациентов предложенным ими способом гидроксилапатитовую керамическую пластину. У всех пациентов на протяжении полугода не возникло никаких патологических реакций, и результаты данных операций были оценены как эффективные. Также А.И. Извин и В.В. Ширококов [3] применяли у 12 пациентов пластину из никелида титана для закрытия дефектов перегородки носа. Результаты были положительными у всех обследованных. Попытки применения синтетических материалов, восполняющих дефекты остова перегородки носа (Dacron, пористый полиэтилен, доломит, биостекло), в ряде случаев приводят к отторжению трансплантата [11]. По данным F. Mola и G. Keskin [14], удовлетворительные результаты имплантирования имели такие материалы, как сополимер гликолида и двухфазный фосфат кальция.

В исследованиях других авторов показано, что недостатки всех ауто- и аллотрансплантационных материалов в том, что они сокращаются в объеме в течение послеоперационного периода, так как подвергаются частичной резорбции с последующим рубцовым замещением [9]. Следует отметить, что к настоящему моменту не разработаны клинические рекомендации по лечению хронических и интраоперационных дефектов слизистой оболочки перегородки носа с формированием дефекта тканей.

Выводы

1. Цитологические корреляты воспаления в области пластики дефекта перегородки на всех сроках наблюдения при применении аллогенных трансплантационных материалов присутствуют в меньшей степени, нежели применение только собственных тканей ($p < 0,05$).

Показатели функционального состояния слизистой оболочки полости носа у пациентов обеих групп через 1 месяц и 1 год после операции (в сравнении со здоровыми)
Indicators of the functional state of the nasal mucosa in patients of both groups 1 month and 1 year after the surgery (in comparison with healthy people)

Показатель	Здоровые	До операции		Через 1 месяц после операции		Через 1 год после операции	
		первая группа	вторая группа	первая группа	вторая группа	первая группа	вторая группа
Передняя активная ринометрия (суммарный объемный поток, см ³ /с)	534,32 ± 42,19	251,1 ± 70,72*	235,8 ± 68,63*	517,21 ± 48,29	474,4 ± 81,16*	539,72 ± 45,21	540,5 ± 43,32
Кислотность, pH	7,0 ± 0,05	6,3 ± 0,1*	6,3 ± 0,1*	6,7 ± 0,1*	6,6 ± 0,2*	6,9 ± 0,2	6,8 ± 0,1*
Калорическая функция, °C	32,5 ± 0,2	34,8 ± 0,3*	34,6 ± 0,3*	33,8 ± 0,2*	34,0 ± 0,5*	32,7 ± 0,3	32,8 ± 0,3
Транспортная активность мерцательного эпителия, мм/мин	6,6 ± 1,6	3,2 ± 0,6*	3,0 ± 0,5*	4,2 ± 0,7*	3,9 ± 0,7*	6,0 ± 0,8	5,9 ± 0,5*

Примечание. * $p < 0,01$.

2. Применение аллогенных трансплантационных материалов обеспечивает более эффективное закрытие интраоперационных дефектов перегородки носа в отдаленном периоде (через 1 год) в сравнении с использованием только собственных тканей (95 и 80 % соответственно, $p > 0,05$).
3. Использование аллотрансплантатов при закрытии интраоперационных дефектов перегородки носа способствует более полному восстановлению показателей функциональной активности слизистой оболочки полости носа в сравнении с применением только аутоотканей: через 1 год после операции показатели транспортной активности мерцательного эпителия и кислотности у пациентов контрольной группы имели отличия при сравнении со здоровыми лицами ($p < 0,05$).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Азнаурян В.А. Современные аспекты лечения деструктивных заболеваний и комбинированных деформаций наружного носа и носовой перегородки: Дис. ... докт. мед. наук. – М., 2003. – 179 с. [Aznauryan VA. Sovremennyye aspekty lecheniya destruktivnykh zabolevaniy i kombinirovannykh deformatsiy naruzhnogo nosa i nosovoy peregorodki. [dissertation] Moscow; 2003. 179 p. (In Russ.)]. Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01004311135>. Ссылка активна на 15.12.2019.
2. Антонив В.Ф., Аксенов В.А., Маджи Мохамед Ахмед Джиллал. Способ пластического закрытия перфорации носовой перегородки // Российская ринология. – 1994. – № S2. – С. 77. [Antoniv VF, Akseynov VA, Madzhi Mokhamed Akhmed Dzhillal. Sposob plasticheskogo zakrytiya perforatsii nosovoi peregorodki. *Russian rhinology*. 1994;(S2):77. (In Russ.)]
3. Извин А.И., Ширококов В.В. Применение никелида титана в качестве имплантата при заболеваниях носа, околоносовых пазух и постэкстракционных свищах // Российская ринология. – 2005. – № 2. – С. 142–143. [Izvin AI, Shirobokov VV. Primenenie nikelida titana v kachestve implantata pri zabolevaniyakh nosa, okolonosovykh pazukh i postekstraktsionnykh svishchakh. *Russian rhinology*. 2005;(2):142-143. (In Russ.)]
4. Муслимов С.А. Морфологические основы применения аллогенных биоматериалов в регенеративной хирургии: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Уфа, 2001. – 50 с. [Muslimov SA. Morfologicheskie osnovy primeneniya allogennykh biomaterialov v regenerativnoi khirurgii. [dissertation abstract] Ufa; 2001. 50 p. (In Russ.)]. Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01000258589>. Ссылка активна на 15.12.2019.
5. Пискунов Г.З. Операция при искривлении перегородки носа: практические аспекты // Российская ринология. – 2018. – Т. 26. – № 2. – С. 54–57. [Piskunov GZ. Surgical interventions for the correction of the deflected septum of the nose: practical aspects. *Russian rhinology*. 2018;26(2):54-57. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/rosrino201826254>.
6. Сельский Н.Е. Применение биоматериалов «Аллоплант» в челюстно-лицевой хирургии. – Уфа: Здравоохранение Башкортостана, 2000. – 224 с. [Sel'skiy NE. Primeneniye biomaterialov "Alloplant" v chelyustno-litsevoy khirurgii. Ufa: Zdravookhraneniye Bashkortostana; 2000. 224 p. (In Russ.)]
7. Cottle MH, Loring RM. Surgery of nasal septum. New operative procedures and indications. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1948;57(3):703-713. <https://doi.org/10.1177/000348944805700309>.
8. Cottle MH, Loring RM, Fischer GG, Gaynon IE. The maxilla-ptemaxilla approach to the extensive nasal septum surgery. *Arch Otolaryngol*. 1958;68(3):301-313. <https://doi.org/10.1001/archotol.1958.00730020311003>.
9. Jackson LT, Yavuzer R. AlloDerm for dorsal nasal irregularities. *Plast Reconstr Surg*. 2001;107(2):553-558. <https://doi.org/10.1097/00006534-200102000-00038>.
10. Kridel RW, Foda H, Lunde KC. Septal perforation repair with acellular human dermal allograft. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;124(1):73-78. <https://doi.org/10.1001/archotol.124.1.73>.
11. Fanous N, Tournas A, Côté V, et al. Soft and firm allopastic implants in rhinoplasty: why, when and how to use them: a review of 311 cases. *Aesthetic Plast Surg*. 2017;41(2):397-341. <https://doi.org/10.1007/s00266-017-0785-3>.
12. Yunusov AS, Davudov KS. The method of surgical plastic of total and subtotal defects of nasal septum in children and teenagers. 5th European Congress. 2004 Sept. 11-16. Abstract book. EUFOS; 2004. P. 237.
13. Николаев М.П., Михайленко Н.Ю., Строганова Е.Е., Пуряев А.С. Биоситаллы как новые материалы для имплантологии в оториноларингологии // Российская оториноларингология. – 2005. – № 5(18). – С. 139–142. [Nikolaev MP, Mikhaylenko NYu, Stroganova EE, Puryayev AS. Biositaly kak novyye materialy dlya implantologii v otorinolaringologii. *Rossiyskaya otorinolaringologiya*. 2005;5(18):139-142. (In Russ.)].
14. Mola F, Keskin G, Ozturk M, Muezzinoglu B. The comparison of acellular dermal matric (Alloderm), Dacron, Gore-Tex, and autologous cartilage graft materials in an experimental animal model for nasal septal repair surgery. *American Journal of Rhinology*. 2007;21(3):330-334. <https://doi.org/10.2500/ajr.2007.21.2975>.

■ Информация об авторах

Мария Алексеевна Шелиховская — аспирант кафедры оториноларингологии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург. <http://orcid.org/0000-0001-8514-9362>. E-mail: mariy_sh94@mail.ru.

Федор Анатольевич Сыроежкин — доктор медицинских наук, преподаватель кафедры оториноларингологии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург. <http://orcid.org/0000-0002-2113-3377>. E-mail: lor_vma@mail.ru.

Василий Павлович Типикин — кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры оториноларингологии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург. E-mail: basiltipikin@yandex.ru.

Ксения Владимировна Виниченко — врач-оториноларинголог клиники оториноларингологии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург. E-mail: vinichenkokv@mail.ru.

Александра Владимировна Кулиш — ординатор кафедры оториноларингологии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург. E-mail: vbx.07@mail.ru.

Софья Васильевна Ковтун — ординатор кафедры оториноларингологии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург. E-mail: ksv91@inbox.ru.

■ Information about the authors

Mariia A. Shelikhovskaia — Postgraduate Student, Department of Otorhinolaryngology, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia. <http://orcid.org/0000-0001-8514-9362>. E-mail: mariy_sh94@mail.ru.

Fedor A. Syroezhkin — Doctor of Medical Sciences, Lecturer of the Department of Otorhinolaryngology, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia. <http://orcid.org/0000-0002-2113-3377>. E-mail: lor_vma@mail.ru.

Vasily P. Tipikin — Candidate of Medical Sciences, Lecturer of the Department of Otorhinolaryngology, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: basiltipikin@yandex.ru.

Ksenia V. Vinichenko — ENT Specialist of the Clinic of Otorhinolaryngology, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vinichenkokv@mail.ru.

Alexandra V. Kulish — Resident of the Department of Otorhinolaryngology, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vbx.07@mail.ru.

Sofya V. Kovtun — Resident of the Department of Otorhinolaryngology, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ksv91@inbox.ru.

ПОКАЗАТЕЛЬ УДАРНОГО ОБЪЕМА СЕРДЦА ПРИ ОЦЕНКЕ ВОЛЕМИЧЕСКОГО СТАТУСА БОЛЬНОГО ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ОПЕРАЦИИ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕРЭКТОМИИ

М.Г. Прожого¹, Г.В. Косицына²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара;

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова», Самара

Для цитирования: Прожого М.Г., Косицына Г.В. Показатель ударного объема сердца при оценке волемического статуса больного при выполнении операции каротидной эндартерэктомии // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 1–2. – С. 44–48. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.44-48>

Поступила: 17.01.2020

Одобрена: 27.02.2020

Принята: 16.03.2020

■ **Цель исследования** — определить значимость показателя вариабельности ударного объема сердца в оценке волемического статуса пациентов при выполнении операции каротидной эндартерэктомии. **Материалы и методы.** В исследование было включено 60 пациентов, которым была выполнена операция каротидной эндартерэктомии. Средний возраст пациентов составил $68 \pm 7,4$ года. Операция проходила в условиях общей анестезии с искусственной вентиляцией легких. Изучалось кардиореспираторное взаимодействие. Регистрировали параметры состояния центральной гемодинамики до и после функционального гемодинамического теста с подъемом ног больного. Изменение ударного объема сердца по результатам пробы было основанием для разделения пациентов на три группы. **Результаты.** Выявлены дефицит волемии в сочетании со снижением сократимости миокарда в 1-й группе — 11 пациентов (18 %), дефицит волемии во 2-й группе — 18 пациентов (30 %) и удовлетворительные показатели гемодинамики в 3-й группе пациентов — 31 больной (52 %). Изменения показателя SVV полностью соответствовали изменению ударного объема по результатам пробы с подъемом ног. Выявлено, что независимо от исходного состояния гемодинамики показатель вариабельности ударного объема сердца корректно отражает состояние волемического статуса пациентов во время операции каротидной эндартерэктомии. **Выводы.** Показатель вариабельности ударного объема сердца позволяет оценивать эффективность проводимой инфузионной терапии и контролировать волемическую нагрузку при выполнении операции каротидной эндартерэктомии.

■ **Ключевые слова:** каротидная эндартерэктомия; волемический статус; кардиореспираторное взаимодействие; вариабельность ударного объема сердца.

INDICATOR OF STROKE VOLUME IN ESTIMATING PATIENT'S VOLEMIC STATUS IN THE CAROTID ENDARTERECTOMY

M.G. Prozhoga¹, G.V. Kositsyna²

¹ Samara State Medical University, Samara, Russia;

² Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary named after V.P. Polyakov, Samara, Russia

For citation: Prozhoga MG, Kositsyna GV. Indicator of stroke volume in estimating patient's volemic status in the carotid endarterectomy. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya*. 2020;(1-2):44-48. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.44-48>

Received: 17.01.2020

Revised: 27.02.2020

Accepted: 16.03.2020

■ **The purpose of the study** is to determine the significance of variability index of the heart stroke volume in assessing the volemic status of patients during carotid endarterectomy. **Materials and methods.** The study included 60 patients who underwent carotid endarterectomy. The average age of patients is 68 ± 7.4 years. The operation was performed under general anesthesia with mechanical ventilation. Cardiorespiratory interaction was studied. The parameters of the state of central hemodynamics were recorded before and after the functional hemodynamic test with the patient's legs raised. The patients were divided into 3 groups according to the change in the stroke volume of the heart on the test results. **Results.** The 1st group included 11 patients (18%), they have a volemia deficiency in combination with a decrease in myocardial contractility, 18 patients (30%) of the 2nd group suffered deficiency of volemia, and 31 pa-

tients (52%) having satisfactory hemodynamics were included into the 3rd group. The results of the test with raising of the legs demonstrated that the changes in the SVV indicator corresponded completely to the changes in stroke volume. It was revealed that, irrespectively of the initial state of hemodynamics, the index of variability of the heart stroke volume correctly reflected the state of the volemic status of patients during carotid endarterectomy. **Findings.** The rate of variability of heart stroke volume allows to evaluate the effectiveness of the infusion therapy and to control the volemic load during the carotid endarterectomy operation.

■ **Keywords:** carotid endarterectomy; volemic status; cardiorespiratory interaction; variability of stroke volume of the heart.

Интраоперационная инфузионная терапия призвана обеспечивать удовлетворительную волемию у больных, необходимую для поддержания тканевой перфузии во время выполнения операций. Гиповолемию приводит к артериальной гипотонии, нарушению периферической микроциркуляции, олигурии, увеличению лактата крови, отрицательно влияет на уровень сознания в послеоперационном периоде. Во время операции всегда необходимо решать вопрос, нужно ли и в каком объеме проводить дополнительную внутривенную инфузию. При этом необходимо четко определить, имеется ли у пациента дефицит объема циркулирующей крови (ОЦК) и приведет ли дополнительная инфузия к увеличению сердечного выброса, необходимого для ликвидации тканевой гипоперфузии.

Периоперационная клиническая оценка гемодинамики включает в себя общепринятые параметры: электрокардиографию (ЭКГ), частоту сердечных сокращений (ЧСС), неинвазивное измерение артериального давления (НАД), сатурацию крови (S_pO_2). Подобная оценка не может быть признана абсолютно адекватной, так как, основываясь на этих параметрах, невозможно точно определить волемический статус и сократимость сердца (сердечный выброс, СВ) [3]. Именно поэтому в настоящее время рекомендуется динамический (функциональный) подход к мониторингу гемодинамики [2, 6]. Для реализации подобного подхода используются тесты и параметры, посредством которых можно оценить чувствительность больного к инфузионной нагрузке. Это вариабельность ударного объема (ВУО), вариабельность пульсового давления (ВПД), вариабельность систолического давления (ВСД), индекс динамической артериальной эластичности (ВПД/ВУО), индекс растяжимости нижней полой вены, индекс спадения верхней полой вены, конечно-экспираторный окклюзионный тест, тест с повышением положительного давления конца выдоха, тест с повышением дыхательного объема (ДО), стандартный тест с инфузионной нагрузкой, тест с минимальной инфузионной нагрузкой, тест с пассивным подъемом ног. Часть тестов

основана на кардиореспираторном взаимодействии, когда фазы вдоха и выдоха влияют на величину преднагрузки и позволяют оценить изменения СВ. Другой подход — это пробные внутривенные инфузии жидкости в различных объемах и аутоотасфузия. Таким образом, имеется группа тестов, с помощью которых можно воздействовать на сердечно-сосудистую систему (ССС) и оценивать изменения состояния больного. Подобные тесты необходимо проводить неоднократно. Посредством другой группы тестов возможно оценивать ССС постоянно (on line). Это контроль таких показателей, как ВУО, ВПД, ВСД. Они являются расчетными.

В данной работе был использован показатель вариабельности ударного объема (ВУО / stroke volume variation, SVV). Этот показатель рассчитывается как разность между максимальным и минимальным значениями УО на протяжении одного дыхательного цикла или фиксированного интервала времени, разделенная на среднее значение УО.

В доступной литературе не было найдено информации по использованию показателя ВУО при операции каротидной эндартерэктомии (КЭАЭ).

Цель исследования — определить значимость показателя вариабельности ударного объема сердца в оценке волемического статуса пациентов при выполнении операции КЭАЭ.

Материалы и методы

В исследование было включено 60 пациентов, которым была выполнена операция КЭАЭ. Из них 48 мужчин (80 %) и 12 женщин (20 %). Средний возраст пациентов составил $68 \pm 7,4$ года.

Для интраоперационного гемодинамического мониторинга применяли мониторы Vigileo (Edwards Lifesciences, США) и Nihon Kohden (Япония). Проводили инвазивное измерение АД через плечевую или лучевую артерию. С помощью монитора Nihon Kohden получали данные об инвазивном АД, ЧСС, о насыщении гемоглобина кислоро-

дом (S_pO_2). Посредством монитора Vigileo возможно измерить СВ по кривой артериального давления (технология APCO) монитора Nihon. Аппараты соединяются через сенсор FloTrakSensor. Первично измеряется ударный объем сердца (УО), далее рассчитываются ударный индекс (УИ), минутный объем сердца, сердечный индекс (СИ), вариабельность ударного (систолического) объема крови (SVV) [5].

Все пациенты получали первичную инфузионную терапию в объеме 500 мл сбалансированного раствора стерофундина. В операционной проводились премедикация (фентанил 0,1 мг, сибазон 10 мг), индукция в наркоз (пропофол 2 мг/кг), релаксация (эсмерон 0,6 мг/кг) и интубация трахеи. Осуществляли перевод пациентов на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Режим SIMV. Дыхательный объем 10 мл/кг. На мониторах регистрировали параметры исходного состояния центральной гемодинамики (ЦГД). После этого проводили функциональный гемодинамический тест с подъемом ног больного. Подъем обеих ног осуществляли на 45° от уровня операционного стола. Через одну минуту вновь фиксировали показатели ЦГД. Ноги опускали. Определяли необходимость и вид коррекции гемодинамики по результатам пробы.

Для статистического анализа использовали программное обеспечение SPSS. Данные представлены в виде среднеарифметических величин (M) и стандартного отклонения (s): $M \pm s$. Группы параметров сравнивали по t -критерию Стьюдента при нормальном распределении данных, t -теста для зависимых выборок. При отсутствии нормального распределения

использовали непараметрические методы анализа. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Пробу с подъемом ног оценивали по изменениям УО. По результатам пробы пациенты были разделены на три группы:

1. Больные с исходным УО до 70 мл (УИ до 35 мл/м²) без существенного (до 10 % от исходного) изменения УО (УИ) по результатам пробы: 11 человек (18 %).
2. Больные, у которых при исходном УО до 70 мл (УИ до 35 мл/м²) был отмечен существенный (10 % и более) прирост УО (УИ): 18 человек (30 %).
3. Больные, у которых при исходном УО 70 мл (УИ 35 мл/м²) и более изменения УО (УИ) были разной степени выраженности: 31 человек (52 %).

Показатели ЦГД до и после теста с подъемом ног представлены в табл. 1.

Проведена комплексная оценка ЦГД. Оказалось, что во 2-й группе был дефицит ОЦК с сохраненной сократимостью миокарда. В 1-й группе изменения показателей ЦГД свидетельствовали о дефиците ОЦК и наличии снижения сократительной способности сердца. В 3-й группе параметры гемодинамики признаны удовлетворительными.

Для определения значимости показателя вариабельности ударного объема в оценке волемического статуса пациентов оценивали соответствие характера изменения SVV динамике УО в результате тестирования и проведения дополнительной внутривенной объемной инфузии.

Таблица 1 / Table 1

Показатели гемодинамики до и после теста с подъемом ног
Hemodynamic indicators before and after the test with the legs raised

Показатели	1-я группа		p	2-я группа		p	3-я группа		p
	до	после		до	после		до	после	
ЧСС	97 ± 12,2	94 ± 11,1	0,156	64 ± 6,5	66 ± 7,8	0,128	67 ± 10,5	68 ± 8,6	0,714
УО	54 ± 2,3	54,3 ± 5,1	0,898	62,3 ± 2,8	75,7 ± 4,3	0,002	83,8 ± 12,5	85,2 ± 10	0,262
УИ	27 ± 2,3	28,3 ± 4,4	0,576	32 ± 2,7	38 ± 4,21	0,002	42,4 ± 7,7	43 ± 6	0,295
СИ	2,34 ± 0,1	2,73 ± 0,4	0,341	2,01 ± 0,31	2,4 ± 0,31	0,042	2,79 ± 0,31	2,78 ± 0,30	0,611
ОПСС	1392 ± 301	1604 ± 456	0,21	1844 ± 431	1884 ± 515	0,647	1361 ± 274	1479 ± 285	0,001
АД _{сред}	89 ± 10,8	98 ± 15,4	0,216	91 ± 17,3	114 ± 19,4	0,004	93 ± 11,2	104 ± 10,6	0,001
SVV	18 ± 0,7	16,3 ± 0,8	0,31	20,8 ± 3,6	11,5 ± 5,2	0,008	12,4 ± 4,7	8,9 ± 2,3	0,025

Примечание. ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление. Расшифровку других аббревиатур см. в тексте.

Note. OPSS — total peripheral vascular resistance. For other abbreviations, see the text.

Таблица 2 / Table 2

Изменения ударного объема и SVV после пробы с подъемом ног
Changes in stroke volume and SVV after the test with the legs raised

Группа	Параметр	До	После	p
1-я	УО	54 ± 2,3	54,3 ± 5,1	0,898
	SVV	18 ± 0,7	16,3 ± 0,8	0,31
2-я	УО	62,3 ± 2,8	75,7 ± 4,3	0,002
	SVV	20,8 ± 3,6	11,5 ± 5,2	0,008
3-я	УО	83,8 ± 12,5	85,2 ± 10	0,262
	SVV	12,4 ± 4,7	8,9 ± 2,3	0,025

Таблица 3 / Table 3

Изменение ударного объема и SVV после коррекции
Change in stroke volume and SVV after the treatment

Группа	Параметр	До	После	p
1-я	УО	54 ± 2,3	69,1 ± 6,1	0,019
	SVV	18 ± 0,7	12,6 ± 0,8	0,038
2-я	УО	62,3 ± 2,8	73 ± 5,1	0,008
	SVV	20,8 ± 3,6	12 ± 3,7	0,013

Примечание. Расшифровку аббревиатур см. в тексте.
Note. For abbreviations, see the text.

В табл. 2 представлены изменения УО и показателя SVV при проведении пробы с подъемом ног.

В 1-й группе не было статистически значимого изменения УО и SVV ($p > 0,05$). Во 2-й группе значимый прирост УО ($p = 0,002$) сопровождался значимым снижением SVV ($p = 0,008$). Динамика SVV соответствует изменению УО. В 3-й группе не выявлено изменений УО ($p = 0,262$), однако изменение SVV статистически значимо ($p < 0,05$).

По результатам комплексной оценки гемодинамики проведена необходимая инфузионная и кардиотоническая коррекция. В 3-й группе коррекции не требовалось.

В табл. 3 показана динамика УО и SVV после проведенной необходимой терапии в 1-й и 2-й группах.

Отмечено скоординированное изменение УО и показателя SVV при гемодинамической коррекции. При статистически значимом приросте УО в 1-й и 2-й группах ($p < 0,05$) происходило значимое снижение SVV ($p < 0,05$).

Обсуждение

Посредством монитора Vigileo/FloTrac TM (Edwards Lifesciences) возможно непосредственное измерение респираторной вариабельности УО [7]. Вариабельность ударного сердечного объема (ВУО, SVV) является функ-

циональной гемодинамической переменной. Изменения УО основаны на кардиореспираторном взаимодействии, то есть определяются колебаниями внутригрудного давления. Для более точного измерения показателя большой должен быть на ИВЛ с дыхательным объемом 8–15 мл/кг. На вдохе происходит снижение венозного возврата к сердцу, УО тоже снижается. После выдоха преднагрузка сердца восстанавливается и сердечный выброс возрастает. Чем больше различается УО при вдохе и выдохе на ИВЛ, тем выше его значение вариабельности. Следовательно, более выражен дефицит ОЦК [1, 4]. Чувствительность параметра — 86 %, специфичность — 85 %. Чем ближе цифра ВУО к 10 %, тем меньше дефицит волеми [2].

Целью нашего исследования было определение значимости показателя вариабельности УО в оценке волемического статуса пациента при операции КЭАЭ. Для этого оценивали соответствие характера изменения SVV динамике УО в результате проведения пробы с подъемом ног и проведения дополнительной внутривенной инфузии. Изменения параметра полностью совпадали с характером динамики УО. В группе 1 не было статистически значимого изменения УО и SVV ($p > 0,05$) в результате проведения теста с подъемом ног. Это свидетельствовало о дефиците ОЦК и наличии снижения сократительной способности

сердца. Проведенная терапия обеспечила увеличение УО и снижение SVV ($p < 0,05$), что также правильно характеризовало состояние больного. В группе 2 значимый прирост УО сопровождался значимым снижением SVV ($p < 0,05$). Динамика SVV соответствовала изменению УО. В группе 3 не выявлено изменений УО ($p = 0,262$). Эти результаты подтверждают ранее опубликованные данные об изучении указанных параметров [2, 4]. В результате проведенного исследования выявлено, что независимо от исходного состояния гемодинамики, показатель variability ударного объема сердца (SVV) корректно отражает состояние волемического статуса. Посредством его измерения возможно осуществлять оценку проводимой инфузионной терапии и динамический контроль волемии пациентов, в том числе и при операции КЭАЭ. Данные выводы совпадают с мнением других авторов [2, 5, 7].

Выводы

1. Показатель variability ударного объема сердца позволяет корректно осуществлять динамический контроль волемического статуса пациентов.
2. Это дает возможность оценивать эффективность проводимой терапии во время операции КЭАЭ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Benington S, Ferris P, Nirmalan M. Emerging trends in minimally invasive haemodynamic monitoring and optimization of fluid therapy. *Eur J Anaesthesiol.* 2009;26(11):893-905. <https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e3283308e50>.
2. Cavallaro F, Sandroni C, Antonelli M. Functional hemodynamic monitoring and dynamic indices of fluid responsiveness. *Minerva Anesthesiol.* 2008;74(4):123-135.
3. Cecconi M, Parsons AK, Rhodes A. What is a fluid challenge? *Curr Opin Crit Care.* 2011;17(3):290-295. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e32834699cd>.
4. Hofer CK, Cannesson M. Monitoring fluid responsiveness. *Acta Anaesthesiol Taiwan.* 2011;49(2):59-65. <https://doi.org/10.1016/j.aat.2011.05.001>.
5. Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, et al. Dynamic changes in arterial wave form derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Crit Care Med.* 2009;37(9):2642-2647. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181a590da>.
6. Monnet X, Teboul JL. Assessment of volume responsiveness during mechanical ventilation: recent advances. *Crit Care.* 2013;17(2):217. <https://doi.org/10.1186/cc12526>.
7. Zhang Z, Lu B, Sheng X, et al. Accuracy of stroke volume variation in edicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *J Anesth.* 2011;25(6):904-916. <https://doi.org/10.1007/s00540-011-1217-1>.

■ Информация об авторах

Михаил Григорьевич Прожого — заочный аспирант кафедры анестезиологии, реаниматологии и СМП ИПО, врач — анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации клиник, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: michail_pro@mail.ru.

Галина Владимировна Косицына — врач-кардиолог консультативно-реабилитационного отделения, ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова», Самара. E-mail: 6021@mail.ru.

■ Information about the authors

Mikhail G. Prozhoga — Postgraduate student, Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine of IPE, Intensivist at the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the Clinics, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: michail_pro@mail.ru.

Galina V. Kositsyna — Cardiologist of the Consulting and Rehabilitation Department, Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary named after V.P. Polyakov, Samara, Russia. E-mail: 6021@mail.ru.

НЕКОРОНАРОГЕННЫЕ ПРИЧИНЫ ПОВЫШЕНИЯ СЕРДЕЧНЫХ ТРОПОНИНОВ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

А.М. Чаулин^{1,2}, Ю.В. Григорьева¹, И.Н. Милютин^{1,3}, Д.В. Дупляков^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара;

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова», Самара;

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Самарской области «Самарская городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова», Самара

Для цитирования: Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Милютин И.Н., Дупляков Д.В. Некоронарогенные причины повышения сердечных тропонинов в практике врача (литературный обзор) // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 1–2. – С. 49–61. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.49-61>

Поступила: 23.01.2020

Одобрена: 25.02.2020

Принята: 16.03.2020

■ Кардиальные изоформы тропонинов являются наиболее чувствительными и специфическими биомаркерами повреждения миокарда, с помощью новых высокочувствительных методов можно обнаружить очень незначительные повреждения сердечной мышцы. Однако повышенные уровни тропонинов свидетельствуют о повреждении сердца, но не определяют причину и механизм повреждения. Следовательно, повышение сердечных тропонинов характерно для многих болезненных состояний и не обязательно указывает на наличие острого инфаркта миокарда. В клинической практике интерпретация положительных тропонинов может быть сложной. В статье рассмотрены основные некоронарогенные причины повышения кардиальных тропонинов. В первой части обзора обсуждаются механизмы повышения и диагностическая ценность сердечных тропонинов при физической нагрузке, воспалительно-токсических повреждениях миокарда (эндокардиты, миокардиты, сепсис) и почечной недостаточности. Во второй части литературного обзора описаны механизмы повышения и диагностическое значение тропонинов при тромбоэмболии легочной артерии, расслаивающей аневризмы аорты, нейрогенных патологиях (инсульт, субарахноидальные кровоизлияния), лечении кардиотоксическими препаратами (химиотерапии). Отдельное внимание уделяется ложноположительным причинам элевации тропонинов.

■ **Ключевые слова:** тропонины; повреждение миокарда; физическая нагрузка; миокардит; эндокардит; перикардит; сепсис; почечная недостаточность.

NON-CORONAROGENIC CAUSES OF INCREASED CARDIAC TROPONINS IN THE PRACTICE OF PHYSICIANS (LITERATURE REVIEW)

A.M. Chaulin^{1,2}, Yu.V. Grigoryeva¹, I.N. Milyutin^{1,3}, D.V. Duplyakov^{1,2}

¹ Samara State Medical University, Samara, Russia;

² Samara Regional Cardiology Dispensary named after V.P. Polyakov, Samara, Russia;

³ N.I. Pirogov Samara City Clinical Hospital No. 1, Samara, Russia

For citation: Chaulin AM, Grigoryeva YuV, Milyutin IN, Duplyakov DV. Non-coronarogenic causes of increased cardiac troponins in the practice of physicians (Literature review). *Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya*. 2020;(1-2):49-61. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.49-61>

Received: 23.01.2020

Revised: 25.02.2020

Accepted: 16.03.2020

■ Cardiac isoforms of troponins are the most sensitive and specific biomarkers of myocardial damage and new high-sensitivity methods can reveal very minor damages on the heart muscle. However, elevated troponin levels indicate cardiac damage, but do not define the cause of the damage. Therefore, cardiac troponin elevations are common in many disease states and do not necessarily indicate the presence of acute myocardial infarction. In clinical practice, interpretation of positive troponins may be challenging. In our article, we consider the main non-coronarogenic causes

of increased cardiac troponins. The first part of the review discusses the mechanisms of increase and the diagnostic value of cardiac troponins during physical exertion, inflammatory and toxic myocardial injuries (endocarditis, myocarditis, sepsis), and renal failure. The second part of the literature review describes the mechanisms of increase and the diagnostic value of troponins in pulmonary thromboembolism, dissecting aortic aneurysms, neurogenic pathologies (stroke, subarachnoid hemorrhages), and treatment with cardiotoxic drugs (chemotherapy). Special attention is paid to the false positive causes of elevation of troponins.

■ **Keywords:** troponins; myocardial damage; physical activity; myocarditis; endocarditis; pericarditis; sepsis; renal failure.

Введение

Наиболее специфичными и чувствительными среди всех известных биомаркеров для диагностики острого инфаркта миокарда считаются сердечные тропонины Т и I [4]. Тем не менее не стоит пренебрегать данными о возможности повышения кардиальных тропонинов при других заболеваниях. Накопление новых сведений о патофизиологических механизмах высвобождения тропонинов из кардиомиоцитов привело к тому, что в новом официальном документе, разработанном ведущими специалистами — *Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда (2018)* — отдельно стали выделять термин «повреждение миокарда» [44]. Отсюда очевидно, что далеко не каждое повреждение миокарда, которое сопровождается повышением сывороточных уровней кардиоспецифических тропонинов, является острым инфарктом миокарда (ОИМ).

Появление новых более чувствительных методов — *высокочувствительных иммуноанализов* для детекции тропонинов — привело к изменению некоторых представлений о биохимических особенностях молекулы тропонинов. Кардиальные тропонины определяются в крови всех здоровых людей в концентрации менее установленного 99 перцентиля («тропонин-отрицательных людей больше нет») [3], что доказано во многих клинических исследованиях [44, 48]. После подобных работ кардиальные тропонины можно считать продуктами нормального метаболизма миокарда. Однако до сих пор точно не установлены механизмы высвобождения сердечных тропонинов из кардиомиоцитов здоровых пациентов. Многих исследователей беспокоит вопрос: каким образом происходит высвобождение кардиальных тропонинов из миокарда здоровых людей? Ряд авторов считают, что выход тропонинов в кровь у здоровых пациентов происходит вследствие постоянно происходящих процессов регенерации миокарда (обновления кардиомиоцитов) [8, 13, 17], маломасштабных (субклинических) некрозах и апоптозах, повышения проницаемости клеточных мембран

кардиомиоцитов из-за транзиторных эпизодов ишемии [17].

На данный момент можно выделить следующие основные механизмы высвобождения и/или повышения сердечных тропонинов в биологических жидкостях (см. таблицу).

Многие указанные механизмы высвобождения тропонинов малоизучены, и конкретный вклад в повышение тропонинов при физиологических состояниях (физическая нагрузка, стрессы и др.) и ряде патологических состояний пока точно не установлен.

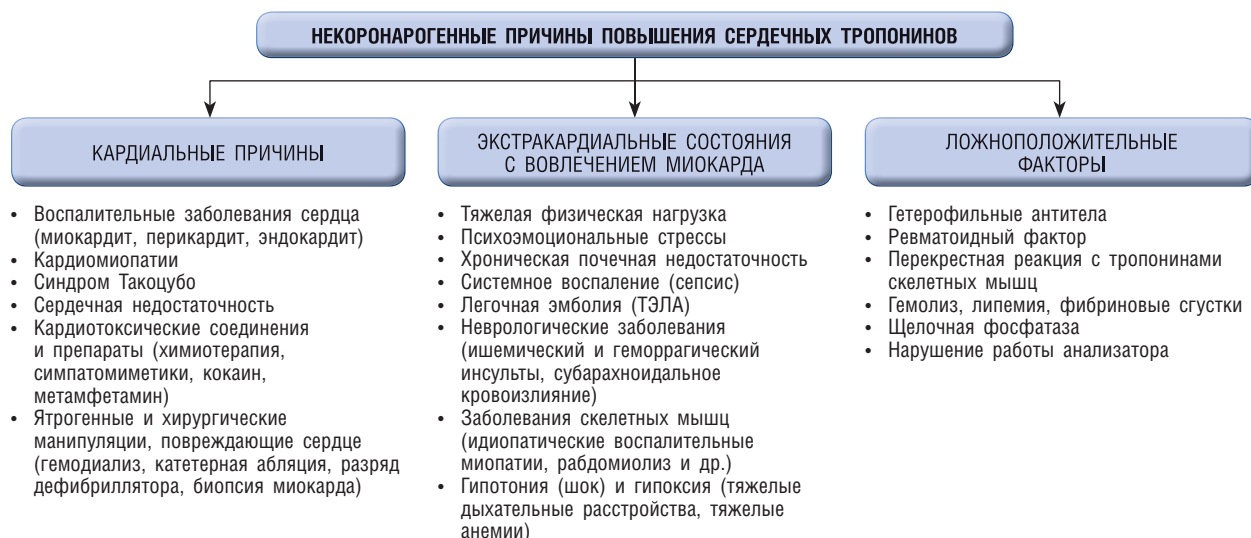
В соответствии с современными представлениями, повышение кардиальных тропонинов в биологических жидкостях человека, в частности, в крови, говорит об обратимом или необратимом повреждении кардиомиоцитов, но не объясняет этиопатогенез этого повреждения, которое может возникать как при ишемическом (коронарогенном) повреждении кардиомиоцитов — инфаркте миокарда, так и целом ряде некоронарогенных патологий (не связанных с инфарктом). При этом в некоторых случаях (например, нарушение почечной фильтрации, ложноположительные результаты) наблюдается элевация сывороточных уровней сердечных тропонинов даже при отсутствии повреждения кардиомиоцитов.

Установление всех причин и понимание механизмов повышения сердечных тропонинов при каждом конкретном заболевании имеет как теоретическую, так и практическую ценность, необходимую для совершенствования дифференциальной диагностики инфаркта миокарда от других состояний, сопровождающихся некоронарогенной и неишемической альтерацией кардиомиоцитов.

Исходя из современных литературных данных, основными некоронарогенными состояниями, которые сопровождаются элевацией сердечных тропонинов в биологических жидкостях, считаются: физическая нагрузка; воспалительно-токсическое повреждение кардиомиоцитов (перикардиты, эндокардиты, миокардиты и сепсис); тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА); расслаивающая аневризма аорты; кардиотоксичность; причины

Механизмы повышения тропонинов
Mechanisms of troponin increase

Механизм высвобождения/повышения	Комментарий	№ источника в списке литературы
Некроз клеток (ишемический, воспалительно-токсический)	При некрозе клеток происходит высвобождение содержимого цитоплазмы (саркоплазмы), в том числе тропониновых белков во внеклеточное пространство	[44]
Апоптоз кардиомиоцитов при сохранении целостности клеточной мембраны	Апоптоз клеток миокарда возникает как при кратковременной ишемии из-за активации ферментов каспаз, так и по неишемическим механизмам (при растяжении миокарда, усилении адренергической стимуляции через бета-адренорецепторы)	[47]
Процессы регенерации миокарда	В нескольких работах представлены доказательства существования незначительной регенерации кардиомиоцитов. Данный механизм объясняет присутствие тропонинов в крови всех здоровых людей	[8, 13, 17]
Увеличение проницаемости клеточной мембраны кардиомиоцитов	Проницаемость клеточной мембраны кардиомиоцитов увеличивается при растяжении и ишемии миокарда, вследствие активации протеолитических ферментов, которые, в свою очередь, повреждают мембраны клеток	[16]
Процессы внутри- и внеклеточной деградации тропонинов на более мелкие фрагменты	Внутриклеточное расщепление тропонинов на более мелкие фрагменты происходит при действии ферментов каспаз и кальпаина. Мелкие фрагменты способны проходить через интактную мембрану кардиомиоцита. В сыворотке крови человека идентифицировано несколько десятков фрагментов тропонина разной молекулярной массы. При ишемических процессах одновременно происходит как увеличение проницаемости клеточных мембран, так и деградация тропонинов на фрагменты. Данные механизмы объясняют повышенные концентрации тропонинов у пациентов со стенокардией	[14, 26]
Образование и высвобождение мембранных везикул	В исследованиях на гепатоцитах и кардиомиоцитах <i>in vitro</i> при помощи электронной микроскопии показано, что при начальных стадиях ишемии в отсутствие некроза на поверхности клеточной мембраны образуются везикулы (пузырьки), внутри которых находятся цитоплазматические белки, в том числе и тропонины. Высвобождение тропонинов происходит при разрыве этих пузырьков на поверхности кардиомиоцита	[39]
Высвобождение цитозольного пула сердечных тропонинов	Цитоплазматический (свободный) пул тропонинов составляет 5–7 % от всей массы тропонинов внутри кардиомиоцита. Цитозольная фракция тропонинов свободно располагается в цитоплазме и не участвует в сокращении. Данная фракция первой выходит в кровоток при патологических состояниях. Многие исследователи считают, что при интенсивных физических нагрузках также происходит высвобождение цитозольного пула тропонинов	[23]
Ложноположительные результаты	Основными причинами ложнозавышенных результатов являются гетерофильные антитела, ревматоидный фактор, гемолиз, щелочная фосфатаза, биотин	[11, 28]



Классификация некоронарогенных причин элевации тропонинов

Classification of non-coronarogenic causes of troponin elevation

хронического повышения тропонинов (кардиомиопатии, сердечная недостаточность, почечная недостаточность); ложноположительные случаи (гетерофильные антитела, перекрестные (неспецифические) реакции коммерческих антител (направленных на сердечные тропонины) с тропонинами скелетной мускулатуры при рабдомиолизе и различных миопатиях) и др. (см. рисунок).

Применение высоко- и ультрачувствительных иммунотестов для определения тропонинов и ускоренных алгоритмов диагностики регламентируется в Четвертом универсальном определении инфаркта миокарда. Ускоренные алгоритмы диагностики (0 → 1 ч, 0 → 3 ч) — определение концентрации тропонинов сразу при поступлении в стационар и затем в течение 1 и 3 ч — позволяют раньше поставить или исключить диагноз ОИМ. Ранняя постановка диагноза способствует раннему началу правильной (адекватной) терапии и улучшению дальнейшего прогноза, а раннее исключение диагноза позволяет раньше выписывать пациентов, не нуждающихся в лечении, наблюдении, и значительно сократить экономические расходы [44].

По данным недавнего исследования A. Anand et al. [5], оценившего всемирную распространенность основных биомаркеров для диагностики ОИМ в рутинной клинической практике, было отмечено, что сердечные тропонины используются в 96 % всех учреждений, при этом 41 % учреждений уже перешли на высокочувствительное измерение тропонинов. Однако при этом многие исследователи отмечают, что улучшение тропониновых иммунотестов имеет не только

положительные аспекты (ускорение диагностики ОИМ и улучшение прогноза пациентов), но и отрицательную сторону, а именно снижение специфичности, что выражается более частыми случаями повышенных тропонинов при отсутствии инфаркта миокарда, а это способствует ошибочным диагнозам и гипердиагностике ОИМ [2].

Высокочувствительные методы расширили список патологических состояний, сопровождающихся элевацией тропонинов. Среди них, к примеру, часто встречающиеся в повседневной жизни психозомоциональные стрессы. A. Lazzarino et al. [22] впервые отметили взаимосвязь между психозомоциональным напряжением (концентрацией гормона кортизола) и повышенными уровнями тропонина Т, измеренного высокочувствительной тест-системой (Roche Diagnostics). Исследование было выполнено на большой выборке пациентов (n = 508) без признаков поражения коронарных артерий.

Кроме того, у большого количества пациентов с повреждением миокарда (при физической нагрузке, миокардитах, сепсисе, ТЭЛА и др.) при использовании высокочувствительных анализов стали регистрироваться завышенные тропонины. Так, в своей работе A. Mingels et al. [27] определяли концентрацию кардиальных тропонинов у 85 марафонцев при помощи умеренно чувствительных (сTnT) и высокочувствительных иммуноанализов (hs-cTnT) до старта, после финиша и через 24 ч после забега. После финиша уровень hs-cTnT оказался повышен у 86 % участников марафона, тогда как сTnT повысился только у 45 % бегунов. Степень повышения тропонинов доходила до

10 раз по сравнению с верхним референтным пределом. Между концентрациями hs-cTnT и cTnT на финише зафиксирована тесная и достоверная корреляция ($r = 0,955$; $p < 0,001$). При использовании множественного регрессионного анализа показано, что более высокие уровни сердечных тропонинов выявлялись у бегунов с большим возрастом и меньшим спортивным опытом.

Это необходимо принять во внимание, поскольку в данном случае затрудняется дифференциальная диагностика, увеличивается количество ошибок и случаев гипердиагностики ОИМ. Ошибочные диагнозы неизбежны в практической деятельности у тех врачей, которые будут полагаться на одни только лабораторные данные.

Ниже нами обсуждаются механизмы повышения и диагностическая ценность сердечных тропонинов при различных некоронарогенных состояниях.

Физическая нагрузка

Повышение тропонинов при тяжелых и/или длительных физических нагрузках отмечено в многочисленных исследованиях. При этом первоначально некоторые исследователи полагали, что основным механизмом, виновным в элевации тропонинов, являются перекрестные реакции с тропонинами скелетных мышц. N. Rifai et al. [35] обнаружили повышение тропонина Т у 26 % спортсменов после триатлона (плавание 3,9 км → велогонка 180,2 км → бег 42,2 км), при этом у спортсменов, занявших призовые места, зафиксированы наиболее высокие концентрации. Между временем финиширования и значениями cTnT наблюдалась достоверная корреляция ($r = -0,65$; $p < 0,01$). Также произошло снижение фракции выброса на 24 % (по данным эхокардиографии) при сравнении с показателями до старта ($p < 0,002$). Исходя из полученных результатов, исследователи сделали вывод, что подобная нагрузка является чрезмерной и приводит к повреждению миокарда.

J. Scherr et al. [38] сообщили, что концентрация hs-cTnT после марафона повышается примерно в 10 раз по сравнению с показателями до старта (с 0,00361 нг/мл до 0,031 нг/мл), а полная нормализация уровней hs-cTnT происходит через 72 ч после финиша.

В недавнем исследовании A.J. Richardson et al. [34] также отмечен значимый подъем уровней hs-cTnT (более чем в 10 раз) у 52 марафонцев в Брайтоне (Великобритания). Уровни hs-cTnT, измеренные за два дня до забега и сразу после финиша, составили $5,60 \pm 3,27$ нг/л

и $74,52 \pm 30,39$ нг/л соответственно ($p < 0,001$). Исследователи также отметили, что величина прироста hs-cTnT связана с интенсивностью физической нагрузки относительно дыхательного порога, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и максимального потребления кислорода.

Механизмы повышения и диагностическое значение тропонинов при физических нагрузках противоречивы, что требует их дальнейшего исследования и обсуждения. Некоторые исследователи придерживаются мнения, что длительные/тяжелые физические нагрузки приводят к гибели кардиомиоцитов путем маломасштабных некротических и апоптотических процессов. Повреждение и постепенная гибель кардиомиоцитов вызывает гипертрофию миокарда, однако ее возможности ограничены. Тем самым частые и чрезмерные нагрузки, имеющие место у спортсменов, повышают вероятность возникновения сердечной недостаточности из-за декомпенсации (истощения клеточных и тканевых резервов миокарда) в течение их жизни. Исходя из этого, кардиальные тропонины имеют перспективы использования для нормирования допустимых физических нагрузок в спортивной медицине. Наибольшую ценность при этом имеют высокочувствительные иммуноанализы из-за значительно более высокой детектирующей способности, позволяющей выявлять даже самые незначительные повреждения миоцитов.

Другим предполагаемым механизмом повышения тропонинов при физической нагрузке является высвобождение цитозольного пула тропонинов из кардиомиоцитов вследствие транзиторной ишемии миокарда. Ишемия миокарда в данном случае возникает при интактных коронарных артериях в результате нарушения равновесия между доставкой и потребностью в кислороде. Потребление кислорода и нутриентов (глюкозы, жирных кислот, аминокислот и др.) миокардом при тяжелых нагрузках значительно повышается, и даже интактные коронарные артерии не способны обеспечить кардиомиоциты всем необходимым. При этом возникает обратимое повреждение кардиомиоцитов. Одним из аргументов в пользу этого довода является кинетика уровней тропонинов. Так, при инфаркте миокарда длительность циркуляции тропониновых белков (диагностическое окно) составляет 1–2 недели, тогда как даже при чрезмерной физической нагрузке время циркуляции сердечных тропонинов составляет в среднем 1–3 суток. Вторым аргументом в пользу обратимости миокардиального

повреждения являются данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастированием препаратами гадолиния: данный метод, в соответствии с современным развитием науки, является идеальным для визуализации воспаления и фиброза миокарда. R. O'Hanlon et al. [29] визуализировали ткань миокарда 17 спортсменов (11 из них имели повышенные уровни cTnI) посредством МРТ и не обнаружили никаких признаков некро-склеротических изменений.

Стресс-электрокардиография (стресс-ЭКГ) и стресс-эхокардиография (стресс-ЭхоКГ) с физической и фармакологической нагрузкой считаются важнейшим инструментом для диагностики раннего атеросклероза венечных сосудов, а также позволяют прогнозировать неблагоприятное течение ишемической болезни сердца (ИБС) [41]. Однако чувствительность данных методов функциональной диагностики (ЭКГ, ЭхоКГ) значительно уступает чувствительности биомаркеров повреждения миокарда. Некоторыми исследователями предприняты попытки использования кардиальных тропонинов у пациентов после нагрузочных тестов. Так, E. Samaha et al. [37] в проспективном исследовании изучали кинетику концентрации hs-cTnT (Roche Diagnostics Elecsys 2010) у пациентов ($n = 48$) после стресс-ЭхоКГ. Из них 33 пациентам была проведена стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой и 15 пациентам — стресс-ЭхоКГ с фармакологической (добутаминовой) нагрузкой. Максимальное повышение уровней hs-cTnT наблюдалось через 4–6 ч после тестов, при этом после фармакологической нагрузки (добутамин) повышение концентрации (Δ hs-cTnT +9,7 нг/л) было более существенным, чем после физической нагрузки (Δ hs-cTnT +2,3 нг/л).

Другие исследователи отметили прямую зависимость между степенью тяжести ИБС и концентрацией кардиальных тропонинов, как в сыворотке крови, так и в ротовой жидкости. Отмечена корреляция между значениями тропонина I в сыворотке крови и слюне [1]. Учитывая отмеченные взаимосвязи степени тяжести ИБС и интенсивности физической нагрузки с концентрацией тропонинов в биологических жидкостях [1, 34, 37], можно предположить, что определение тропонинов с помощью высокочувствительных иммуно-тестов может точнее и надежнее выявлять латентную ишемию миокарда, чем стресс-ЭхоКГ и стресс-ЭКГ, или же стать важным дополнительным критерием для диагностики и стратификации ИБС после нагрузочных проб. Кроме того, существуют перспективы использования ротовой жидкости в качестве

биоматериала для этих целей. Тем не менее работы в данной области пока немногочисленны, и в них исследовано относительно небольшое количество пациентов. Для уточнения полученных выводов требуются дальнейшие исследования с использованием более крупных выборок.

В некоторых случаях повышение тропонинов при физической нагрузке может затруднять дифференциальную диагностику и приводить к гипердиагностике ОИМ. Так, L. Manjunath et al. [24] описали случай завышенного тропонина I (0,123 нг/мл при норме <0,055 нг/мл) у молодого пациента, поступившего в отделение неотложной помощи с дискомфортом в груди. На основании данных результатов клиницисты заподозрили ОИМ. Дополнительно об ОИМ свидетельствовали неблагоприятный семейный анамнез и липидный профиль (значительное повышение общего холестерина и липопротеинов низкой плотности). В то же время, по данным ЭКГ, ЭхоКГ и коронарографии признаки ишемии не были выявлены. Впоследствии при тщательном сборе анамнеза выяснилось, что молодой человек активно занимается спортом и накануне поступления пробежал несколько миль, готовясь к марафону.

Тропонины при воспалительно-токсических заболеваниях (эндо-, мио-, перикардиты, сепсис)

Основной механизм повышения кардиомаркеров, в частности, тропонинов, при миокардитах связан с прямым цитотоксическим действием инфекционных агентов (вирусов, бактерий и др.), токсинов, аутоантител на кардиомиоциты. Концентрации сердечных тропонинов при миокардитах, их чувствительность и специфичность варьируют в широких пределах. По данным нескольких работ, тропонины, определяемые умеренно чувствительными методами для диагностики миокардита, имели чувствительность (34–71 %) и специфичность (86–94 %) [21, 42, 43].

При использовании высокочувствительных методов чувствительность тропонинов значительно повышается. Кардиальные тропонины имеют ряд преимуществ перед другими биомаркерами и методами диагностики миокардита. В исследовании C. Ukena et al. [46] измеряли концентрацию hs-cTnT, копептина и N-терминального предшественника натрийуретического гормона (NT-proBNP) у пациентов с подозрением на миокардит ($n = 70$). Все поступившие пациенты на основании данных эндомиокардиальной биопсии

(золотой стандарт диагностики миокардита) были поделены на 3 группы: а) острый миокардит, б) хронический миокардит, в) отсутствие воспалительного процесса в миокарде. Наиболее высокие концентрации hs-cTnT [262,9 пг/мл (61,4–884,2)] наблюдались у пациентов с острым миокардитом, и они превосходили значения hs-cTnT как у пациентов с хроническим миокардитом [20,4 пг/мл (15,6–20,4); $p < 0,0001$], так и у пациентов без воспаления миокарда [19,5 пг/мл (13,8–50,7); $p < 0,0001$]. Концентрация hs-cTnT ≥ 50 пг/мл обладала высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике острого миокардита. В то же время уровни копептина и NT-proBNP достоверно не различались между данными группами, и, соответственно, оказались неэффективны в диагностике миокардита [46].

Тем не менее существуют сведения, согласно которым эндомикардиальная биопсия имеет недостатки в выявлении вирусного миокардита, поскольку не отражает присутствия генома вирусов в кардиомиоцитах и, соответственно, «не увидит» воспаления при слабом течении хронического вирусного миокардита. Патогенетическое значение вирусного персистирования в миокарде до конца не изучено. С. Ukena et al. [46] при помощи полимеразной цепной реакции исследовали вирусный геном (энтеровирусы (Коксаки), парвовирус В19, аденовирус, герпес-вирусы (Эпштейна – Барр)) у пациентов с подозрением на миокардит. Примечательно, что уровни hs-cTnT оказались достоверно выше ($p = 0,042$) у пациентов с обнаруженным вирусным геномом [37,4 пг/мл (21,9–163,6)], по сравнению с теми пациентами, у которых вирусные нуклеиновые частицы отсутствовали [20 пг/мл (14–44,4)] [46]. Это свидетельствует о повреждающем действии вирусов на кардиомиоциты, которое не может быть обнаружено эндомикардиальной биопсией, особенно при слабой активности процесса. Тем самым использование hs-cTnT при миокардитах имеет значимое преимущество перед эндомикардиальной биопсией и умеренно чувствительными методами детекции сердечных тропонинов в выявлении вирусных миокардитов.

Из-за высокой летальности новорожденных младенцев и детей от миокардита, составляющей в среднем 75 и 25 % соответственно, своевременная диагностика и адекватная степени тяжести терапия имеют наиважнейшее значение [10]. Из-за того, что клиническая картина детского миокардита во многих случаях может протекать под маской других заболеваний, чаще всего гриппа, или вовсе быть бессимптомной, многие исследователи

приоритетной задачей ставят поиск биомаркеров для ранней диагностики и определения неблагоприятного прогноза.

Недавно проведенный крупный ретроспективный анализ медицинских карт за 12-летний период в педиатрической больнице выявил, что летальные случаи гораздо чаще встречались у детей с повышенными уровнями сердечного тропонина I, креатинкиназы-MB изоформы; при этом повышенные концентрации данных биомаркеров были связаны с аритмией, гипотензией, ацидозом и сниженной фракцией выброса левого желудочка, желудочно-кишечными симптомами. Подавляющее большинство пациентов погибло в первые 72 ч. В многомерном анализе очень высокие уровни cTnI (>45 нг/мл) и снижение фракции выброса левого желудочка ($<42\%$) были связаны с высоким риском смерти, особенно в первые 24 ч. По мнению авторов, лицам с высокими концентрациями cTnI оправданно назначение более интенсивной терапии [9].

В некоторых случаях при миокардитах не происходит повышение концентрации кардиальных тропонинов. Отсюда возникает вопрос: почему тропонины, имеющие высокую чувствительность при ОИМ (порядка 90–100 %), показывают гораздо более низкую эффективность для диагностики воспалительного повреждения кардиомиоцитов? На этот счет существует несколько предположений. Одно предположение заключается в разных аналитических характеристиках тропониновых иммунобелков. В сыворотке крови кардиальных тропонинов при использовании разных иммуноанализов будет сильно отличаться. Это связано с тем, что иммуноанализы разных производителей имеют антитела к разным эпитопам (антигенам) молекулы тропонинов, а сами молекулы кардиальных тропонинов находятся в крови в виде гетерогенной фракции: свободные молекулы, фрагменты тропонинов, бинарные и тройные комплексы, а также их окисленные и фосфорилированные производные. Есть предположение, что в ложноотрицательном снижении сывороточных уровней тропонинов играют роль аутоантитела к сердечным тропонинам. Так, А. Matsumori et al. [25] выявили значительное повышение титра аутоантител к тропонину I у пациентов с миокардитами. Предположительно, аутоантитела к тропонину связывают эпитопы циркулирующих молекул тропонинов, что приводит к снижению их доступности для диагностических антител иммуноанализа. Иными словами, аутоантитела к тропонину маскируют молекулы тропонинов, в результате чего

их «не могут увидеть» диагностические анти-тела [25].

Несмотря на то что клетки эндокарда и перикарда не содержат в своем составе сердечных тропонинов, эндокардиты и перикардиты нередко сопровождаются повышенными уровнями тропонинов. Весьма вероятно, это обусловлено вовлечением ткани миокарда в воспалительный процесс ввиду тесного расположения кардиальных оболочек. P. Tsenovoy et al. [45] зафиксировали повышение уровня тропонина выше нормальных величин ($>0,4$ нг/мл) у 35 из 62 человек (57 %). Примечательно, что среди тропонин-положительных пациентов внутрибольничная смертность или операции по замене клапана происходили чаще (51 против 15 %, $p < 0,005$) [45]. В проспективном исследовании выявлено, что повышенные уровни кардиальных тропонинов у пациентов с миокардитами связаны с плохим прогнозом (сочетанием неблагоприятных событий): летальным исходом, абсцессом миокарда и поражением центральной нервной системы ($p < 0,001$) [32].

В крупном исследовании, включившем 118 пациентов с вирусным или идиопатическим вирусным перикардитом, концентрации сTnI превысили пороговые значения ($>1,5$ нг/мл) у 38 человек (32,2 %). Положительный тропонин I достоверно ассоциировался с более молодым возрастом ($p < 0,001$), мужским полом ($p = 0,007$), подъемом сегмента ST ($p < 0,001$) и наличием выпота в полости перикарда ($p = 0,007$). В то же время, положительный сTnI не был связан с плохим прогнозом [18].

Кардиальные тропонины часто повышаются при системном воспалении (сепсисе). Механизмы повышения сердечных тропонинов при сепсисе многообразны. Одним из них считается ишемия миокарда, которая возникает вследствие нарушения баланса между потребностью кардиомиоцитов в кислороде и его доставкой. Нарушение между спросом и потребностью миокарда в кислороде обусловлено многообразными патофизиологическими путями: наиболее значимыми из них являются лихорадка, гипотония, дыхательная недостаточность (респираторная гипоксия), нарушения кислотно-основного и водно-электролитного балансов и нарушения микроциркуляции, что ведет к снижению гемоперфузии всех органов, в том числе и миокарда. Так, на фоне лихорадки и гипотонии возрастает тахикардия, в условиях которой кардиомиоциты быстрее расходуют кислород, однако его доставка по венечным артериям снижается. Кислотно-основные нарушения, в свою очередь, сопровождаются

нарушением работы белков-ферментов, обеспечивающих энергетические процессы миокарда (цикл Кребса, окисление жирных кислот и др.). Постепенно вынужденный (из-за недостатка кислорода) переход миокарда на анаэробный гликолиз приводит к дополнительному производству лактата, прогрессированию ацидоза, всеобщей гипоксии и нарушению метаболических процессов, замыкая тем самым порочный патогенетический круг. В подобных условиях происходит обратимое или необратимое повреждение (гибель) клеток миокарда, что и приводит к высвобождению тропонинов [8, 40].

Тропонины являются ценными прогностическими маркерами при сепсисе. Так, крупный метаанализ F. Bessiere et al. [8], объединивший в себе 13 оригинальных работ по 1227 пациентам с сепсисом выявил, что повышенный уровень тропонина достоверно связан с повышенным риском смерти (отношение шансов 1,91; доверительный интервал (ДИ) 1,62–2,24). Распространенность повышенных концентраций сердечных тропонинов у пациентов с сепсисом составила 61 % (95 % ДИ 58–64 %).

Некоторые исследователи считают, что главную роль в повреждении кардиомиоцитов при сепсисе играют медиаторы воспаления: фактор некроза опухоли (ФНО- α), интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-6), бактериальные экзо- и эндотоксины и др., которые обладают прямым цитотоксическим действием. Это доказывается экспериментальным исследованием: введение сыворотки, полученной от септических пациентов (с высокими концентрациями медиаторов воспаления) снижает амплитуду и скорость сокращения сердечных миоцитов, а это, очевидно, свидетельствует об их повреждении [20]. Дополнительными механизмами повышения сердечных тропонинов у пациентов с сепсисом могут быть микротромбозы сосудов миокарда и усиление процессов апоптоза кардиомиоцитов. Кроме того, следует учитывать, что тяжелый сепсис и септический шок зачастую сопровождаются полиорганными нарушениями, в том числе почечной недостаточностью, при которой элиминация тропонинов из крови снижается [49]. Учитывая вышесказанное, очевидно, что механизмы повышения сердечных тропонинов при сепсисе могут быть многообразными, весьма вероятно их комплексное участие с преобладанием одного из них в конкретной ситуации.

В нескольких исследованиях проводилось измерение высокочувствительных тропонинов у пациентов с сепсисом [36, 49]. H. Rosjo et al. [36] исследовали концентрацию сTnT

и hs-cTnT у 207 пациентов с сепсисом. Из них у 166 пациентов (80 %) концентрация hs-cTnT была выше 99 перцентиля, в то время как уровни умеренно чувствительного тропонина (сTnT) оказались повышенными только у 86 человек (42 %). Наблюдалась корреляция уровней hs-cTnT с тяжестью заболевания (по шкале SAPS II, $r = 0,27$, $p < 0,001$), полиорганной дисфункцией (по шкале SOFA, $r = 0,30$, $p < 0,001$), концентрацией креатинина ($r = 0,32$, $p < 0,001$). Медианный уровень hs-cTnT был выше в группе умерших пациентов, чем в группе выживших [0,054 (0,022–0,227) против 0,035 (0,015–0,111) мкг/л, $p = 0,047$], в то же время умеренно чувствительный тропонин Т достоверно не отличался в данных группах ($p = 0,14$). Концентрации hs-cTnT у пациентов с септическим шоком оказались достоверно выше, чем у пациентов без шока [0,044 (0,024–0,171) против 0,033 (0,012–0,103) мкг/л; $p = 0,03$], тогда как уровни сTnT у пациентов с шоком и без шока не отличались [36]. Исходя из вышеперечисленного, можно заключить, что hs-cTnT гораздо лучше подходит для оценки степени тяжести и выживаемости пациентов с сепсисом, чем сTnT. Но стоит учитывать, что из-за столь частого повышения hs-cTnT могут возникнуть дополнительные трудности дифференциальной диагностики.

Тропонины при почечной недостаточности

Важно понимать, что концентрация сердечных тропонинов в крови зависит не только от механизмов высвобождения тропонинов из кардиомиоцитов, но и от механизмов их элиминации из кровотока. Наиболее известными способами удаления многих белков, в частности — тропонинов, являются: расщепление специфическими протеазами внутри клеток ретикулоэндотелиальной системы [31], внеклеточное расщепление протеазами (в частности, ферментом тромбином) [19] и почечная фильтрация [12, 41].

Самым обсуждаемым и, пожалуй, ключевым механизмом элиминации сердечных тропонинов считается гломерулярная фильтрация. Некоторые исследователи отрицали данный механизм удаления тропонинов ввиду того, что не удавалось определить тропонины в моче. По их мнению, молекулы тропонинов не могут проходить через фильтрационный барьер из-за своих размеров [33]. Косвенным подтверждением участия почек в элиминации тропонинов из крови были сообщения клиницистов о повышенных уровнях тропонинов у пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) без ИБС. Наиболее крупное

исследование, подтверждающее данный довод, представили R.F. Dubin et al. [12], которые изучили 2464 участников многонациональной когорты ХПН (исследование CRIC). При этом hs-cTnT был повышен у 81 % пациентов с ХПН, но без явных признаков сердечно-сосудистых заболеваний. У больных более выраженной ХПН концентрации hs-cTnT были выше: пациенты со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин в среднем имели в три раза более высокие значения hs-cTnT по сравнению с пациентами, СКФ которых составляло > 60 мл/мин [12].

Еще одним подтверждением зависимости сыровоточных уровней тропонина от СКФ служат исследования J. Wilhelm et al. [36] и H. Rosjo et al. [49], в которых сыровоточные уровни тропонина и креатинина коррелировали: $r = 0,554$; $p < 0,001$ и $r = 0,32$, $p < 0,001$ соответственно. Эти данные доказывают взаимосвязь повышенных уровней сердечных тропонинов с нарушенной ренальной элиминацией (снижением СКФ).

Прямым доказательством участия почек в процессах элиминации тропонина I служит недавняя работа хорватских исследователей под руководством Р. Pervan. Исследователи обнаружили hs-cTnI высокочувствительной тест-системой (Abbott Architect i1000SR) у всех обследуемых пациентов: при этом в утренней порции мочи нормотензивных пациентов концентрации hs-cTnI составили 14,95 пг/мл, тогда как у пациентов с повышенным артериальным давлением мочевые уровни hs-cTnI были достоверно выше и составили 26,59 пг/мл, $p < 0,05$. Авторы считают, что определение уровня hs-cTnI в моче может использоваться в диагностике и мониторинге гипертонической болезни [31]. Тем не менее подтвердить взаимосвязь между падением СКФ и повышенными концентрациями кардиальных тропонинов, так же как и обнаружить тропонин в моче, удалось не всем исследователям. Весьма вероятно, что это обусловлено аналитическими способностями используемых иммунотестов: высоко- и ультрачувствительные анализы обладают гораздо сильной детектирующей способностью и могут обнаруживать более низкие концентрации тропонинов. Другими факторами, способными повлиять на концентрацию, могут быть особенности преаналитического этапа.

Существует также еще две гипотезы, которые пытаются объяснить повышение сердечных тропонинов при ХПН: 1) «скелетная гипотеза» [15, 33]; 2) прямое повреждающее воздействие на кардиомиоциты токсинов, аккумулируемых при ХПН [6].

В основе «скелетной гипотезы» лежат сообщения ученых об экспрессии кардиальных изоформ тропонинов в скелетных мышцах. При ХПН происходит альтерация скелетных мышц (уремическая скелетная миопатия), после чего следуют процессы репаративной регенерации, в течение которых, как полагают некоторые ученые, происходит экспрессия кардиальных изоформ тропонинов. V. Ricchiutti et al. [33] сообщили об обнаружении информационной РНК кардиального тропонина Т в биоптатах скелетных мышц у 50 % пациентов, находящихся на гемодиализе по причине ХПН. С. Haller et al. [15] не обнаружили кардиальных изоформ тропонина Т в биоптатах скелетных мышц брюшной стенки у пяти пациентов с терминальной ХПН. Таким образом, данные об экспрессии кардиальных изоформ в скелетных мышцах при уремической миопатии отличаются противоречивостью и нуждаются в дальнейшем уточнении.

При длительном течении ХПН происходят перегрузка и постепенно нарастающая компенсаторная гипертрофия миокарда, вследствие увеличения объема циркулирующей крови. При резкой гипертрофии происходит сдавление субэпикардиальных ветвей коронарных артерий, что приводит к нарушению гемоперфузии миокарда, и, как следствие, гибели кардиомиоцитов и высвобождению кардиоспецифических тропонинов. Это подтверждается несколькими патологоанатомическими исследованиями, обнаружившими очаги небольших некрозов (микроинфарктов) и кардиосклероза у пациентов, умерших от терминальной ХПН [6, 30]. Таким образом, основной механизм повышения сердечных тропонинов при ХПН окончательно не установлен. Самым вероятным механизмом является сниженная ренальная элиминация. Тем не менее нельзя полностью исключить участие других механизмов.

Выводы

Современные высокочувствительные анализы имеют важное преимущество перед умеренно чувствительными иммунотестами — более ранняя регистрация повышения тропонинов в крови при инфаркте миокарда ускоряет лечебно-диагностический процесс и улучшает прогноз пациентов. Наиболее весомым недостатком высокочувствительных анализов является сниженная специфичность.

Рассмотренные в данной части обзора некоронарогенные причины повышения кардиальных тропонинов — интенсивные физические нагрузки, воспалительно-токсические

повреждения миокарда (эндокардиты, миокардиты, сепсис), почечная недостаточность — часто сопровождаются повышением тропонинов, при этом частота встречаемости и степень повышения определяются чувствительностью тропониновых иммуноанализов: высокочувствительные методы регистрируют повышение уровня тропонинов выше диагностических порогов гораздо чаще по сравнению с умеренно чувствительными. В подобных условиях создаются дополнительные трудности в дифференциальной диагностике, а это, безусловно, должны учитывать врачи-клиницисты при интерпретации результатов. Механизмы повышения тропонинов при данных некоронарогенных нозологиях многообразны и недостаточно изучены.

Отметим также, что применение высокочувствительных методов определения тропонинов имеет большие перспективы в диагностике и прогнозировании скрытых форм ИБС при помощи нагрузочных проб, неинвазивной диагностике сердечно-сосудистых патологий (в ротовой жидкости и моче). Кроме того, высокочувствительные тропонины являются более ценными прогностическими маркерами при воспалительно-токсических поражениях миокарда, по сравнению с умеренно чувствительными тропонинами.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Бунин В.А., Козлов К.Л., Линькова Н.С., Пальцева Е.М. Повышение концентрации тропонина-1 в слюне пациентов с ишемической болезнью сердца коррелирует со стадией развития заболевания // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. — 2017. — Т. 6. — № S4. — С. 13–14. [Bunin VA, Kozlov KL, Linkova NS, Pal'tseva EM. An increase in troponin-I concentration in the saliva of patients with coronary heart disease correlates with the stage of disease development. *Kompleksnye problemy serdečno-sosudistykh zabolevanij*. 2017;6(S4):13-14. (In Russ.)]
2. Вельков В.В. Новые международные критерии инфаркта миокарда и высокочувствительные тропонины: новые возможности и новые проблемы // Клиническая лабораторная диагностика. — 2014. — Т. 59. — № 1. — С. 43–53. [Velkov VV. The new international criteria of cardiac infarction and highly sensitive troponins: new possibilities and new problems. *Klinicheskaja laboratornaia diagnostika*. 2014;59(1):43-53. (In Russ.)]
3. Вельков В.В. Революция в кардиологии: высокочувствительное измерение кардиальных тропонинов: «тропонин-отрицательных» больше нет // Клинико-

- лабораторный консилиум. – 2011. – № 4. – С. 24–43. [Velkov VV. The revolution in cardiology – high sensitive measurement of the cardiac troponins: no any “troponin negative”. *Kliniko-laboratornyy konsilium*. 2011;(40):24-43. (In Russ.)]
4. Вельков В.В. Третье всеобщее определение инфаркта миокарда: решающее значение высокочувствительных тропонинов // Медицинский алфавит. – 2013. – Т. 4. – № 22. – С. 60–73. [Velkov VV. Third universal definition of myocardial infarction: the crucial importance of high sensitive troponins. *Medical Alphabet*. 2013;4(22):60-73. (In Russ.)]
 5. Anand A, Shah AS, Beshiri A, et al. Global adoption of high-sensitivity cardiac Troponins and the universal definition of myocardial infarction. *Clin Chem*. 2019;65(3):484-489. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2018.298059>.
 6. Antman EM, Grudzien C, Mitchell RN, et al. Detection of unsuspected myocardial necrosis by rapid bedside assay for cardiac troponin T. *Am Heart J*. 1997;133(5):596-598. [https://doi.org/10.1016/s0002-8703\(97\)70156-x](https://doi.org/10.1016/s0002-8703(97)70156-x).
 7. Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science*. 2009;324(5923):98-102. <https://doi.org/10.1126/science.1164680>.
 8. Bessiere F, Khenifer S, Dubourg J, et al. Prognostic value of troponins in sepsis: a meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2013;39(7):1181-1189. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-2902-3>.
 9. Chang YJ, Hsiao HJ, Hsia SH, et al. Analysis of clinical parameters and echocardiography as predictors of fatal pediatric myocarditis. *PLoS One*. 2019;14(3):e0214087. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214087>.
 10. Dancea AB. Myocarditis in infants and children: A review for the paediatrician. *Paediatr Child Health*. 2001;6(8):543-545. <https://doi.org/10.1093/pch/6.8.543>.
 11. Dasgupta A, Chow L, Wells A. Effect of elevated concentration of alkaline phosphatase on cardiac troponin I assays. *J Clin Lab Anal*. 2001;15(4):175-177. <https://doi.org/10.1002/jcla.1023>.
 12. Dubin RF, Li Y, He J, et al. Predictors of high sensitivity cardiac troponin T in chronic kidney disease patients: A cross-sectional study in the chronic renal insufficiency cohort (CRIC). *BMC Nephrol*. 2013;14:229. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-14-229>.
 13. Eschenhagen T, Bolli R, Braun T, et al. Cardiomyocyte regeneration: a consensus statement. *Circulation*. 2017;136(7):680-686. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029343>.
 14. Feng J, Schaus BJ, Fallavollita JA, et al. Preload induces troponin I degradation independently of myocardial ischemia. *Circulation*. 2001;103(16):2035-2037. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.16.2035>.
 15. Haller C, Zehelein J, Remppis A, et al. Cardiac troponin T in patients with end stage renal disease: Absence of expression in truncal skeletal muscle. *Clinical Chemistry*. 1998;44(5):930-938.
 16. Hessel MH, Atsma DE, van der Valk E, et al. Release of cardiactroponin I from viable cardiomyocytes is mediated by integrin stimulation. *Eur J Physiol*. 2008;455(6):979-986. <https://doi.org/10.1007/s00424-007-0354-8>.
 17. Hickman PE, Potter JM, Aroney C, et al. Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis. *Clinica Chimica Acta*. 2010;411(5-6):318-323. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2009.12.009>.
 18. Imazio M, Demichelis B, Cecchi E, et al. Cardiac troponin I in acute pericarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(12):2144-2148. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.02.001>.
 19. Katrukha IA, Kogan AE, Vylegzhanina AV, et al. Thrombin-mediated degradation of human cardiac troponin T. *Clin Chem*. 2017;63(6):1094-1100. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.266635>.
 20. Kumar A, Kumar A, Paladugu B, et al. Transforming growth factor-beta 1 blocks in vitro cardiac myocyte depression induced by tumour necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and human septic shock serum. *Crit Care Med*. 2007;35(2):358-364. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000254341.87098.A4>.
 21. Lauer B, Niederau C, Kuhl U, et al. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(5):1354-1359. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(97\)00317-3](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00317-3).
 22. Lazzarino AI, Hamer M, Gaze D, et al. The association between cortisol response to mental stress and high sensitivity cardiac troponin T plasma concentration in healthy adults. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(18):1694-1701. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.070>.
 23. Lippi G, Cervellin G, Banfi G, et al. Cardiac troponins and physical exercise. It's time to make a point. *Biochem Med (Zagreb)*. 2011;21(1):55-62. <https://doi.org/10.11613/bm.2011.012>.
 24. Manjunath L, Yeluru A, Rodriguez F. 27-Year-Old man with a positive troponin: a case report. *Cardiol Ther*. 2018;7(2):197-204. <https://doi.org/10.1007/s40119-018-0120-3>.
 25. Matsumori A, Shimada T, Hattori H, et al. Autoantibodies against cardiac troponin I in patients presenting with myocarditis. *CVD Prevention and Control*. 2011;6(2):41-46. <https://doi.org/10.1016/j.cvdpc.2011.02.004>.
 26. McDonough JL, Arrell DK, Van Eyk JE. Troponin I degradation and covalent complex formation accompanies myocardial ischemia/reperfusion injury. *Circ Res*. 1999;84(1):9-20. <https://doi.org/10.1161/01.res.84.1.9>.
 27. Mingels A, Jacobs L, Michielsen E, et al. Reference population and marathon runner sera assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and I assays. *Clin Chem*. 2009;55(1):101-108. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.106427>.
 28. Nguyen J, Thachil R, Vyas N, et al. Falsely elevated troponin: rare occurrence or future problem. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2016;6(6):32952. <https://doi.org/10.3402/jchimp.v6.32952>.
 29. O'Hanlon R, Wilson M, Wage R, et al. Troponin release following endurance exercise: is inflammation the

- cause? A cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010;12(1):38. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-12-38>.
30. Ooi DS, Isolato PA, Veinot JP. Correlation of antemortem serum creatine kinase, creatinekinase-MB, troponin I, and troponin T with cardiac pathology. *Clin Chem*. 2000;46(3):338-344.
 31. Pervan P, Svagusa T, Prkacin I, et al. Urine high-sensitive troponin I measuring in patients with hypertension. *Signa Vitae*. 2017;13(3):62-64. <https://doi.org/10.22514/SV133.062017.13>.
 32. Purcell JB, Patel M, Khera A, et al. Relation of troponin elevation to outcome in patients with infective endocarditis. *Am J Cardiol*. 2006;101(10):1479-1481. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.01.031>.
 33. Ricchiutti V, Apple FS. RNA expression of cardiac troponin T isoforms in diseased human skeletal muscle. *Clin Chem*. 1999;45(12):2129-2135.
 34. Richardson AJ, Leckie T, Watkins ER, et al. Post marathon cardiac troponin T is associated with relative exercise intensity. *J Sci Med Sport*. 2018;21(9):880-884. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2018.02.005>.
 35. Rifai N, Douglas PS, O'Toole M, et al. Cardiac troponin T and I, echocardiographic [correction of electrocardiographic] wall motion analyses, and ejection fractions in athletes participating in the Hawaii Ironman Triathlon. *Am J Cardiol*. 1999;83(7):1085-1089. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(99\)00020-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(99)00020-x).
 36. Rosjo H, Varpula M, Hagve TA, et al. Circulating high-sensitive troponin T in severe sepsis and septic shock: distribution, associated factors, and relation to outcome. *Int Care Med*. 2011;37(1):77-85. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-2051-x>.
 37. Samaha E, Brown J, Brown F, et al. High-sensitive cardiac troponin T increases after stress echocardiography. *Clin Biochem*. 2019;63:18-23. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.11.013>.
 38. Scherr J, Braun S, Schuster T, et al. 72-h kinetics of high-sensitive troponin T and inflammatory markers after marathon. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(10):1819-1827. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31821b12eb>.
 39. Schwartz P, Piper HM, Spahr R, et al. Ultrastructure of cultured adult myocardial cells during anoxia and reoxygenation. *Am J Pathol*. 1984;115(3):349-361.
 40. Sharma AC. Sepsis-induced myocardial dysfunction. *Shock*. 2007; 28(3):265-269. <https://doi.org/10.1097/01.shk.0000235090.30550.fb>.
 41. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, et al. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr*. 2008;9(4): 415-437. <https://doi.org/10.1093/ejehocardi/jen175>.
 42. Soongswang J, Durongpisitkul K, Nana A, et al. Cardiac troponin T: a marker in the diagnosis of acute myocarditis in children. *Pediatr Cardiol*. 2005;26(1):45-49. <https://doi.org/10.1007/s00246-004-0677-6>.
 43. Soongswang J, Durongpisitkul K, Ratanarapee S, et al. Cardiac troponin T: a marker in the diagnosis of clinically suspected acute myocarditis and chronic dilated cardiomyopathy in children. *Pediatr Cardiol*. 2002;23(5): 531-535. <https://doi.org/10.1007/PL00021005>.
 44. Thygesen K, Alpert J, Jaffe A, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2019;40(3): 237-269. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>.
 45. Tsenovoy P, Aronow WS, Joseph J, et al. Patients with infective endocarditis and increased cardiac troponin I levels have a higher incidence of in-hospital mortality and valve replacement than those with normal cardiac troponin I levels. *Cardiology*. 2009;112(3):202-204. <https://doi.org/10.1159/000149573>.
 46. Ukena C, Kindermann M, Mahfoud F, et al. Diagnostic and prognostic validity of different biomarkers in patients with suspected myocarditis. *Clin Res Cardiol*. 2014;103(9):743-751. <https://doi.org/10.1007/s00392-014-0709-z>.
 47. Weil BR, Young RF, Shen X, et al. Brief myocardial ischemia produces cardiac troponin I release and focal myocyte apoptosis in the absence of pathological infarction in swine. *JACC Basic Transl Sci*. 2017;2(2):105-114. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2017.01.006>.
 48. Westermann D, Neumann JT, Sorensen NA, et al. High-sensitivity assays for troponin in patients with cardiac disease. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(8):472-483. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.48>.
 49. Wilhelm J, Hettwer S, Schuermann M, et al. Elevated troponin in septic patients in the emergency department: frequency, causes, and prognostic implications. *Clin Res Cardiol*. 2014;103(7):561-567. <https://doi.org/10.1007/s00392-014-0684-4>.

■ Информация об авторах

Алексей Михайлович Чаулин — аспирант кафедры гистологии и эмбриологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач клинической лабораторной диагностики клинко-диагностической лаборатории, ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», Самара. E-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com.

Юлия Владимировна Григорьева — кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии и эмбриологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: histology@bk.ru.

■ Information about the authors

Aleksey M. Chaulin — Postgraduate student of the Department of Histology and Embryology, Samara State Medical University; Pathologist at the Clinical and Diagnostic Laboratory, Samara Regional Cardiology Dispensary, Samara, Russia. E-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com.

Yulia V. Grigorieva — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Histology and Embryology, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: histology@bk.ru.

Иван Николаевич Милютин — ассистент кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач клинической лабораторной диагностики клинико-диагностической лаборатории, ГБУЗ СО «Самарская городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова», Самара. E-mail: guronsamara@yandex.ru.

Дмитрий Викторович Дупляков — доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; заместитель главного врача по медицинской части ОККД, ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», Самара. E-mail: duplyakov@yahoo.com.

Ivan N. Milutin — Assistant of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry with Laboratory Diagnostics, Samara State Medical University; Pathologist at the Clinical and Diagnostic Laboratory, N.I. Pirogov Samara City Clinical Hospital No. 1, Samara, Russia. E-mail: guronsamara@yandex.ru.

Dmitry V. Duplyakov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Samara State Medical University; Deputy Chief Physician for Treatment, Samara Regional Cardiology Dispensary, Samara, Russia. E-mail: duplyakov@yahoo.com.

НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ (14.01.11)

УДК 616-079.5

<https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.62-67>

МЕТОДЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

М.Б. Кидалов, Е.В. Савченко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск

Для цитирования: Кидалов М.Б., Савченко Е.В. Методы ранней диагностики болезни Паркинсона // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 1–2. – С. 62–67. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.62-67>

Поступила: 20.12.2019

Одобрена: 23.01.2020

Принята: 16.03.2020

В настоящее время диагностика болезни Паркинсона осуществляется преимущественно на основании клинической картины. Однако уже задолго до развития моторных нарушений в организме больного можно обнаружить ряд изменений, характерных для паркинсонизма. В обзоре литературы представлены методики тестирования, позволяющие выявить немоторные нарушения, которые могут рассматриваться как предикторы заболевания, а также освещен вопрос использования лабораторных исследований биомаркеров паркинсонизма для ранней диагностики. В качестве методики, наиболее приемлемой для практического применения, предложено использовать сочетание обонятельного теста с заполнением опросника о вегетативных нарушениях. Данные, полученные в ходе тестирования, рекомендуется трактовать как признак крайне высокой вероятности развития клинических проявлений болезни Паркинсона и, следовательно, как повод к началу профилактической терапии.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; ранняя диагностика; немоторные нарушения; биомаркеры.

METHODS FOR EARLY DIAGNOSIS OF PARKINSON'S DISEASE

M.B. Kidalov, E.V. Savchenko

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

For citation: Kidalov MB, Savchenko EV. Methods for early diagnosis of Parkinson's disease. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya*. 2020;(1-2):62-67. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.62-67>

Received: 20.12.2019

Revised: 23.01.2020

Accepted: 16.03.2020

Currently, the diagnosis of Parkinson's disease is carried out mainly on the ground of clinical picture. However, long before the development of motor disorders, a number of signs characteristic of parkinsonism can be detected. The review of the literature presents methods to detect non-motor disorders that can be considered as predictors of the disease and it also discusses the issue of the laboratory studies of specific biomarkers for early diagnosis. We suggested to use the combination of olfactory test and questionnaire about vegetative disorders as the most relevant solution for clinical practice. It is recommended to interpret the test data as a sign of extremely high probability of the development of clinical manifestations of Parkinson's disease, and, therefore, as a reason to start preventive therapy.

Keywords: Parkinson's disease; early diagnosis; non-motor disorders; biomarkers.

Болезнь Паркинсона (БП) — хроническое нейродегенеративное заболевание, которое встречается примерно у 2 % населения в возрасте старше 60 лет и у 4 % старше 80 лет [9]. Патоморфологические исследования мозга показывают, что болезнь Паркинсона развивается по стадиям и берет свое начало в каудальных отделах ствола и обонятельных луковицах. Лишь спустя несколько лет после начала заболевания происходит вовлечение

в патологический процесс нейронов черной субстанции, что ведет к появлению двигательных нарушений [8]. Патоморфология заболевания обуславливает наличие длительного латентного периода, когда пациента беспокоят скорее вегетативные нарушения, чем моторные [5]. Однако диагностика заболевания остается клинической, базируясь на характерных двигательных проявлениях. По данным международных обзоров, даже

в специализированных клиниках, занимающихся двигательными расстройствами и имеющих доступ к различным современным методам исследования, частота ошибок в диагностике БП колеблется от 10 до 20 % [3]. Поздняя диагностика приводит к тому, что лечение становится неэффективным, а двигательные расстройства неминусом прогрессируют, снижая качество жизни пациента [7]. На сегодняшний день особенно актуальной становится проблема распознавания болезни до того, как моторные симптомы начнут преобладать в клинической картине. В связи с этим среди ученых активно ведется поиск методов диагностики болезни Паркинсона в период немоторных проявлений.

Ядром клинической картины БП является триада двигательных симптомов — гипокинезия, ригидность мышц, тремор покоя. Эти признаки являются неоспоримым диагностическим критерием БП, однако в 95 % случаев их сопровождает еще один симптом — нарушение когнитивных функций. У пациентов с легкими когнитивными нарушениями (20–30 %) выявляются нейродинамические нарушения в виде замедленности, аспонтанности (брадифрения), снижения внимания и работоспособности, но они хорошо справляются с тестами, не предусматривающими учет времени выполнения. У пациентов с умеренными когнитивными нарушениями (18–40 %) наряду с нейродинамическими присутствуют регуляторные расстройства, отражающие дисфункцию лобных долей [1]. Соответственно, у них нарушается выполнение даже тех тестов, в которых не вводилось ограничение времени [8]. Выявить когнитивные расстройства и легкой степени, и умеренной помогает тест Montreal Cognitive Assessment (MoCA), в котором присутствуют задания обеих категорий: задания на скорость и без учета времени. Определение когнитивных способностей — важная часть диагностики паркинсонизма на ранней стадии, однако этот признак достаточно часто встречается при других патологиях нервной системы, поэтому при опросе пациента стоит учитывать ряд других жалоб: наличие запора, трудности в мочеиспускании и ряд других немоторных нарушений [29]. Для определения тяжести немоторных симптомов используется опросник Non-Motor Symptoms Questionnaire (NMS Quest) и шкала Non-Motor Symptoms Scale (NMSS) [13, 23]. Включение опросника NMS Quest в комплекс стандартного обследования не обременительно для врача, поскольку его заполняет сам пациент. Обладая данной информацией, врач может определить

немоторные симптомы, более всего беспокоящие пациента.

Еще в 1975 г. Ансари и Джонсон предложили связь между обонятельной дисфункцией и возникновением БП [12]. По данным, полученным в мультицентровом исследовании, проведенном в Австрии, Германии и Нидерландах, 96,7 % из 400 пациентов с БП имели выраженные нарушения обоняния [6]. Для определения обонятельной способности пациентам было предложено пройти стандартизированный тест Sniffin' Sticks с 12 идентификаторами. Впоследствии в 2016 г. японскими учеными было проведено исследование, основанное на сопоставлении данных ольфактометрических тестов и изображений магнитно-резонансной томографии. Было выявлено, что расстройства обоняния при БП связаны с атрофией структур лимбической системы — миндалевидных ядер и грушевидной коры [25]. Таким образом, обонятельная система считается источником патологии, а гипосмия наблюдается чаще, чем моторные симптомы при БП, и может предшествовать им на несколько лет [6, 11, 18, 22].

В исследовании, проведенном китайскими учеными в 2019 г., была рассмотрена корреляция между тяжестью гипосмии в продольный период БП и клиническими проявлениями вегетативных немоторных симптомов среди южно-китайской популяции больных БП [29]. Пациенты были распределены на две группы согласно результатам теста: в первую группу вошли пациенты с выраженным обонятельным дефицитом, во вторую — пациенты без гипосмии. Для оценки тяжести вегетативных проявлений был использован китайский вариант опросника SCOPA-AUT (Scales for Outcomes in Parkinson's Disease — Autonomic questionnaire). Результаты исследования демонстрируют, что пациенты с БП, имеющие нарушения обоняния, зафиксированные с помощью тестирования, имеют те или иные проявления других немоторных симптомов БП, в том числе расстройства пищеварения, мочевого выделения, кровообращения. Это исследование может положить начало дальнейшему изучению связи вегетативных симптомов БП на ранних стадиях и гипосмии как наиболее вероятного признака начала заболевания. Перспективность такого подхода подтверждается и гипотезой Браака, которая предполагает периферическое начало заболевания с выявлением ранних отложений альфа-синуклеина.

Фосфорилирование, расслаивание и аномальное накопление альфа-синуклеина играют значительную роль в патогенезе БП [17].

Известно, что на сегодняшний день есть возможность обнаружить альфа-синуклеин в биологических субстанциях: цереброспинальной жидкости и плазме. Это дало предпосылки для изучения внеклеточного альфа-синуклеина в качестве маркера БП, однако недостаток всех предыдущих исследований заключался в том, что до определенного момента лабораторно невозможно было определить, фосфорилирован белок или нет. Это имеет огромное значение для диагностики БП, потому что примерно 90 % альфа-синуклеина в тельцах Леви фосфорилировано в Ser-129, тогда как всего 4 % альфа-синуклеина в нормальном мозге имеет подобную структуру. Имея это в виду, был создан новый иммунологический тест по типу «сэндвич», в котором заячи поликлональные антитела распознавали N-конец молекулы альфа-синуклеина для захвата, затем в тест-систему поступали мышинные моноклональные антитела, направленные на эпитоп, распознающий фосфорилированные Ser-129 для обнаружения. Однако проблема заключается в том, что предположительно нормальные физиологические формы протеина имеют структуру тетрамера. Это означает, что одна молекула может быть помечена дважды. Если это действительно так, тогда система «двойных антител» может дать ложноположительный результат [26]. Таким образом, наличие фосфорилированного альфа-синуклеина в биологических субстанциях можно считать достаточно надежным диагностическим признаком БП, однако методика его обнаружения, существующая на данный момент, еще нуждается в доработке.

Еще одним перспективным маркером, который можно использовать для ранней диагностики, является содержание уратов, образующихся в печени и тонком кишечнике. Ураты играют мощную антиоксидантную роль, удаляя синглетный кислород, гидроксильные радикалы, гидроксильную перекись и пероксинитрит. Хотя биологические механизмы, приводящие к развитию БП, еще не были полностью открыты, ряд исследований показал, что они, вероятно, включают в себя повреждение, вызванные окислительным стрессом [20, 27]. Пониженное содержание уратов в крови пациентов, находящихся в группе риска после прохождения теста Sniffin' Sticks или заполнения опросника о вегетативных нарушениях, может служить поводом к разработке профилактических мер для данного пациента.

Однако множество попыток разработать систему ранней диагностики БП с помощью поиска биомаркеров в биологических жидкостях

заканчивались неудачей. Ошибкой этой методики было то, что поиск маркеров производился у пациентов на клинической стадии заболевания, без гарантии, что обнаруженные диагностические признаки будут характерны и для преклинической и продромальной стадии заболевания [31]. Была предложена методика, в которой маркерами заболевания стали аминокислоты, катехоламины и их метаболиты в плазме, а также экспрессия генов на лимфоцитах. Методика была воспроизведена в группе пациентов на ранней стадии БП, в контрольной группе, а также мышах, получавших нейротоксин 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин для воссоздания картины клинической и продромальной стадии БП. Исследование показало, что из 13 маркеров, обнаруженных у пациентов, 7 характерны и для мышей на клинической стадии, а 3 — для мышей и на клинической, и на продромальной стадии БП. Предположительно, обнаружение одинаковых маркеров у мышей на обеих стадиях указывает на общность патогенеза. Это означает, что как минимум три маркера, обнаруженных у животных и людей, — снижение концентрации L-3,4-дигидроксифенилаланина и дигидроксифенилуксусной кислоты и повышение экспрессии гена D3-рецепторов — являются специфическими для продромальной и преклинической стадий и подходят для ранней диагностики БП [16].

С конца XX в. в мире активно ведутся исследования генов, участвующих в развитии БП. МикроРНК, которые были впервые описаны в 1993 г., представляют собой группу одонитевых, некодирующих, малых молекул, которые могут регулировать экспрессию своих целевых генов путем деградации транспортной РНК или ингибирования трансляции [21]. Почти все гены, ответственные за развитие БП, регулируются ими, поэтому эти микроРНК считают важным звеном патогенеза заболевания. Экспрессия микроРНК обычно изменяется в зависимости от прогрессирования БП и конкретной стадии заболевания. Дисфункция этих микроРНК может привести к ряду проблем, включая гиперэкспрессию альфа-синуклеина, повышение регуляции патогенного белка LRRK2 и даже гибель дофаминергических нейронов [15, 28, 30]. Еще в 2011 г. Мартинс и соавт. [24] обнаружили, что 18 микроРНК были недостаточно экспрессированы у пациентов с БП, когда провели исследование экспрессии микроРНК, а также установили, что miR-26a, miR-30b и miR-30c потенциально коррелировали с восприимчивостью к БП. Позже, используя микрочипы для глобального анализа экспрессии микроРНК,

ученые нашли 4 оптимальных биомаркера-кандидата: miR-450b-3p, miR-505, miR-626 и miR-1826 [19]. Недавно было выявлено еще 50 новых типов микроРНК у пациентов с БП. Среди них был значительно повышен показатель miR-4639-5P. Важно отметить, что он не имеет ничего общего с полом, возрастом начала заболевания, тяжестью моторных симптомов БП и лечением L-дофамином, что делает эту микроРНК потенциальным биомаркером для доклинической диагностики БП [14].

В последнее время все большее значение придать взаимодействию микроорганизмов, населяющих кишечник, которые, возможно, запускают аутоиммунное воспаление, которое становится морфологическим субстратом периферической нейродегенерации. Развитие получили исследования количественного и качественного анализа микробиома желудочно-кишечного тракта, показавшие различия в составе микрофлоры здоровых людей и больных паркинсонизмом. Так, при БП выявлено значимое снижение популяции бактерий семейства *Prevotellaceae* при сравнении с контрольной группой. На уровне родов микроорганизмов установлено, что относительно преобладание «противовоспалительных», продуцирующих бутират бактерий *Blautia*, *Coproccoccus* и *Roseburia* более характерно для группы контроля, а «провоспалительных» протеобактерий рода *Ralstonia* — для пациентов с БП. Метагеномный анализ генов микроорганизмов, ответственных за метаболизм и биосинтез липосахаридов, также указывал на наличие у пациентов провоспалительного дисбиоза, способного индуцировать локальный синтез альфа-синуклеина и последующее развитие нейродегенеративного процесса [10]. Для определения биологического разнообразия кишечной микрофлоры обследуемых осуществлялся забор кала, и из образцов, прошедших этап контроля качества, выделяли тотальную метагеномную ДНК микробиоты, после чего с помощью прибора MiSeq устанавливали таксономическую принадлежность представителей микрофлоры. Исследование достоверно продемонстрировало связь между характерным составом микробиома больных паркинсонизмом и клиническими проявлениями заболевания, однако теория о том, что подобный состав микробиома можно обнаружить и на ранних стадиях БП, на сегодняшний день не имеет доказательной базы. Помимо этого, дороговизна и сложность типирования бактерий могут стать серьезным препятствием на пути к использованию этого метода диагностики в практике врача-невролога.

Ввиду экономических трудностей и временных ограничений в диагностике применение большинства из предложенных методов обнаружения паркинсонизма на немоторной стадии является невозможным в ближайшее время. Самым доступным методом диагностики стоит считать тесты, заполняемые самим пациентом во время приема. Для диагностики и определения прогрессирования немоторных нарушений существует большое количество шкал и методик, наиболее точные из которых предполагают совмещение обонятельного теста с заполнением опросника о вегетативных нарушениях. Данные, полученные в ходе тестирования, следует трактовать как признак крайне высокой вероятности развития клинических проявлений болезни Паркинсона, и, следовательно, повод к началу профилактической терапии. Однако тестирование является достаточно субъективным методом, поэтому вопрос создания новых, более объективных способов качественной оценки немоторных нарушений остается открытым [9].

Таким образом, все более перспективной становится разработка лабораторных тестов, за основу которых взяты достоверные и предполагаемые биохимические маркеры, выявляемые задолго до начала клинических проявлений. Биомаркеры, лежащие в основе патогенеза нейродегенерации, предполагается обнаруживать в цереброспинальной жидкости, плазме и кале. Организация сбора биологического материала и дальнейшего лабораторного исследования также может стать серьезным препятствием на пути использования данных методов диагностики паркинсонизма в практике невролога. Неоднозначным остается вопрос и о тактике врача в случае обнаружения болезни, так как методов профилактики, способных гарантированно избавить пациента от дальнейшего развития моторных проявлений, на данный момент не существует. Можно сделать вывод, что дальнейшие исследования ученых должны быть направлены в том числе и на разработку превентивной терапии, способной максимально снизить риск развития моторных нарушений в группах, отобранных с помощью предлагаемых тестов и оптимизированных вариантов биохимических исследований.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Акпаров С.Г., Назарова М.И., Сунгатулина С.Р., и др. Немоторные проявления болезни Паркинсона как ранние признаки заболевания // Вестник

- Казахского национального медицинского университета. – 2012. – № 2. – С. 5–7. [Akparov SG, Nazarova MI, Sungatulina SR, et al. Nemotornye proyavleniya Bolezni Parkinsona kak rannie priznaki zabolevaniya. *Vestnik Kazakhskogo natsional'nogo meditsinskogo universiteta*. 2012;(2):5-7. (In Russ.)]
2. Алексеева Н.С., Иллариошкин С.Н., Пономарева Т.А., и др. Нарушения обоняния при болезни Паркинсона // Неврологический журнал. – 2012. – Т. 17. – № 1. – С. 10–14. [Alekseeva NS, Illarioshkin SN, Ponomareva TA, et al. The olfactory disturbance in Parkinson's disease. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2012;17(2):5-7. (In Russ.)]
3. Ахметжанов В.К., Шашкин Ч.С., Джамантаева Б.Д. Болезнь Паркинсона. Патофизиология экстрапирамидной системы. Современные представления о причинах возникновения и патогенезе паркинсонизма // Нейрохирургия и неврология Казахстана. – 2016. – № 2. – С. 44–51. [Akhmetzhanov VK, Shashkin ChS, Dzhamantaeva BD. Parkinson's disease: Pathophysiology of extrapyramidal system. Modern concepts of the causes and pathogenesis of Parkinson's disease. *Neyrokhirurgiya i neurologiya Kazakhstana*. 2016;(2):44-51. (In Russ.)]
4. Бойко А.В., Пономарев В.В., Мазуренко Е.В., Михневич И.И. Иммунные механизмы депрессивных нарушений при болезни Паркинсона // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2018. – Т. 16. – № 2. – С. 159–164. [Boiko AV, Ponomarev VV, Mazurenko EV, Mikhnevich II. Influence of neuroinflammation on depressive symptoms in Parkinson's disease. *Zhurnal Grodnenskogo Gosudratsvennogo meditsinskogo universiteta*. 2018;16(2):159-164. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2018-16-2-159-164>.
5. Ермолаева А.В., Баранова Г.А. Экстрапирамидная система, координация движений и их расстройства: учебное пособие. – Пенза: Пензенский государственный медицинский университет, 2015. – 70 с. [Ermolaeva AV, Baranova GA. Ekstrapiramidnaya sistema, koordinatsiya dvizheniy i ikh rasstroystva: uchebnoe posobie. Penza: Penzenskiy gosudarstvennyy medicinskiy universitet; 2015. 70 p. (In Russ.)]
6. Жукова И.А., Жукова Н.Г., Ижболдина О.П., и др. Анализ методов оценки обоняния у пациентов с болезнью Паркинсона // Журнал неврологии и психиатрии. – 2015. – Т. 115. – № 6-2. – С. 44–49. [Zhukova IA, Zhukova NG, Izboldina OP, et al. Methods foreval uatingofol factory function in patients with Parkinson's disease. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii*. 2015;115(6-2):44-49. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro20151156244-49>.
7. Катунина Е.А., Титова Н.В., Авакян Г.Н. Методы диагностики болезни Паркинсона на ранних стадиях // Журнал неврологии и психиатрии. – 2010. – Т. 110. – № 12. – С. 112–118. [Katunina EA, Titova NV, Avakian GN. Methods of diagnosis early stage of Parkinson's disease. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii*. 2010;110(12):112-118. (In Russ.)]
8. Левин О.С., Артемьев Д.В., Бриль Е.В., Кулуа Т.К. Болезнь Паркинсона: современные подходы к диагностике и лечению // Практическая медицина. – 2017. – Т. 1. – № 1. – С. 45–51. [Levin OS, Artemyev DV, Bril EV, Kulua TK. Parkinson's disease: modern approaches to diagnosis and treatmen. *Prakticheskaya meditsina*. 2017;1(1):45-51. (In Russ.)]
9. Повереннова И.Е., Калинин В.А., Шpileва С.А. Диагностика немоторных нарушений при болезни Паркинсона // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – № 3. – С. 93–97. [Poverennova IE, Kalinin VA, Shpileva SA. Diagnostics of non-motor disturbance in Parkinson's disease. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2018;(3):93-97. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20333/2500136-2018-3-93-97>.
10. Тяхт А.В., Алифiroва В.М., Жукова Н.Г., и др. Связана ли микрофлора кишечника с болезнью Паркинсона? // Бюллетень Сибирской медицины. – 2016. – Т. 15. – № 5. – С. 134–146. [Tyakht AV, Alifirova VM, Zhukova NG, et al. Is gut microbiota associated with Parkinson's disease? *Byulleten' Sibirskoy meditsiny*. 2016;15(5):134-146. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2016-5-134-146>.
11. Alexander K, Nigmatullina R, Zalyalova Z, et al. Upgraded methodology for the development of early diagnosis of parkinson's disease based on searching blood markers in patients and experimental models. *Mol Neurobiol*. 2019;56(5):3437-3450. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1315-2>.
12. Ansari K, Johnsonet A. Olfactory function in patients with Parkinson's disease. *J Chronic Dis*. 1975;28(9): 493-497. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(75\)90058-2](https://doi.org/10.1016/0021-9681(75)90058-2).
13. Chaudhuri K, Martinez-Martin P, Schapira AH, et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *Mov Disord*. 2006;21(7):916-923. <https://doi.org/10.1002/mds.20844>.
14. Chen Y, Gao C, Sun Q, et al. MicroRNA-4639 is a regulator of DJ-1 expression and a potential early diagnostic marker for Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci*. 2017;9:232. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00232>.
15. Chmielarz P, Konovalova J, Najam SS, et al. Dicer and microRNAs protect adult dopamine neurons. *Cell Death Dis*. 2017;8(5):e2813. <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.214>.
16. Jiang F, Wu Q, Sun S, et al. Identification of potential diagnostic biomarkers for Parkinson's disease. *FEBS Open Bio*. 2019;9(8):1460-1468. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.12687>.
17. Goedert M, Spillantini MG, Del Tredici K, et al. 100 years of Lewy pathology. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(1):13-24. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.242>.
18. Goldman J, Postuma R. Premotor and nonmotor features of Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*. 2014;27(4):434-441. <https://doi.org/10.1097/WCO.000000000000112>.

19. Hosaka T, Yamashita T, Tamaoka A, Kwak S. Extracellular RNAs as biomarkers of sporadic amyotrophic lateral sclerosis and other neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci.* 2019;20(13):3148. <https://doi.org/10.3390/ijms20133148>.
20. Hwang R. Role of oxidative stress in Parkinson's disease. *Exp Neurol.* 2013;22(1):11-17. <https://doi.org/10.5607/en.2013.22.1.11>.
21. Khodadadian A, Hemmati-Dinarvand M, Kalantary-Charvadeh A, et al. Candidate biomarkers for Parkinson's disease. *Biomed Pharmacother.* 2018;104:699-704. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.05.026>.
22. Khoo T, Yarnall AJ, Duncan GW, et al. The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease. *Neurology.* 2013;80(3):276-281. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827deb74>.
23. Martinez-Martin P, Chaudhuri KR, Rojo-Abuin JM, et al. Assessing the non-motor symptoms of Parkinson's disease: MDS-UPDRS and NMS Scale. *Eur J Neurol.* 2015;22(1):37-43. <https://doi.org/10.1111/ene.12165>.
24. Martins M, Rosa A, Guedes L. Convergence of miRNA expression profiling, alpha-synuclein interacton and GWAS in Parkinson's disease. *PLoS One.* 2011;6(10):203-206. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025443>.
25. Maeda T, Shimo Y, Chiu SW, et al. Clinical manifestations of nonmotor symptoms in 1021 Japanese Parkinson's disease patients from 35 medical centers. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017;38:54-60. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.02.024>.
26. Foulds P, Mann DM, Allsop D. Phosphorylated alpha-synuclein as a potential biomarker for Parkinson's disease and related disorders. *Expert Rev Mol Diagn.* 2012;12(2):115-117.
27. Perfeito R, Cunha-Oliveira T, Rego A. Revisiting oxidative stress and mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of Parkinson disease—resemblance to the effect of amphetamine drugs of abuse. *Free Radic Biol Med.* 2012;53(9):1791-1806. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.08.569>.
28. Rattu M, del Giudice MG, Sanna S, et al. Role of LRRK2 in the regulation of dopamine receptor trafficking. *PLoS One.* 2017;12(6):e0179082. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179082>.
29. Wang XY, Han YY, Li G, Zhang B. Association between autonomic dysfunction and olfactory dysfunction in Parkinson's disease in southern. *BMC Neurology.* 2019;19(1):17. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1243-4>.
30. Zhang Z, Cheng Y. MiR-16-1 promotes the aberrant alpha-synuclein accumulation in Parkinson disease via targeting heat shock protein. *Scientific World J.* 2014;2014:938348. <https://doi.org/10.1155/2014/938348>.

■ Информация об авторах

Максим Борисович Кидалов — доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск.
E-mail: mbkidalov@mail.ru.

Елена Владиславовна Савченко — студентка 4-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск.
E-mail: lena.savchenko.99@gmail.com.

■ Information about the authors

Maksim B. Kidalov — Associate Professor, Department of Neurology and Neurosurgery, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: mbkidalov@mail.ru.

Elena V. Savchenko — 4th year student of the medical faculty, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: lena.savchenko.99@gmail.com.

ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА СИНДРОМА ВЕСТА

Т.М. Прыгунова¹, Е.А. Антипенко², К.Ю. Мухин³¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области

«Нижегородская областная детская клиническая больница», Нижний Новгород;

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород;

³ Общество с ограниченной ответственностью «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии имени Святителя Луки», МоскваДля цитирования: Прыгунова Т.М., Антипенко Е.А., Мухин К.Ю. Предикторы неблагоприятного исхода синдрома Веста // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 1–2. – С. 68–74. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.68-74>

Поступила: 16.01.2020

Одобрена: 21.02.2020

Принята: 16.03.2020

■ **Актуальность.** Синдром Веста — младенческая эпилептическая энцефалопатия, характеризующаяся триадой симптомов: инфантильные спазмы, изменения на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) в виде гипсаритмии и задержка психомоторного развития. Определение предикторов исхода заболевания даст возможность быстро подобрать оптимальную терапию, определить сроки динамического наблюдения и улучшить результаты лечения. **Цель работы** — выявить предикторы исхода синдрома Веста. **Материалы и методы.** В исследование вошли 132 пациента, которые проходили лечение с 2000 по 2018 г. Возраст детей на момент начала наблюдения составлял 5 мес. – 17 лет 11 мес. Возраст дебюта спазмов варьировал от 1-х суток жизни до 3 лет 2 мес. По этиологическому критерию пациентов разделили на три группы: 1-я группа — пациенты со структурной формой (60 пациентов; 45,5 %), 2-я группа — пациенты с генетической формой (39 детей; 29,5 %), 3-я группа — пациенты с невыясненной этиологией заболевания (33 ребенка; 25,0 %). При оценке терапии внимание уделяли эффективности препаратов первых трех линий, проводимой гормональной терапии, а также дальнейшему подбору антиэпилептических препаратов. **Результаты.** Эпилептические спазмы купированы у 76 (57,6 %), все приступы — у 48 (36,4 %) детей. У пациентов 3-й группы отмечена большая частота купирования спазмов (87,9 % против 48,7 и 46,7 % соответственно) и полной ремиссии (72,7 против 26,7 и 27,6 % соответственно), чем в 1-й и 2-й группах. Позитивное прогностическое значение для купирования спазмов имели: нормальное нервно-психическое развитие до дебюта спазмов, отсутствие эпилептической активности или наличие региональной эпилептической активности на ЭЭГ в динамике, наличие диффузных изменений на МРТ. Негативное прогностическое значение имели: неонатальные судороги, наличие эпилептической активности на ЭЭГ и очагового дефицита до спазмов, наличие других приступов, кроме спазмов, патология зрения и слуха, необходимость применения ≥2 препаратов. У пациентов, достигших ремиссии, отмечена лучшая компенсация моторного и психоречевого развития. **Выводы.** Предикторами неблагоприятного исхода синдрома Веста можно считать: структурную и генетическую форму заболевания, неонатальные судороги, наличие эпилептиформной активности (ЭА) на ЭЭГ, нарушение нервно-психического развития и наличие очаговой патологии до спазмов, наличие других приступов кроме спазмов, сохранение ЭА в динамике, неэффективность терапии первой линии.

■ **Ключевые слова:** синдром Веста; спазмы; ремиссия; эпилептиформная активность; предикторы исхода.

NEGATIVE OUTCOME PREDICTORS OF WEST SYNDROME

Т.М. Prygunova¹, Е.А. Antipenko², К.Yu. Mukhin³¹ Nizhny Novgorod State Children's Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia;² Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;³ St. Luka's Institute of Child and Adult Neurology and Epilepsy, Moscow, RussiaFor citation: Prygunova TM, Antipenko EA, Mukhin KYu. Negative outcome predictors of West syndrome. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhya*. 2020;(1-2):68-74. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.68-74>

Received: 16.01.2020

Revised: 21.02.2020

Accepted: 16.03.2020

■ West syndrome is infantile epileptic encephalopathy characterized by the triad of symptoms: infantile spasms, changes in the electroencephalogram (EEG) in the form of hypsarrhythmia and psychomotor retardation. Revealing of the predictors of clinical outcome can contribute to the selection of the optimal therapy and determine the terms

of dynamic monitoring and improve treatment outcome. **Aim:** to identify predictors of West syndrome outcome. **Materials and methods.** The study included 132 patients who underwent treatment from 2000 to 2018. At the onset of the observation the age of children was from 5 months to 17 years 11 months. The age of the onset of spasms ranged from 1 day to 3 years 2 months. Depending on the etiological factor patients were divided into 3 groups: group 1 — patients with a structural form (60 patients; 45.5%), group 2 — patients with a genetic form (39 children; 29.5%), group 3 — patients with the disease of unknown etiology (33 children; 25.0%). Evaluating the treatment, special attention was paid to the effectiveness of the first three lines of AEDs and hormones, as well as the further selection of AEDs. **Results.** Epileptic spasms were controlled in 76 children (57.6%), all seizures were controlled in 48 (36.4%) children. Patients of the 3rd group demonstrated a higher frequency of spasms arresting (87.9% in comparison to 48.7 and 46.7%) and complete remission (72.7% in comparison to 26.7 and 27.6% respectively). Normal neuropsychic development before the onset of spasms, the absence of epi-activity or the presence of regional epi-activity on the EEG in dynamics, the presence of diffuse changes in MRI had positive prognostic value for spasms control. Neonatal seizures, the presence of epi-activity on the EEG and focal deficiency before spasms, the presence of other seizures, pathology of vision and hearing, and necessity to use ≥ 2 drugs had negative prognostic value. The best compensation of motor and psychoverbal development was noted in patients who had remission. **Conclusions.** Predictors of negative outcome of West syndrome include structural and genetic forms of the disease, neonatal seizures, epi-activity on EEG, impaired neuropsychic development and the focal pathology before spasms, the presence of other seizures, the persistence of epi-activity in dynamics and the absence of the first-line therapy effect.

■ **Keywords:** West syndrome; spasms; remission; epileptiform activity; outcome predictors.

Актуальность

Синдром Веста является одной из катастрофических эпилепсий детского возраста вследствие сложности контроля приступов и задержки умственного развития [14]. Впервые данное заболевание было описано английским педиатром W.J. West в 1841 г. в журнале Lancet на примере болезни собственного сына [2, 3]. Синдром Веста — младенческая эпилептическая энцефалопатия, характеризующаяся триадой симптомов: инфантильные спазмы, изменения на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) в виде гипсаритмии и задержка психомоторного развития. Однако диагноз может быть установлен и при наличии двух признаков из трех [2, 3, 10]. Инфантильные спазмы — быстрые сокращения мышц продолжительностью 1–2 с, занимающие по своей скорости промежуточное положение между миоклоническими и тоническими приступами [1, 3]. Эпилептический спазм — более широкий термин, не тождественный синдрому Веста. Спазмы могут быть вне синдрома Веста в любом возрасте [1]. Согласно литературным данным, ряд зарубежных исследователей (Riikonen R., Yilmaz S., Nikolic D., Hamano S., Karvelas G., Mohamed B.P. et al.) старались выявить прогностически значимые факторы. Однако при анализе этих работ нами отмечены малая выборка пациентов, их неоднородность и преимущественно небольшой срок наблюдения. Кроме того, в данных работах имеются значительные различия в перечне наиболее важных прогностических признаков [4, 5, 7–9, 11–13, 15]. Таким образом, определение предикторов даст возможность прогнозировать исход синдрома Веста уже при первом

клиническом осмотре пациента, определить выбор оптимальной терапии, сроки динамического наблюдения и улучшить результаты лечения.

Цель работы — определить прогностически значимые факторы исхода синдрома Веста, в том числе оценить зависимость исхода от этиологии заболевания, исследовать влияние эпилептических спазмов и других видов приступов на психомоторное развитие ребенка и развитие аутистиподобного синдрома.

Материалы и методы

В исследование вошли 132 пациента, которые проходили стационарное лечение и наблюдались амбулаторно в условиях Нижегородской областной детской клинической больницы, Детской городской клинической больницы № 1 Нижнего Новгорода и Института детской и взрослой неврологии и эпилепсии имени святителя Луки Москвы с 2000 по 2018 г. Ранний анамнез у ряда пациентов оценивали по данным медицинской документации при анализе историй болезни и амбулаторных медицинских карт. У всех пациентов когда-либо регистрировали эпилептические спазмы. Среди вошедших в исследование детей 74 — мужского пола, 58 — женского. Таким образом, распределение детей по полу составило 1,28 : 1. Возраст детей на момент начала наблюдения составлял 5 мес. — 17 лет 11 мес. (средний 5 лет 9 мес. $\pm$ 4 года 5 мес.).

При оценке данных анамнеза всех пациентов разделили на три группы: 1-я группа — пациенты со структурной формой заболевания (60 пациентов; 45,5 %), 2-я группа — пациенты

Таблица 1 / Table 1

Данные анамнеза пациентов

Data of patients' anamnesis

Показатели анамнеза	1-я группа (структурная), % n = 60	2-я группа (генетическая), % n = 39	3-я группа (с неизвестной этиологией), % n = 33
Патология беременности	93,3	64,1	72,7
Физиологические роды	66,7	66,7	72,7
Рождение раньше срока	38,3	12,8	3,0
Оценка по шкале Апгар ≤6 баллов	51,7	7,7	9,1
Неонатальные судороги	41,7	12,8	9,1
Очаговый дефицит до спазмов	70	17,9	9,1
Нормальное нервно-психическое развитие до спазмов	21,7	33,3	90,9
Асимметричные спазмы	50,0	48,7	24,2
Продолженное региональное замедление на электроэнцефалограмме	6,7	0	0
Гипсаритмия на электроэнцефалограмме	78,3	76,9	72,7
Паттерн вспышка-угнетение	8,3	33,3	12,1
Мультирегиональная эпилептиформная активность на электроэнцефалограмме	18,3	20,5	3,0
Полиморфные приступы кроме спазмов	33,3	53,8	24,2
Другие приступы после спазмов	16,7	12,8	33,3
Другие приступы во время спазмов	58,3	76,9	33,3

с генетической формой заболевания (39 детей; 29,5 %), 3-я группа — пациенты с невыясненной этиологией заболевания (33 ребенка; 25,0 %).

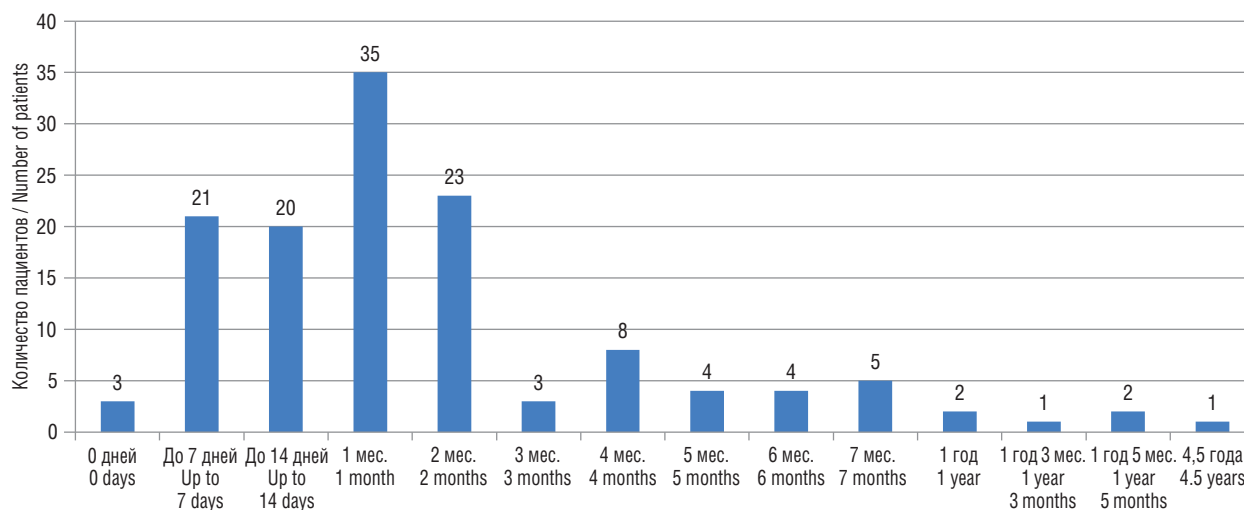
Возраст дебюта спазмов варьировал от 1-х суток жизни до 3 лет 2 мес. Ранний дебют эпилептических спазмов (до 3 мес.) наблюдали у 17 (12,9 %) детей, что не исключает наличие у ребенка других форм эпилепсии с последующей трансформацией в синдром Веста. Классический дебют (в возрасте 3–12 мес.) отмечали у 101 (76,5 %) ребенка, поздний дебют (в возрасте ≥12 мес.) — у 14 (10,6 %) детей. Пик дебюта спазмов приходится на возраст 4–6 мес.

У 125 (94,7 %) детей регистрировали серийные спазмы, у 7 (5,3 %) — одиночные. В 76 (57,6 %) случаях отмечали симметричные спазмы, в 56 (42,4 %) случаях — асимметричные. У 81,7 % детей выявляли флексорные, у 11,7 % — экстензорные и у 6,6 % — смешанные спазмы. В табл. 1 отражены дополнительные данные анамнеза пациентов сравниваемых групп.

При оценке результатов проведенного лечения большое значение придавали сроку

начала терапии или коррекции уже получаемого лечения после дебюта эпилептических спазмов (см. рисунок). При дебюте спазмов в стационаре коррекцию терапии проводили незамедлительно. Случаи задержки коррекции терапии обусловлены отсутствием обращения за медицинской помощью либо длительным титрованием дозы антиэпилептического препарата (АЭП), который ребенок принимал до появления спазмов. 25 (18,9 %) детей получали АЭП до развития у них эпилептических спазмов.

При оценке терапии внимание уделяли эффективности препаратов первых трех линий, проводимой гормональной терапии и времени ее проведения, а также дальнейшему подбору АЭП. Таким образом, среди препаратов первой линии (исходная терапия или препарат, присоединенный к лечению после дебюта эпилептических спазмов) лидирующее место заняли препараты вальпроевой кислоты, которые применяли у 105 (79,5 %) детей. В связи с временным или недостаточным эффектом от проводимой терапии или полным его отсутствием у 124 (93,9 %) детей к лечению добавили препараты второй линии.



Время от появления эпилептических спазмов до начала / коррекции терапии

The time from the beginning of epileptic spasms to the initiation / correction of therapy

Таблица 2 / Table 2

Результаты лечения

Treatment outcome

Исходы заболевания	Общее количество пациентов, %	1-я группа, % n = 60	2-я группа, % n = 39	3-я группа, % n = 33
Купирование эпилептических спазмов*	57,6	46,7	48,7	87,9
Купирование всех типов приступов*	36,4	26,7	27,6	72,7
Фокальная эпилепсия	34,1	36,7	33,3	30,3
Мультифокальная эпилепсия**	41,7	53,3	46,2	15,2
Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция	6,1	3,3	5,1	12,1
Синдром Леннокса – Гасто	5,3	1,7	5,1	12,1
Аутистикоподобный синдром***	26,5	11,7	46,2	30,3
Умственная отсталость**	84,1	93,3	94,9	54,5
Неврологический дефицит****	70,5	95,0	71,8	24,2
Компенсированное статомоторное развитие*****	47,0	21,7	46,2	94,0
Компенсированное нервно-психическое развитие*	9,8	0	2,6	36,4
Компенсированное речевое развитие*	6,8	0	0	27,3
Отсутствие речи**	7,6	70,0	74,4	15,2

Примечание.

* Данный показатель достоверно чаще регистрируется в 3-й группе в сравнении с 1-й и 2-й, $p < 0,05$.

** Данный показатель достоверно реже регистрируется в 3-й группе в сравнении с 1-й и 2-й, $p < 0,05$.

*** Данный показатель достоверно реже регистрируется в 1-й группе в сравнении со 2-й и 3-й, $p < 0,05$.

**** Данный показатель достоверно чаще регистрируется в 1-й группе в сравнении со 2-й и 3-й и во 2-й чаще чем в 3-й, $p < 0,05$.

***** Данный показатель достоверно чаще регистрируется в 3-й группе в сравнении со 2-й и 3-й и во 2-й чаще чем в 1-й, $p < 0,05$.

Notes.

* This indicator is conclusively more often revealed in the 3rd group in comparison to the 1st and the 2nd groups, $p < 0.05$.

** This indicator is conclusively less often revealed in the 3rd group in comparison to the 1st and the 2nd groups, $p < 0.05$.

*** This indicator is conclusively less often revealed in the 1st group in comparison to the 2nd and the 3rd groups, $p < 0.05$.

**** This indicator is conclusively more often revealed in the 1st group in comparison to the 2nd and the 3rd groups, it is more often revealed in the 2nd group than in the 3rd group, $p < 0.05$.

***** This indicator is conclusively more often revealed in the 3rd group in comparison to the 2nd and the 3rd groups, it is more often revealed in the 2nd group than in the 1st group, $p < 0.05$.

Таблица 3 / Table 3

Предикторы купирования спазмов
Predictors of the alleviation of spasms

Предикторы купирования спазмов		Спазмы купированы, % n = 76	Спазмы не купированы, % n = 56
Патология беременности		76,3	23,7
Физиологические роды		68,4	32,6
Рождение раньше срока		21,1	78,9
Оценка по шкале Апгар ≤6 баллов		26,3	73,7
Неонатальные судороги		18,4	81,6*
Наличие других приступов до спазмов		23,7	76,3
Наличие эпилептиформной активности на ЭЭГ до спазмов		9,2	90,8*
Нормальное нервно-психическое развитие до спазмов		51,3	48,7
Очаговый дефицит до спазмов		31,6	68,4*
Наличие АЭП до спазмов		18,4	81,6
Регресс развития		93,4	6,6
Возраст дебюта спазмов	до 3 мес.	9,2	90,8
	3–12 мес.	78,9	21,1
	12 мес. и старше	11,8	88,2
Характеристика спазмов	флексорные	78,9	21,1
	экстензорные	14,5	85,5
	смешанные	6,6	93,4
Серийные спазмы		94,7	5,3
Асимметричные спазмы		35,5	64,5*
Наличие региональной ЭА на ЭЭГ в динамике		53,9*	46,1
Отсутствие ЭА в динамике		30,3	69,7
Патология зрения		32,9	67,1*
Патология слуха		1,3	98,7*
Изменения на МРТ	диффузные	60,5*	39,5
	локальные	22,4	87,6
	норма	17,1	82,9
Другие приступы кроме спазмов		69,7	30,3
Применение комбинированной терапии (≥2 АЭП)		63,2	36,8*

Пр и м е ч а н и е. Расшифровку аббревиатур см. в тексте. * факторы достоверно взаимосвязаны ($p < 0,05$).
 N o t e. For abbreviations, see the text. * the factors are significantly interrelated ($p < 0.05$).

У 95 (72,0 %) детей потребовалось проведение третьей линии терапии. Дальнейший подбор АЭП проводили у 68 (51,5 %) пациентов (среди них леветирацетам, вигабатрин, топирамат, этосуксимид, клоназепам, зонисамид).

Результаты

В результате проведенной терапии эпилептические спазмы удалось купировать у 76 (57,6 %) детей в возрасте от 2,5 мес. до 9 лет 4 мес. (1 год 1 мес. ± 1 год 7 мес.). Положительный результат достоверно чаще

($p < 0,05$) удавалось достичь у пациентов 3-й группы в сравнении с пациентами 2-й и 1-й групп — 29 (87,9 %) случаев против 19 (48,7 %) и 28 (46,7 %) соответственно.

Из 76 детей, достигших ремиссии по эпилептическим спазмам, у 53 (69,7 %) регистрировали другие типы приступов. В результате лечения все приступы были купированы у 48 (36,4 %) детей. Клинической ремиссии удавалось достичь в возрасте от 2,5 мес. до 11 лет 2 мес. (2 года 6 мес. ± 2 года 8 мес.). Все приступы были купированы достоверно чаще у пациентов 3-й группы (72,7 %) в сравнении

с пациентами 1-й и 2-й групп (26,7 и 27,6 % соответственно) ($p < 0,05$).

Кроме того, у пациентов с неизвестной этиологией синдрома Веста удалось достичь лучшей компенсации статомоторного и психоречевого развития, чем у пациентов со структурной и генетической формой (табл. 2).

Согласно полученным данным, позитивное прогностическое значение для купирования спазмов имели: нормальное нервно-психическое развитие до дебюта спазмов; отсутствие эпилептической или наличие региональной эпилептической активности на ЭЭГ в динамике; наличие диффузных изменений на МРТ и наличие других приступов, кроме спазмов. Негативное прогностическое значение для купирования спазмов имели: неонатальные судороги; наличие эпилептической активности на ЭЭГ и очагового дефицита до спазмов; патология зрения и слуха; необходимость применения ≥ 2 антиэпилептических препаратов (табл. 3).

У пациентов, достигших ремиссии по всем видам приступов, достоверно чаще было компенсировано моторное и психоречевое развитие, чем у детей без ремиссии. Дети, у которых были купированы только эпилептические спазмы, также имели лучшие показатели статомоторного и психоречевого развития в сравнении с пациентами, у которых спазмы купированы не были.

Выводы

Достоверными предикторами неблагоприятного исхода синдрома Веста можно считать: структурную и генетическую форму заболевания, неонатальные судороги, наличие эпилептиформной активности на ЭЭГ до спазмов, нарушение нервно-психического развития до спазмов, наличие очаговой патологии до спазмов, асимметричные эпилептические спазмы, наличие других приступов кроме спазмов, сохранение ЭА в динамике, неэффективность гормонотерапии и терапии первой линии. Форма с неизвестной этиологией является прогностически более благоприятной, поскольку чаще удается купировать спазмы, достичь ремиссии и компенсации статомоторного и психоречевого развития. Достижение ремиссии, равно как и купирование спазмов, повышает вероятность компенсации моторного и психоречевого развития. Достижение ремиссии и купирование спазмов достоверно не влияет на частоту аутистического синдрома и синдрома Леннокса – Гасто.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Мухин К.Ю., Миронов М.Б. Эпилептические спазмы // Русский журнал детской неврологии. – 2014. – Т. 9. – № 4. – С. 20–29. [Mukhin KYu, Mironov MB. Epileptic spasms. *Russian Journal of Child Neurology*. 2014;9(4):20-29. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2014-9-4-20-29>.
2. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. — М.: АртСервис Лтд, 2011. — С. 95–156. [Mukhin KYu, Petrukhin AS, Holin AA. *Epilepticheskie entsefalopatii i skhozhie sindromy u detey*. Moscow: ArtServis Ltd; 2011. P. 95-156. (In Russ.)]
3. Fois A. Infantile spasms: review of the literature and personal experience. *Ital J Pediatr*. 2010;36:15. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-36-15>.
4. Hamano S, Yoshinari S, Higurashi N, et al. Developmental outcomes of cryptogenic West syndrome. *J Pediatr*. 2007;150(3):295-299. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.12.004>.
5. Karvelas G, Lortie A, Scantlebury MH, et al. A retrospective study on aetiology based outcome of infantile spasms. *Seizure*. 2009;18(3):197-201. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2008.09.006>.
6. Lux AL. West & son: the origins of West syndrome. *Brain Dev*. 2001;23(7):443-446. [https://doi.org/10.1016/s0387-7604\(01\)00266-2](https://doi.org/10.1016/s0387-7604(01)00266-2).
7. Mohamed BP, Scott RC, Desai N, et al. Seizure outcome in infantile spasms – A retrospective study. *Epilepsia*. 2011;52:746-752. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02963.x>.
8. Nababout R, Melki I, Gerbaka B, et al. Infantile spasms in down syndrome: good response to a short course of vigabatrin. *Epilepsia*. 2001;42:1580-1583. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.13501.x>.
9. Nikolić D, Ivanovski P, Bogičević D, et al. [Evaluation of psycho-motor development in children with West syndrome. (In Serbian)]. *Srp Arh Celok Lek*. 2012;140(5-6):278-284. <https://doi.org/10.2298/sarh1206278n>.
10. Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S, et al. Infantile spasms: A U. S. consensus report. *Epilepsia*. 2010;51:2175-2189. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02657.x>.
11. Riikonen R. Epidemiological data of West syndrome in Finland. *Brain Dev*. 2001;23(7):539-541. [https://doi.org/10.1016/s0387-7604\(01\)00263-7](https://doi.org/10.1016/s0387-7604(01)00263-7).
12. Riikonen RS. Favourable prognostic factors with infantile spasms. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010;14(1):13-18. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2009.03.004>.
13. Riikonen R. Long-term outcome of patients with West syndrome. *Brain Dev*. 2001;23(7):683-687. [https://doi.org/10.1016/s0387-7604\(01\)00307-2](https://doi.org/10.1016/s0387-7604(01)00307-2).
14. Shields WD. Infantile spasms: little seizures, BIG consequences. *Epilepsy Currents*. 2006;6(3):63-69. <https://doi.org/10.1111/j.1535-7511.2006.00100.x>.
15. Yilmaz S, Tekgul H, Serdaroglu G, et al. Evaluation of ten prognostic factors affecting the outcome of West syndrome. *Acta Neurol Belg*. 2016;116(4):519-527. <https://doi.org/10.1007/s13760-016-0611-8>.

■ Информация об авторах

Татьяна Михайловна Прыгунова — врач невролог, ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница», Нижний Новгород. E-mail: p-tanchita@yandex.ru.

Елена Альбертовна Антипенко — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой неврологии, психиатрии и наркологии ФДПО, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород. E-mail: antipenkoea@gmail.com.

Константин Юрьевич Мухин — доктор медицинских наук, профессор, руководитель института, ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии имени Святителя Луки», Москва. E-mail: center@epileptologist.ru.

■ Information about the authors

Tatiana M. Prygunova — neurologist, Nizhny Novgorod State Children's Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia. E-mail: p-tanchita@yandex.ru.

Elena A. Antipenko — Doctor of Medical Science, Associate Professor, Head of the Neurology, Psychiatry and Narcology Department of FAPE, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. E-mail: antipenkoea@gmail.com.

Konstantin Yu. Mukhin — Doctor of Medical Science, Professor, Head of Institute, St. Luka's Institute of Child and Adult Neurology and Epilepsy, Moscow, Russia. E-mail: center@epileptologist.ru.

ВРОЖДЕННАЯ РАСЩЕЛИНА ВЕРХНЕЙ ГУБЫ И НЁБА У ДЕТЕЙ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН ЗА ПЕРИОД С 2009 ПО 2019 г.

А.З. Абдурахмонов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара;
Государственное учреждение «Национальный медицинский центр „Шифобахш“», Республика Таджикистан, Душанбе

Для цитирования: Абдурахмонов А.З. Врожденная расщелина верхней губы и нёба у детей Республики Таджикистан за период с 2009 по 2019 г. // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 1–2. – С. 75–79. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.75-79>

Поступила: 22.01.2020

Одобрена: 27.02.2020

Принята: 16.03.2020

■ Проведен анализ динамики частоты рождения детей с врожденной расщелиной верхней губы и нёба по обращаемости в Республике Таджикистан за период с 2009 по 2019 г. по архивным данным Национального медицинского центра Республики Таджикистан «Шифобахш» (г. Душанбе). В течение десяти лет наблюдается тенденция увеличения частоты рождения детей с врожденной расщелиной верхней губы и нёба. Выявлено варьирование частоты рождения детей с данной патологией в семьях родственных браков, а также в зависимости от пола ребенка — мальчики чаще рождаются с патологией челюстно-лицевой области.

■ **Ключевые слова:** пороки развития челюстно-лицевой области; дети; врожденная расщелина верхней губы и нёба; частота рождаемости.

CONGENITAL CLEFT LIP AND PALATE IN CHILDREN FROM TAJIKISTAN IN 2009–2019

A.Z. Abdurahmonov

Samara State Medical University, Samara, Russia;
National Medical Center “Shifobakhsh”, the Republic of Tajikistan, Dushanbe

For citation: Abdurahmonov A.Z. Congenital cleft lip and palate in children from Tajikistan in 2009–2019. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya*. 2020;(1-2):75-79. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.75-79>

Received: 22.01.2020

Revised: 27.02.2020

Accepted: 16.03.2020

■ We analyzed the dynamics of congenital cleft lip and palate in children and studied the archival data of the National Medical Center “Shifobakhsh” (Dushanbe) of the Republic of Tajikistan on the incidence of outpatient visits due to this abnormality in the Republic of Tajikistan over the period from 2009 to 2019. The number of children born with congenital cleft has been increasing for the last ten years. We found out this pathology to develop in families with in-and-in marriage, it also depends upon the sex of a child. Boys are more prone to maxillofacial anomalies.

■ **Keywords:** malformations of the maxillofacial area; children; congenital cleft lip and palate; birth rate.

Введение

Актуальной проблемой в медицине, и в частности в стоматологии, является врожденная патология челюстно-лицевой области, которая на момент рождения ребенка сопровождается анатомическими, физиологическими и функциональными нарушениями, а по мере взросления негативно влияет на социальный и психологический статус пациентов [1, 7, 10]. Все эти трудности связаны с нарушениями развития челюстно-лицевой области, которые приводят к дисгармонии развития лицевого

скелета [5, 6, 9]. По данным Всемирной организации здравоохранения, частота рождаемости детей с расщелиной губы и нёба составляет 1 : 750 новорожденных, по России — 1 : 1000–1 : 600, что составляет 20–30 % от всех пороков развития человека и 86 % от пороков развития челюстно-лицевой области [2, 8].

По статистическим данным, около 20 % расщелин имеют наследственный характер. По современным представлениям врожденные расщелины лица обусловлены взаимодействием генетических и экзогенных факторов.

Врожденные расщелины верхней губы и нёба (ВРГН) относятся к числу тяжелых пороков, и большинство детей с момента рождения — это инвалиды, которые нуждаются в длительном комплексном лечении и социальной помощи [3, 4]. Научно-клинические исследования по выявлению причин увеличения частоты рождаемости детей с врожденной расщелиной губы и нёба в Республике Таджикистан не отражены в полном объеме в литературных источниках.

Таким образом, актуальность проблемы заключается в том, что сведения о частоте ВРГН в Республике Таджикистан противоречивы.

Цель исследования — провести анализ частоты рождаемости детей с ВРГН за период с 2009 по 2019 г. в Республике Таджикистан.

Материал и методы исследования

Проводился мониторинг по факту обращаемости детей с ВРГН за период с 2009 по 2019 г. на основании архивных данных Национального медицинского центра Республики Таджикистан «Шифобахш» (г. Душанбе). В исследовании учитывались регионы Таджикистана: Горно-Бадахшанская автономная область, Согдийская и Хатлонская области и районы республиканского подчинения.

Результаты и их обсуждение

Проведенный анализ архивных данных Национального медицинского центра Республики Таджикистан показал тенденцию увеличения рождаемости детей с ВРГН за период с 2009 по 2019 г. На основании изученных данных можно констатировать, что в среднем по республике наблюдается высокий уровень рождения детей с ВРГН (табл. 1).

Анализ динамики частоты ВРГН в Республике Таджикистан за последние 10 лет выявил ее устойчивый рост в период с 2009 по 2019 г. Частота ВРГН составила: в 2009, 2010, 2011 гг. — 0,05 %, в 2012 г. — 0,06 %, в 2013 г. — 0,07 %, в 2014 г. — 0,09 %, в 2015, 2016, 2017 гг. — 0,08 %, в 2018, 2019 гг. — 0,10 % на 1000 новорожденных. Показатели рождаемости варьируют от минимального значения 0,05 % (2009 г.) до максимального значения 0,10 % (2019 г.).

В среднем на протяжении всего исследуемого периода частота встречаемости ВРГН составила 0,57 % на 1000 новорожденных. Максимально высокий уровень ВРГН был зарегистрирован в 2018, 2019 гг. и составил 1 случай на 1000 новорожденных детей.

По статистическим данным, в зависимости от половой принадлежности определяется незначительное преобладание частоты

Таблица 1 / Table 1

Количество пациентов с врожденной расщелиной верхней губы и нёба, по обращаемости за период 2009–2019 гг. (архивные данные, г. Душанбе)

The number of patients with congenital cleft lip and palate seeking medical advice over the period of 2009–2019 (archival data, Dushanbe)

Годы	Всего	Мальчики	Девочки	Родственный брак	Неродственный брак	ВРГН	ДВРВГН		
							всего	мальчики	девочки
2009	132	72	60	15	117	123	9	6	3
2010	129	66	63	13	116	120	9	7	2
2011	126	74	52	24	102	119	7	5	2
2012	133	77	56	32	101	118	15	9	6
2013	156	90	66	40	116	146	10	3	7
2014	184	95	89	23	161	168	16	9	7
2015	216	122	94	28	188	199	17	12	5
2016	195	95	100	26	169	179	16	9	7
2017	201	109	92	45	156	182	19	14	5
2018	243	124	119	35	208	228	15	10	5
2019	229	113	116	59	170	193	36	24	12

Примечание. ВРГН — врожденная расщелина губы и нёба; ДВРВГН — двусторонняя врожденная расщелина верхней губы и нёба.

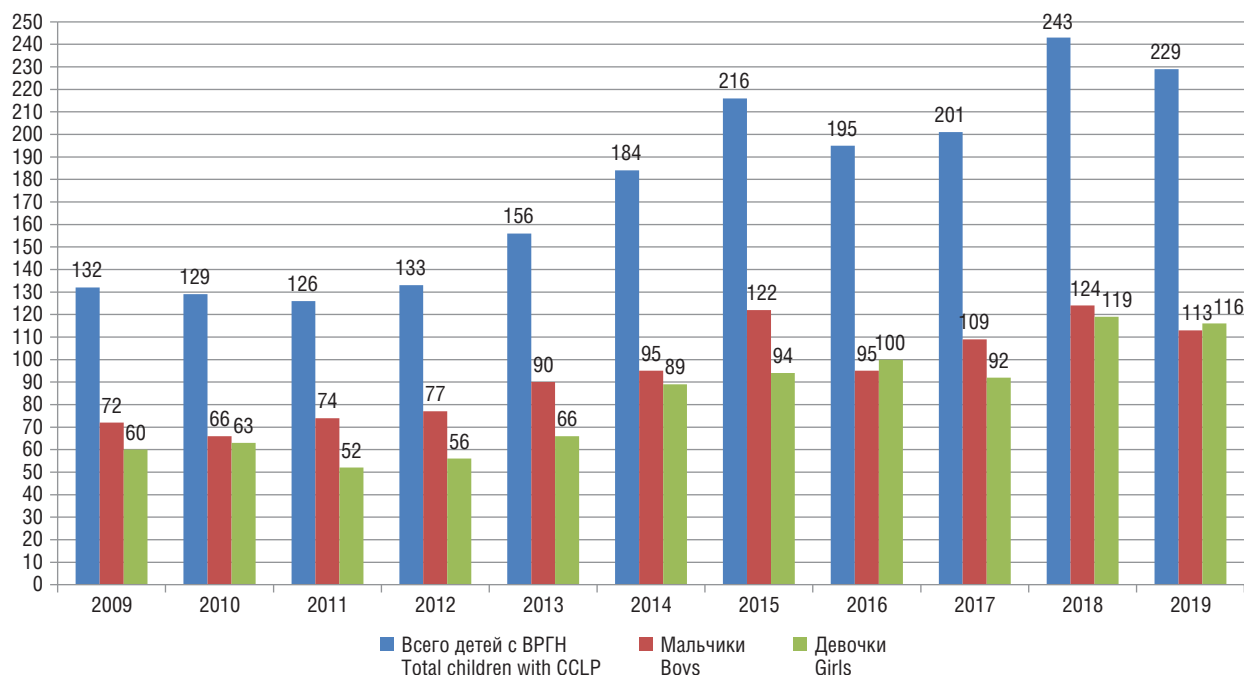


Рис. 1. Показатели частоты врожденной расщелины губы и нёба (ВРГН) в зависимости от половой принадлежности у больных Республики Таджикистан по обращаемости в период с 2009 по 2019 г.

Fig. 1. Frequency index of congenital cleft lip and palate (CCLP), depending on the sex of the patients in the Republic of Tajikistan, according to the data of hospital visits in 2009–2019

ВРГН у мальчиков в сравнении с девочками (рис. 1).

Несмотря на запрет в Республике Таджикистан близкородственных браков с 1 июля

2016 г., частота рождения детей с расщелинами верхней губы и нёба имеет циклическую тенденцию к росту. В 2009 и 2010 гг. на 100 родившихся детей с ВРГН приходится

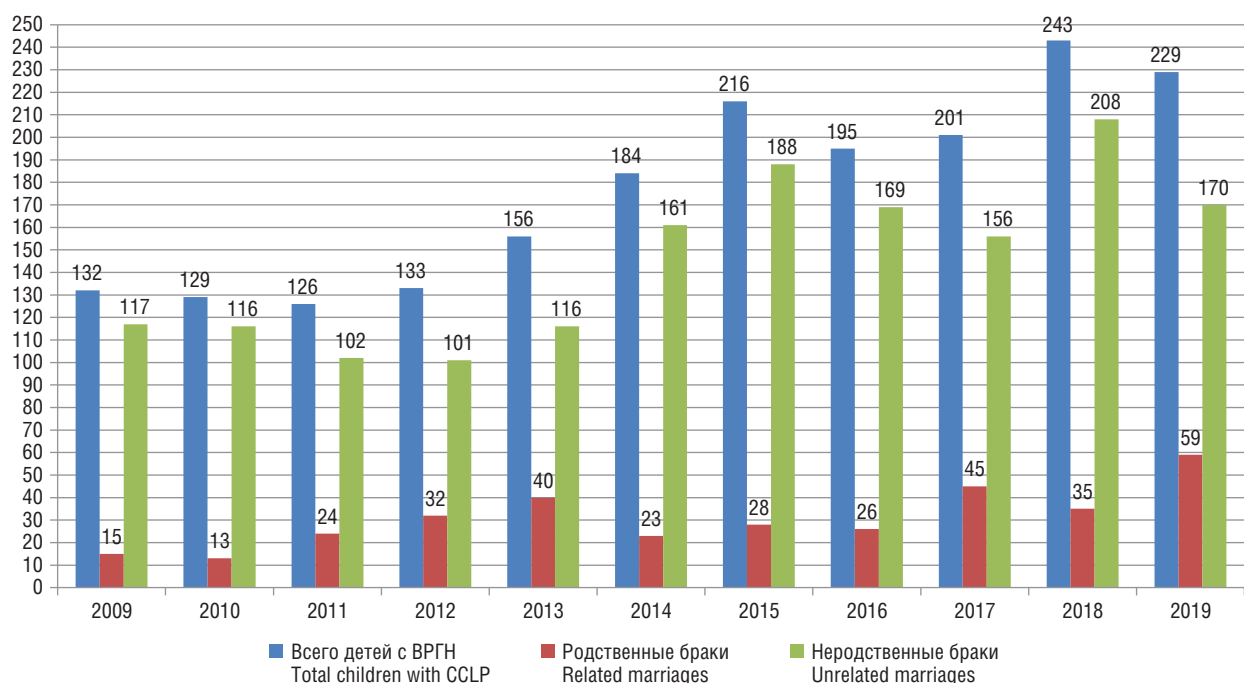


Рис. 2. Показатели врожденной расщелины губы и нёба у больных (ВРГН) в зависимости от родственных и неродственных браков в Республике Таджикистан в период с 2009 по 2019 г.

Fig. 2. Indicators of congenital cleft lip and palate (CCLP) depending on in-and-in and exogamic marriages in the Republic of Tajikistan in 2009–2019

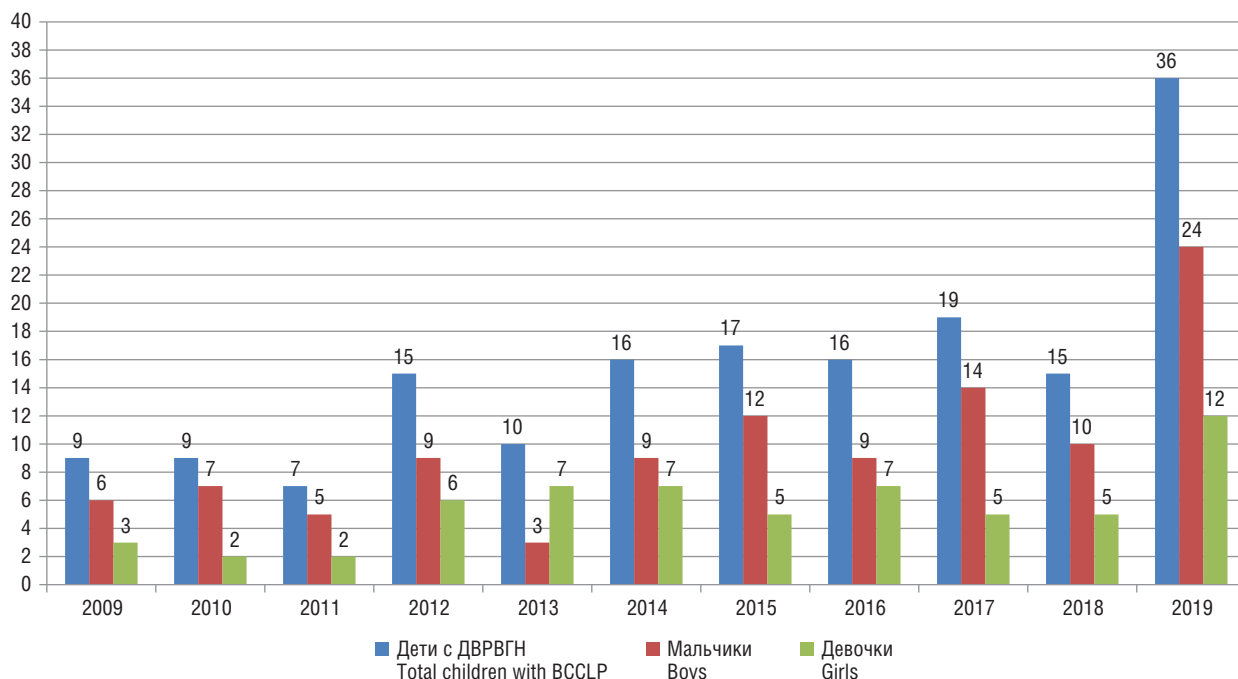


Рис. 3. Показатели двусторонней врожденной расщелины верхней губы и нёба (ДВРВГН) у больных по обращаемости среди мальчиков и девочек в Республике Таджикистан в период с 2009 по 2019 г.

Fig. 3. Indicators of bilateral congenital cleft lip and palate (BCCLP) in boys and girls in the Republic of Tajikistan in 2009–2019

соответственно 11,36 и 10,07 родственных браков, а в 2019 г. — 25,76 (рис. 2).

Частота рождения детей с двусторонней врожденной расщелиной верхней губы и нёба (ДВРВГН) имеет также циклическую тенденцию к росту. Минимальное количество приходится на 2010 и 2011 гг., а пик увеличения — на 2019 г.

В зависимости от половой принадлежности также определяется преобладание увеличения частоты ДВРВГН у мальчиков в сравнении с девочками (рис. 3).

Выводы

Для проведения анализа частоты рождаемости детей с ВРГН в различных регионах Республики Таджикистан необходимо разработать новые организационно-методологические технологии. В связи с этим желательно внедрить в работу региональных центров компьютерные технологии, с помощью которых можно будет изучить причину и структуру всех врожденных патологий челюстно-лицевой области.

Таким образом, для изучения частоты рождаемости детей с врожденной патологией челюстно-лицевой области необходимо определить этиологические причины, которые способствуют увеличению частоты развития ВРГН в данном регионе. Рассматриваемая аномалия

относится к мультифакторной патологии, при которой могут быть различные эндогенные, экзогенные и генетически обусловленные факторы, например родственные браки.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Амануллаев Р.А. Частота рождаемости детей с врожденной расщелиной верхней губы и нёба в крупных регионах Узбекистана // Врожденная патология головы, шеи и лица у детей: актуальные вопросы комплексного лечения: Материалы II Всероссийской науч.-практической конф., г. Москва, 19–21 апреля 2006 г. — М.: МГМСУ, 2006. — С. 14–15. [Amanullaev RA. Chastota rozhdaemosti detey s vrozhdennoy rasshchelinoy verkhney guby i neba v krupnykh regionakh Uzbekistana. (Conference proceedings) Vrozhdennaya patologiya golovy, shei i litsa u detey: aktual'nyye voprosy kompleksnogo lecheniya: Materialy II Vserossiyskoy nauch.-prakticheskoy konf., Moscow, 2006 April 19–21. Moscow: MGMSU; 2006. P. 14–15. (In Russ.)]
2. Давыдов Б.Н., Бессонов С.Н. Лечение врожденных двусторонних расщелин верхней губы // Стоматология. — 2013. — Т. 92. — № 2. — С. 60–64. [Davydov BN, Bessonov SN. Treatment of bilateral cleft lip. *Stomatologiya*. 2013;92(2):60–64. (In Russ.)]
3. Исаков Л.О. Комплексная реабилитация врожденных расщелин верхней губы, нёба и профилактика

- их развития в Республике Саха (Якутия): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 2009. — 22 с. [Isakov LO. Kompleksnaya reabilitatsiya vrozhdennykh rasshchelin verkhney guby, neba i profilaktika ikh razvitiya v Respublike Sakha (Jakutiya). [dissertation abstract] Irkutsk; 2009. 22 p. (In Russ.)]. Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01003468892>. Ссылка активна на 14.02.2020.
4. Абдурахмонов А.З., Субханов С.С., Постников М.А., и др. Комбинированные мероприятия и реабилитация больных с односторонней расщелиной губы и нёба до и после хирургического вмешательства // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, врач и здоровье. — 2018. — № 3. — С. 97–106. [Abdurahmonov AZ, Subkhanov SS, Postnikov MA, et al. Comprehensive rehabilitation of patients with unilateral cleft lip and palate before and after surgery. *Vestnik meditsinskogo instituta "REAVIZ" reabilitatsiya, vrach i zdorov'e*. 2018;(3):97-106. (In Russ.)]
 5. Карпов А.Н., Постников М.А., Степанов Г.В. Ортодонтия: учебное пособие. — Самара: Право, 2020. — 319 с. [Karpov AN, Postnikov MA, Stepanov GV. *Ortodontiya: uchebnoe posobie*. Samara: Pravo; 2020. 319 p. (In Russ.)]
 6. Постников М.А. Совершенствование ортодонтического лечения мезиальной окклюзии в сочетании с врожденной расщелиной верхней губы, альвеолярного отростка и нёба с применением аппарата Постникова // Аспирантский вестник Поволжья. — 2014. — № 1-2. — С. 202–206. [Postnikov MA. Improvement of orthodontic treatment of mesial occlusion combined with cleft lip, alveolar process and palate applied with Postnikov's apparatus. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya*. 2014;(1-2):202-206. (In Russ.)]
 7. Абдурахмонов А.З., Постников М.А., Шамсзод Х.А., и др. Раннее ортодонтическое лечение в системе комплексной реабилитации больных с двусторонней расщелиной губы и нёба // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, врач и здоровье. — 2019. — № 1. — С. 184–190. [Abdurahmonov AZ, Postnikov MA, Shamszoda KhA, et al. Early orthodontic treatment in comprehensive rehabilitation of patients with bilateral cleft lip and palate. *Vestnik meditsinskogo instituta "REAVIZ" reabilitatsiya, vrach i zdorov'e*. 2019;(1):184-190. (In Russ.)]
 8. Якубова З.Х., Постников М.А., Косимов М.М., Хасанова Б.К. Стоматология детского возраста: учебное пособие по ведению практических занятий и самостоятельной работы студентов стоматологического факультета. — Душанбе, 2019. — 400 с. [Jakubova ZKh, Postnikov MA, Kosimov MM, Khasanova BK. *Stomatologiya detskogo vozrasta: uchebnoe posobie po vedeniyu prakticheskikh zanyatiy i samostoyatel'noy raboty studentov stomatologicheskogo fakul'teta*. Dushanbe; 2019. 400 p. (In Russ.)]
 9. Таалайбеков Н.Т., Ешиев А.М. Статистика рождаемости детей с врожденными пороками развития и использование современных технологий в реабилитации // Молодой ученый. — 2016. — № 3. — С. 310–312. [Taalaybekov NT, Eshiev AM. Statistika rozhdaemosti detey s vrozhdennymi porokami razvitiya i ispol'zovanie sovremennykh tekhnologiy v reabilitatsii. *Molodoy ucheny*. 2016;(3):310-312. (In Russ.)]
 10. Ушницкий И.Д., Исаков Л.О., Винокуров М.М., Оскольский Г.И. Динамический анализ частоты структуры врожденных аномалий челюстно-лицевой области в Якутии // Стоматология. — 2015. — Т. 94. — № 2. — С. 37–39. [Ushnitskiy ID, Isakov LO, Vinokurov MM, Oskol'skiy GI. Structure and dynamics of congenital maxillofacial malformation in Yakutiya region. *Stomatologiya*. 2015;94(2):37-39. (In Russ.)]

■ Информация об авторе

Абдугафор Зоирович Абдурахмонов — соискатель кафедры стоматологии ИПО, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара; врач стоматолог-ортодонт, врач стоматолог челюстно-лицевой хирург, ГУ «Национальный медицинский центр „Шифобахш“» Минздрава и соцзащиты населения Республики Таджикистан, Душанбе. E-mail: abdurahmonov.abdugafor@mail.ru.

■ Information about the author

Abdugafor Z. Abdurahmonov — Postgraduate student of the Department of Dentistry of IPE, Samara State Medical University, Samara, Russia; Orthodontist, Maxillofacial surgeon of the National Medical Center “Shifobakhsh”, the Republic of Tajikistan, Dushanbe. E-mail: abdurahmonov.abdugafor@mail.ru.

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ ФОРМОЙ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ СТИРАЕМОСТИ ЗУБОВ И ЖАЛОБАМИ НА СОСТОЯНИЕ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА

Р.Р. Габдрафиков

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара;
Общество с ограниченной ответственностью «Дентал Форте Престиж», Набережные Челны

Для цитирования: Габдрафиков Р.Р. Результаты клинического обследования пациентов с декомпенсированной формой генерализованной патологической стираемости зубов и жалобами на состояние височно-нижнечелюстного сустава // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 1–2. – С. 80–84. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.80-84>

Поступила: 24.12.2019

Одобрена: 28.01.2020

Принята: 16.03.2020

■ Обследовано 66 пациентов с декомпенсированной формой генерализованной патологической стираемости зубов в возрасте от 17 до 55 лет, обратившихся в клинику «Дентал Форте» с различного вида жалобами на дискомфорт в области височно-нижнечелюстных суставов. Пациенты распределены по возрастным группам: 1-я — 17–25 лет, 2-я — 25–35 лет, 3-я — 35–45 лет, 4-я — 45–55 лет. Установлено, что возрастной период 25–35 лет является характерным для значительного проявления дисфункций в области височно-нижнечелюстного сустава. К 35–45 годам у пациентов жалобы на дискомфорт в области височно-нижнечелюстных суставов увеличиваются, наблюдается и увеличение в разнообразии жалоб, а в процентном выражении — снижение в их распределении. У пациентов в возрасте 45–55 лет количество жалоб и их разнообразие осталось, жалобы на «боль только одну» уменьшились, но увеличилось количество жалоб на «боль» в сочетании с жеванием, головной болью, хрустом и т. д.

■ **Ключевые слова:** височно-нижнечелюстной сустав; клиническое обследование; жалобы; декомпенсированная форма генерализованной патологической стираемости зубов.

THE RESULTS OF CLINICAL EXAMINATION OF PATIENTS WITH DECOMPENSATED FORM OF DENTAL ABRASION AND COMPLAINTS OF THE STATE OF THE TEMPOROMANDIBULAR JOINTS

R.R. Gabdrifikov

Samara State Medical University, Samara, Russia;
“Dental Forte”, Naberezhnye Chelny, Russia

For citation: Gabdrifikov RR. The results of clinical examination of patients with decompensated form of dental abrasion and complaints of the state of the temporomandibular joints. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya*. 2020;(1-2):80-84. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.80-84>

Received: 24.12.2019

Revised: 28.01.2020

Accepted: 16.03.2020

■ We examined 66 patients 17–55 years old with decompensated form of dental abrasion, who had applied to the hospital “Dental Forte” with various types of complaints of discomfort in the TMJ. They were divided into several groups: 1st — 17–25 years old, 2nd — 25–35 years old, 3rd — 35–45 years old, 4th — 45–55 years old patients. It was established, that the age of 25–35 is specific for significant indication of dysfunctions in the TMJ. By the age of 35–45 years the number of complaints of discomfort in the TMJ increases. There is also increase in the diversity of complaints, and decrease in their allocation in percentage terms. The number of complaints and their diversity in patients of 45–55 years old remained, complaints of one type of pain decreased, but the number of complaints about “pain” associated with chewing, headache, crunch, etc. increased.

■ **Keywords:** temporomandibular joint; clinical examination; complaints; decompensated form of dental abrasion.

Введение

Достаточно значительной проблемой в ортодонтии и стоматологии в целом является состояние височно-нижнечелюстных суставов (ВНЧС) у пациентов с декомпенсированной формой генерализованной патологической стираемости зубов [3, 8, 10, 11]. Жалобы на неприятные ощущения в области ВНЧС (периодические, не продолжительные) впервые появляются у пациентов в пубертатном периоде, они описаны Н.Н. Каспаровой (1981) и названы «юношеской артропатией». Автор указывает, что это физиологический процесс, и объясняет его этиопатогенез несоразмерностью и разной интенсивностью физиологического роста различных анатомических образований [6]. В период интенсивного роста костного скелета рост костей, как правило, опережает функциональную адаптацию мышечно-связочного аппарата [5, 9]. В области ВНЧС при наличии случайного или одномоментного причинного фактора это состояние может характеризоваться развитием дисфункциональных проявлений, переходящих от менее выраженных клинических и функциональных нарушений в ВНЧС к более тяжелой патологии, принимающей стойкий характер со специфической клинической картиной [7].

Диагностика, восстановление и лечение физиологического состояния ВНЧС требует значительных усилий и главное — внимательно анализировать диагностические аспекты дисфункции ВНЧС у пациентов с декомпенсированной формой генерализованной патологической стираемости зубов [1, 2, 4].

Цель исследования — провести анализ клинического обследования пациентов с декомпенсированной формой генерализованной патологической стираемости зубов с жалобами на состояние ВНЧС.

Задачи исследования

1. Изучить жалобы пациентов с декомпенсированной формой генерализованной патологической стираемости зубов на клиническом приеме у врача стоматолога-ортопеда.
2. Выявить возрастной период, характерный для значительного проявления дисфункций в области ВНЧС.
3. Дать сравнительную характеристику предъявляемым жалобам у пациентов с декомпенсированной формой генерализованной патологической стираемости зубов.

Материалы и методы исследования

Обследовано 66 пациентов с декомпенсированной формой генерализованной патологической стираемости зубов в возрасте от

17 до 55 лет, обратившихся в клинику «Дентал Форте» (г. Набережные Челны) с различным видом жалобами на дискомфорт в области ВНЧС. Пациенты распределены по возрастным группам: 1-я — 17–25 лет, 2-я — 25–35 лет, 3-я — 35–45 лет, 4-я — 45–55 лет.

Результаты исследования

Анализируя сведения клинического обследования пациентов с декомпенсированной формой генерализованной патологической стираемости зубов, обратившихся за медицинской стоматологической помощью в клинику «Дентал Форте» с различными жалобами на состояние в области ВНЧС, установлены некоторые особенности. При опросе пациентов выделены следующие жалобы: щелчки в области ВНЧС, боль в области ВНЧС, боль при жевании, боль при открывании рта, боль в сочетании со щелчками в области ВНЧС, достаточно часто дисфункции в области ВНЧС сопровождаются головными болями.

В первую очередь пациенты были распределены по возрасту (рис. 1).

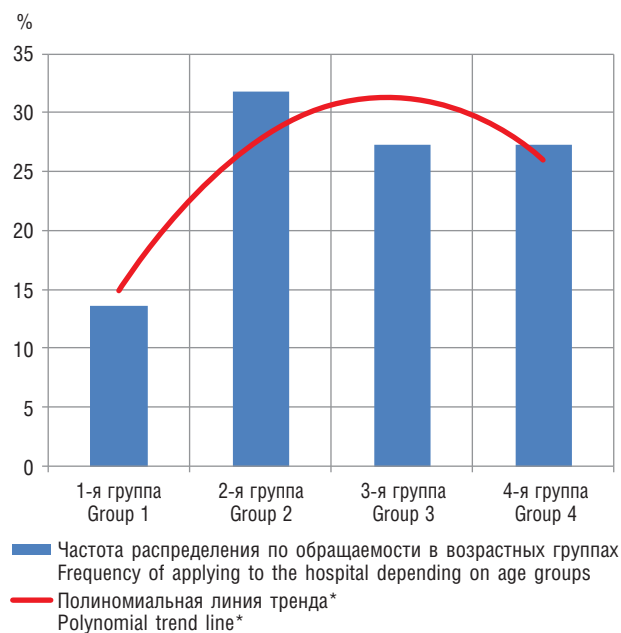


Рис. 1. Изменения частоты (в %) обращаемости пациентов с жалобами на состояние височно-нижнечелюстного сустава с возрастом. * Полиномиальная линия тренда используется для описания величин, попеременно возрастающих и убывающих. Она полезна для анализа большого набора данных о нестабильной величине

Fig. 1. Changes in the frequency (%) of patients' applying to the hospital with complaints of temporomandibular joint disorders. * A polynomial trend line is used to describe values that alternately increase and decrease. It is useful for analyzing a large set of data about an unstable value

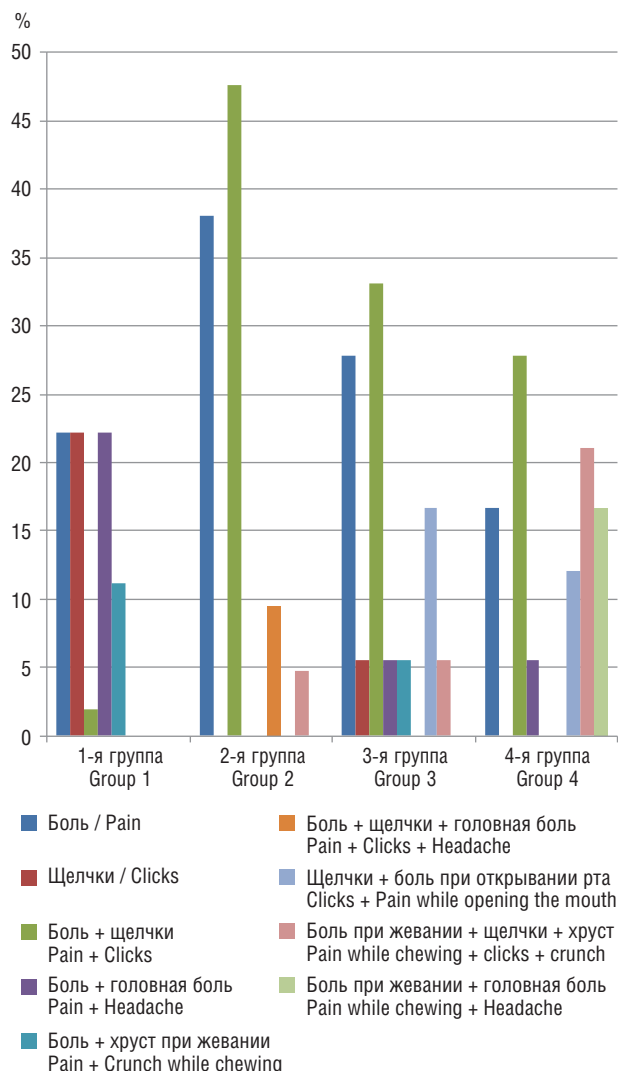


Рис. 2. Распределение жалоб (в %) у обследованных пациентов с декомпенсированной формой генерализованной патологической стираемости зубов по возрастным группам

Fig. 2. Percentage distribution of complaints (%) in examined patients with decompensated form of dental abrasion in the age groups

Как следует из графического изображения изменений частоты обращаемости пациентов с возрастом с различного вида жалобами на состояние ВНЧС, наибольшее количество обследуемых пришлось на 2-ю возрастную группу (25–35 лет). При сравнении с 1-й группой (17–25 лет), обращаемость увеличилась в 2,33 раза, следовательно, возрастной период 25–35 лет является характерным для значительного проявления дисфункций в области ВНЧС. Уже в следующие возрастные периоды — 3-й и 4-й (35–45 лет и 45–55 лет) равнозначно на 14,2 % случаев обращаемость снижается и стабилизируется.

Распределение жалоб у обследованных пациентов с декомпенсированной формой



Рис. 3. Распределение жалоб (в %) у обследованных пациентов 1-й возрастной группы (17–25 лет)

Fig. 3. Percentage distribution of complaints (%) in examined patients of the first age group (17–25 years old)

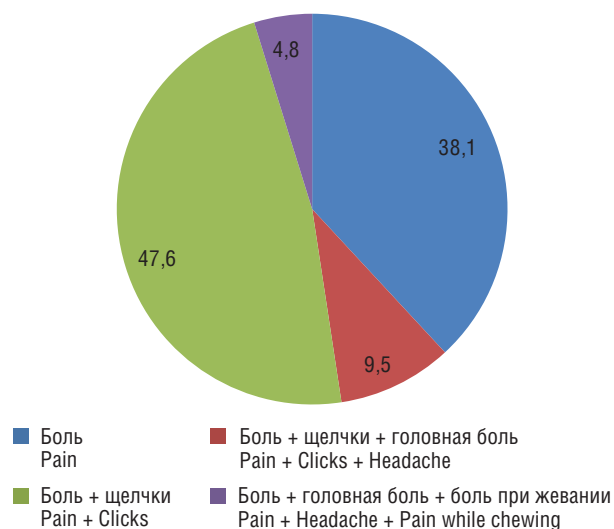


Рис. 4. Распределение жалоб (в %) у обследованных пациентов 2-й возрастной группы (25–35 лет)

Fig. 4. Percentage distribution of complaints (%) in examined patients of the second age group (25–35 years old)

генерализованной патологической стираемости зубов по возрастным группам представлено на графике (рис. 2).

На основании распределения жалоб у обследованных пациентов по возрастным группам выявлено следующее. Пациенты в возрасте 17–25 лет указывают на «боль», «щелчки», «боль и щелчки» в области ВНЧС, «боль в сопровождении головной болью». Отмечено, что в процентном распределении эти жалобы пропорциональны по частоте (рис. 3).

В следующей возрастной группе, наиболее многочисленной, выявлены «боль» (38,1 % случаев), «боль и щелчки» (47,6 % случаев), «боль и щелчки в сопровождении головной боли» (9,5 % случаев) в области ВНЧС,

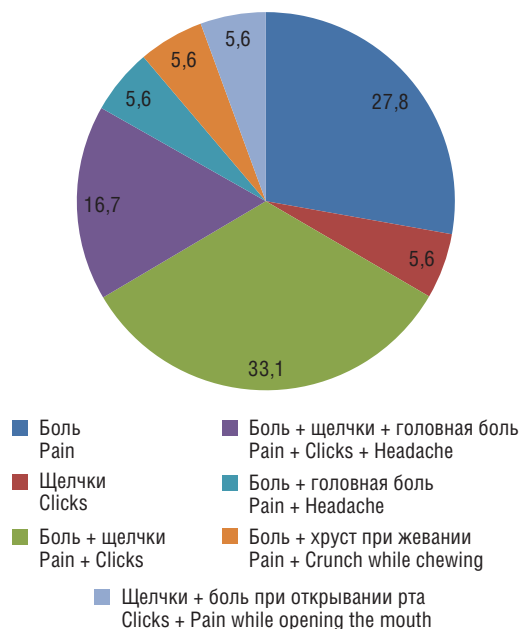


Рис. 5. Распределение жалоб (в %) у обследованных пациентов 3-й возрастной группы (35–45 лет)

Fig. 5. Percentage distribution of complaints (%) in examined patients of the third age group (35–45 years old)

«боль» и «головная боль при жевании» (4,8 % случаев) (рис. 4).

Наблюдается увеличение в разнообразии жалоб у пациентов с увеличением возраста (3-я группа — 35–45 лет), а в процентном выражении — снижение в их распределении (рис. 5). В то же время значительное число среди них занимают «боль» (27,8 % случаев), «боль + щелчки» (33,1 % случаев) и «боль + + щелчки + головная боль» (16,7 % случаев).

У пациентов в возрасте 45–55 лет (4-я группа) количество жалоб и их разнообразие то же, что и в предыдущей возрастной группе (рис. 6). Отмечено, что жалобы только на «боль» уменьшились, но увеличилось количество жалоб на «боль» в сочетании с жеванием, с головной болью, с хрустом и т. д.

Следовательно, если не оказывается врачебная стоматологическая помощь пациентам с декомпенсированной формой генерализованной патологической стираемости зубов, с возрастом состояние их ВНЧС усугубляется, что проявляется в увеличении разнообразия жалоб пациентов.

Выводы

1. Возрастной период 25–35 лет является характерным для значительного проявления дисфункций в области ВНЧС.
2. К 35–45 годам у пациентов жалобы на дискомфорт в области ВНЧС увеличиваются,



Рис. 6. Распределение жалоб (в %) у обследованных пациентов 4-й возрастной группы (45–55 лет)

Fig. 6. Distribution of complaints (%) in examined patients of the fourth age group (45–55 years old)

наблюдается разнообразие жалоб, а в процентном выражении — снижение в их распределении.

3. У пациентов в возрасте 45–55 лет количество жалоб и их разнообразие то же, что и в предыдущей возрастной группе, однако жалобы только на одну «боль» уменьшились, но увеличилось количество жалоб на «боль» в сочетании с жеванием, головной болью, хрустом и т. д.
4. Для постановки правильного диагноза и назначения качественного лечения рекомендуем проводить комплексное обследование пациентов с декомпенсированной формой генерализованной патологической стираемости зубов и жалобами в области ВНЧС у специалистов различного профиля: врача-ортодонта, врача-гнатолога, врача-остеопата, врача функциональной диагностики, врача-рентгенолога, врача-невролога, врача — стоматолога-ортопеда.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Долгалев А.А. Комплексная диагностика окклюзионных нарушений зубных рядов у пациентов с патологией височно-нижнечелюстного сустава // Вестник новых медицинских технологий. — 2008. — Т. 15. — № 2. — С. 226–228. [Dolgalev AA. Kompleks-

- naya diagnostika okklyuzionnykh narushenii zubnykh ryadov u patsiyentov s patologiyey visochno-nizhnechelyustnogo sustava. *Vestnik novykh medicinskih tekhnologii*. 2008;15(2):226-228. (In Russ.)]
2. Доусон П.Е. Функциональная окклюзия: от височно-нижнечелюстного сустава до планирования улыбки / Пер с англ. под ред. Д.Б. Конева. — М.: Практическая медицина, 2016. — С. 79–85. [Dawson PE. Functional occlusion from TMJ to smile design. Translated from English, ed. by D.B. Konev. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2016. P. 79-85. (In Russ.)]
 3. Зизевский С.Л. Диагностические аспекты дисфункции височно-нижнечелюстного сустава. — Казань, 1992. — С. 84–87. [Zizevskiy SL. Diagnosticheskiye aspekty disfunktsii visochno-nizhnechelyustnogo sustava. Kazan'; 1992. P. 84-87. (In Russ.)]
 4. Калпакьянц О.Ю. Профилактика и лечение заболеваний височно-нижнечелюстного сустава у детей и подростков. — Тверь, 1996. — 24 с. [Kalpak'yants OYu. Profilaktika i lecheniye zaboлевaniy visochno-nizhnechelyustnogo sustava u detey i podrostkov. Tver'; 1996. 24 p. (In Russ.)]
 5. Каспарова Н.Н., Колесов А.А., Воробьев Ю.И. Заболевания височно-нижнечелюстных суставов у детей и подростков. — М.: Медицина, 1981. — 159 с. [Kasparova NN, Kolesov AA, Vorob'yev Yul. Zabolevaniya visochno-nizhnechelyustnykh sustavov u detey i podrostkov. Moscow: Meditsina; 1981. 159 p. (In Russ.)]
 6. Функционально-дистензионные заболевания височно-нижнечелюстного сустава у детей и подростков с нормальной окклюзией (клиника, диагностика, лечение). Презентация, доклад. — М.: ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», 2000. — 46 с. [Funktsional'no-distenzi-onnyye zabolevaniya visochno-nizhnechelyustnogo sustava u detey i podrostkov s normal'noy okklyuziyey (klinika, diagnostika, lecheniye) Prezentatsiya, doklad. Moscow: Moscow state medical and dental University named after A.I. Evdokimov; 2000. — 46 p. (In Russ.)]. Доступно по: <https://presentacii.ru/presentation/funktsionalnodistenziyonnye-zabolevaniya-visochnonizhnechelyustnogo-sustava-u-detey-i-podrostkov-klinika--diagnostika-i-lechenie>. Ссылка активна на 15.03.2020.
 7. Постников М.А., Трунин Д.А., Габдрафиков Р.Р., и др. Диагностика дисфункции ВНЧС и планирование комплексного стоматологического лечения на клиническом примере // Институт стоматологии. — 2018. — № 3. — С. 78–81. [Postnikov MA, Trunin DA, Gabdrifikov RR, et al. Diagnostika disfunktsii VNCHS i planirovaniye kompleksnogo stomatologicheskogo lecheniya na klinicheskom primere. *Institut stomatologii*. 2018;(3):78-81. (In Russ.)]
 8. Постников М.А., Кортунова Е.О., Кирилин М.М. Профилактическое съемное протезирование пациентов на этапе ортодонтического лечения брекет-системой // Аспирантский вестник Поволжья. — 2019. — № 1-2. — С. 122–130. [Postnikov MA, Kortunova EO, Kirilin MM. Profilakticheskoye s'yemnoye protezirovaniye patsiyentov na etape ortodonticheskogo lecheniya breket-sistemoy. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya*. 2019;(1-2):122-130. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2019.19.1.122-130>.
 9. Ронкин К. Использование релаксации мышц головы и шеи с помощью миомонитора для определения идеальной окклюзии при ортопедическом или ортодонтическом лечении // *Dental Market*. — 2009. — № 5. — С. 27–32. [Ronkin K. Ispol'zovaniye relaksatsii myshts golovy i shei s pomoshch'yu miomonitora dlya opredeleniya ideal'noi okklyuzii pri ortopedicheskom ili ortodonticheskom lechenii. *Dental Market*. 2009;(5):27-32. (In Russ.)]
 10. Carr AB, Donegan SJ, Christensen LV, et al. An electrognathographic study of aspects of 'deprogramming' of human jaw muscles. *J Oral Rehabil*. 1991;18(2):143-148. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2842.1991.tb00041.x>.
 11. Dowson PE. New definition for relating occlusion to varying conditions of the temporomandibular joint. *J Prosthet Dent*. 1995;75(6):619-627. [https://doi.org/10.1016/s0022-3913\(05\)80315-4](https://doi.org/10.1016/s0022-3913(05)80315-4).

■ Информация об авторе

Рустем Равилевич Габдрафиков — соискатель кафедры стоматологии ИПО, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара; врач стоматолог-ортопед, ООО «Дентал Форте Престиж», Набережные Челны. E-mail: postnikovortho@yandex.ru.

■ Information about the author

Rustem R. Gabdrifikov — Postgraduate Student, Dentistry Department of EPI, Samara State Medical University, Samara, Russia; Orthopedist, "Dental Forte", Naberezhnye Chelny, Russia. E-mail: postnikovortho@yandex.ru.

ИЗУЧЕНИЕ КАЧЕСТВА КРАЕВОГО ПРИЛЕГАНИЯ КАРКАСОВ ИСКУССТВЕННЫХ КОРОНОК, ИЗГОТОВЛЕННЫХ С ПОМОЩЬЮ ТРАДИЦИОННЫХ И ЦИФРОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Е.Н. Жулев¹, Ю.А. Вокулова²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород

² Федеральное государственное казенное учреждение «Поликлиника № 2 Федеральной таможенной службы России», Нижний Новгород

Для цитирования: Жулев Е.Н., Вокулова Ю.А. Изучение качества краевого прилегания каркасов искусственных коронок, изготовленных с помощью традиционных и цифровых технологий // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 1–2. – С. 85–90. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.85-90>

Поступила: 17.01.2020

Одобрена: 25.02.2020

Принята: 16.03.2020

■ **Цель исследования.** Изучить качество краевого прилегания каркасов искусственных коронок, изготовленных с помощью CAD/CAM-системы и методом литья. **Материалы и методы.** В данной статье представлена оценка качества краевого прилегания каркасов искусственных коронок, изготовленных с помощью CAD/CAM-системы KaVo ARCTICA по цифровым изображениям зубных рядов, созданных внутриротовым лазерным сканером iTero Cadent, и каркасов из кобальт-хромового сплава, изготовленных методом литья. Для изучения качества краевого зазора каркасов искусственных коронок использовали компьютерную программу Image J. Для статистического анализа полученных данных применяли непараметрический критерий Уилкоксона – Манна – Уитни для связанных выборок. **Результаты.** Нами было выявлено, что среднее значение величины краевого зазора между культей зуба экспериментальной модели и каркасами искусственных коронок, изготовленных в фрезерно-шлифовальном станке KaVo ARCTICA Engine из титановой заготовки Titan-Blank, составляет 21,79 мкм. Среднее значение величины цементного зазора каркасов искусственных коронок, изготовленных традиционным методом литья, составляет 77,18 мкм. Величина краевого зазора каркасов искусственных коронок, изготовленных с помощью CAD/CAM-системы KaVo ARCTICA, оказалась в 2,8 раза меньше, чем величина краевого зазора каркасов, изготовленных традиционным методом литья с уровнем значимости $p < 0,05$ (V-критерий Уилкоксона для связанных выборок = 0, $p = 0,001$). **Заключение.** Результаты нашего исследования свидетельствуют, что каркасы искусственных коронок, изготовленные с помощью CAD/CAM-системы KaVo ARCTICA, обладают большей размерной точностью краевого прилегания по сравнению с каркасами искусственных коронок, изготовленными традиционным методом литья.

■ **Ключевые слова:** краевое прилегание; цифровые оттиски; CAD/CAM-системы; внутриротовой сканер.

STUDY OF THE QUALITY OF THE MARGINAL GAP OF ARTIFICIAL CROWN FRAMES MADE WITH THE USE OF TRADITIONAL AND DIGITAL TECHNOLOGIES

E.N. Zhulev¹, Yu.A. Vokulova²

¹ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

² Federal state official institution "Polyclinic No. 2 of the Federal Customs Service of Russia", Nizhny Novgorod, Russia

For citation: Zhulev EN, Vokulova YuA. Study of the quality of the marginal gap of artificial crown frames made with the use of traditional and digital technologies. *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya*. 2020;(1-2):85-90. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.85-90>

Received: 17.01.2020

Revised: 25.02.2020

Accepted: 16.03.2020

■ **The aim** of the study is to evaluate the quality of the marginal gap of the frames of artificial crowns made with the use of CAD/CAM system and by casting method. **Materials and methods.** The article presents an assessment of the quality of the edge fitting of artificial crown frames made by means of CAD/CAM system KaVo ARCTICA on digital images of dentition created by intraoral laser scanner iTero Cadent and frames made of Co-Cr by the method of casting. The Image J computer program was used to study the quality of the marginal gap of artificial crown frames.

For statistical analysis of the obtained data nonparametric Wilcoxon-Mann-Whitney test was used for the evaluation of the related samples. **Results.** We found that the average value of the marginal gap between the tooth stump of the experimental model and the frames of artificial crowns made in the KaVo ARCTICA Engine milling and grinding machine from the titanium blank Titan-Blank is 21.79 microns. The average value of the cement gap of the frames of artificial crowns made by the traditional casting method is 77.18 microns. The value of the marginal gap of artificial crown frames made by using the CAD/CAM system KaVo ARCTICA was 2.8 times less than the value of the marginal gap of frames made by the traditional casting method with a significance level of $p < 0.05$ (V-Wilcoxon criterion for related samples = 0, $p = 0.001$). **Conclusion.** The results of our study indicate that the frames of artificial crowns made with the use of CAD/CAM system KaVo ARCTICA have a greater dimensional accuracy of the marginal gap compared to the frames of artificial crowns made by the traditional casting method.

■ **Keywords:** marginal gap; digital prints; CAD/CAM systems; intraoral scanner.

Введение

Металлокерамические реставрации до сих пор широко используются при протезировании дефектов твердых тканей зубов и зубных рядов [4]. Традиционная технология литья, применяемая при изготовлении каркасов металлокерамических протезов, заключается в следующем. Сначала получают оттиск протезного ложа, по которому изготавливают гипсовую модель. Культы препарированных зубов на гипсовой модели дважды покрывают лаком для компенсации усадки сплава. Далее создают репродукции каркасов искусственных коронок методом погружения культы в расплавленный воск до получения необходимой толщины. Моделируют литники, формуют в опоку, выплавляют воск в муфельной печи и отливают каркасы протезов из металлических сплавов (кобальт-хромовый сплав (КХС), никель-хромовый сплав (НХС)) [4]. Параллельно с этим на современном этапе развития ортопедической стоматологии используется полностью цифровой метод изготовления каркасов металлокерамических коронок, который включает в себя получение цифровых изображений зубных рядов пациента с помощью внутриротовых сканеров, виртуальное моделирование и изготовление

каркасов в фрезерно-шлифовальном станке CAD/CAM-системы [1–3, 5, 6]. Научных публикаций, посвященных сравнительной оценке качества краевого прилегания металлических каркасов искусственных коронок, полученных с применением традиционного метода литья и цифровой технологии, недостаточно, что и явилось обоснованием необходимости проведения данного исследования.

Цель исследования — изучить качество краевого прилегания каркасов искусственных коронок, изготовленных с помощью CAD/CAM-системы и методом литья.

Материалы и методы

Для изучения качества краевого прилегания каркасов искусственных коронок нами была разработана специальная схема проведения исследования (рис. 1), в которой была использована экспериментальная модель с подготовленной под искусственную коронку культей зуба 2.7 с циркулярным уступом в виде желоба (рис. 2).

На первом этапе с помощью внутриротового лазерного сканера iTero Cadent (США) были получены 11 цифровых изображений

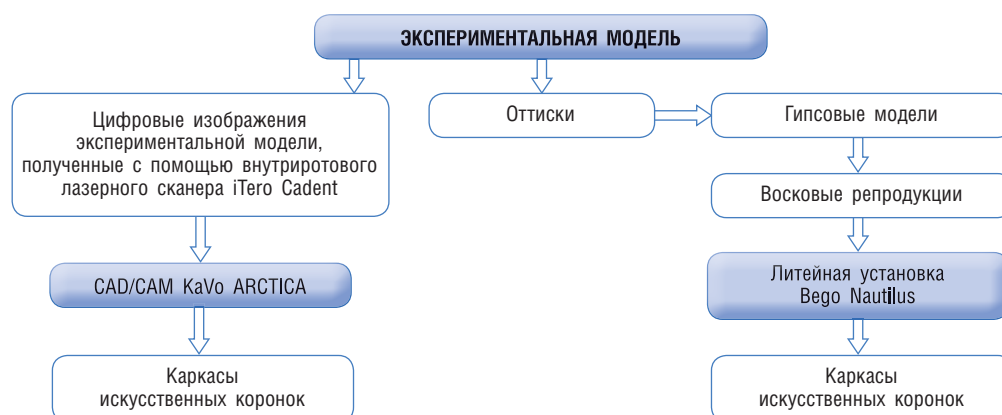


Рис. 1. Схема проведения эксперимента

Fig. 1. Scheme of the experiment

экспериментальной модели. В программном обеспечении Dental CAD 2.2 Valletta проводили моделирование каркасов искусственных коронок.

На втором этапе из титановой заготовки Titan-Blank в фрезерно-шлифовальном станке KaVo ARCTICA Engine были изготовлены 11 каркасов искусственных коронок.

На третьем этапе с экспериментальной модели были получены 11 двухслойных одноэтапных А-силиконовых оттисков (Express STD, Express XT RegularBody, 3M ESPE, США) и изготовлены 11 разборных моделей из высокопрочного гипса Fujirock (GC, Япония). С помощью технологии литья были получены 11 каркасов искусственных коронок из КХС.

На четвертом этапе проводили сравнение качества краевого прилегания каркасов искусственных коронок, изготовленных с помощью CAD/CAM KaVo ARCTICA, с качеством краевого прилегания каркасов искусственных коронок, изготовленных по традиционной технологии литья. Для оценки величины краевого зазора каркасов искусственных коронок применяли следующую методику. Область уступа подготовленного зуба экспериментальной модели окрашивали маркером для лучшей визуализации краевого линии уступа. Фотографии краевого зазора каркасов получали с помощью операционного микроскопа Leica M320 под 40-кратным увеличением на мезиальной, дистальной, оральной и вестибулярной поверхностях. С помощью компьютерной программы Image J измеряли величины краевого зазора искусственных коронок в 10 контрольных точках на каждой поверхности (рис. 3). Результаты измерений заносили в таблицы для последующего статистического анализа.

Для оценки качества краевого прилегания каркасов применяли критерии, разработанные компанией Renishaw (Великобритания): 0–19 мкм — отличное прилегание, отсутствие клинических проблем; 20–39 мкм — хорошее прилегание; 40–79 мкм — удовлетворительное; 80–119 мкм — приемлемое; 120 мкм — максимальное ограничение для надежного функционирования.

Результаты и обсуждение

Результаты по изучению величины краевого зазора каркасов искусственных коронок представлены в табл. 1 и 2.

Описательные статистики (табл. 3) и визуальный анализ гистограмм (рис. 4) позволяют качественно оценить характеристики распределения средних значений величины



Рис. 2. Экспериментальная модель

Fig. 2. Experimental model

краевого зазора. На основании этих данных мы сделали вывод, что распределения значений признаков в обеих группах отличаются от нормального (наблюдается ярко выраженная асимметрия, мультимодальность). Кроме того, сравниваемые группы являются связанными, так как все искусственные коронки были изготовлены для одной экспериментальной модели, но разными методами. В связи с этим для анализа данных применяли непараметрический V-критерий Уилкоксона – Манна – Уитни для связанных выборок. Анализ проводился в программной среде R, предназначенной для статистической обработки данных и работы

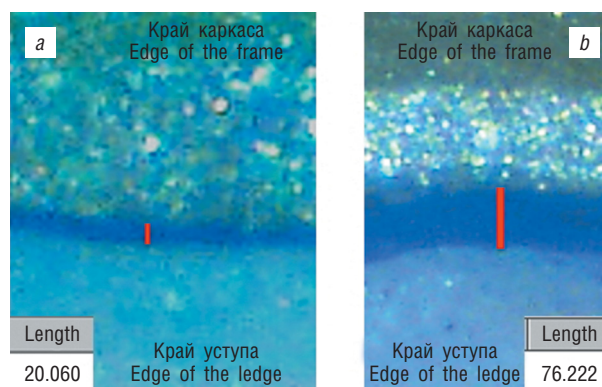


Рис. 3. Измерение краевого зазора каркасов искусственных коронок в компьютерной программе Image J: *a* — величина краевого зазора каркаса, изготовленного в CAD/CAM-системе KaVo ARCTICA, — 20,060 мкм; *b* — величина краевого зазора каркаса, изготовленного методом литья, — 76,222 мкм

Fig. 3. Measurement of the marginal gap of artificial crown frames with the computer program Image J: *a* — the value of the edge gap of the frame made in the CAD/CAM system KaVo ARCTICA is 20.060 microns; *b* — the value of the marginal gap of the frame made by casting is 76.222 microns

Таблица 1 / Table 1

Средние величины краевого зазора каркасов искусственных коронок, созданных с помощью CAD/CAM KaVo ARCTICA, мкм
Average values of the marginal gap of the frames of artificial crowns made with the use of CAD/CAM KaVo ARCTICA, microns

n	Поверхности зуба			
	мезиальная	дистальная	оральная	щечная
1	25,8606	25,3413	14,4929	14,6233
2	26,3228	23,5348	18,2259	22,4082
3	18,8766	18,8218	19,8234	34,0726
4	23,2197	22,3077	20,9960	27,7382
5	25,5873	22,6831	18,3695	21,9846
6	27,8276	27,1179	17,6620	23,7557
7	18,2496	30,7128	18,3603	21,7365
8	17,5962	15,7975	19,4503	21,1620
9	18,6539	16,8027	24,9438	15,9147
10	25,1898	26,8864	20,8579	21,7525
11	17,8571	25,2464	21,3155	18,6675
Среднее значение				21,7911

Таблица 2 / Table 2

Средние величины краевого зазора каркасов искусственных коронок, созданных по традиционной технологии литья из КХС, мкм
Average values of the marginal gap of the frames of the artificial crowns made of Co-Cr with the use of traditional casting technology, microns

n	Поверхности зуба			
	мезиальная	дистальная	оральная	щечная
1	69,4759	96,5628	91,4691	70,3620
2	67,7418	73,2287	90,3666	76,1360
3	85,7697	60,7552	74,2173	75,2850
4	79,0040	89,6184	80,0235	66,5002
5	66,6137	86,3708	66,0705	86,8570
6	66,8435	79,2615	76,7699	92,5928
7	73,9825	73,6988	78,5381	80,8690
8	65,6938	80,0303	66,1116	87,8103
9	87,2264	58,7426	85,3112	69,3210
10	82,5405	76,7097	82,3566	62,9565
11	77,8177	75,9248	81,1599	81,3306
Среднее значение				77,1825

Таблица 3 / Table 3

Описательные статистики распределения значений величины краевого зазора
Descriptive statistics of the distribution of values of the marginal gap

Метод изготовления каркасов искусственных коронок	n	Среднее $\pm$ стандартное отклонение	Медиана	Минимум	Максимум	25-й процентиль	75-й процентиль	Стандартная ошибка среднего
Цифровой (CAD/CAM)	11	21,79 $\pm$ 1,908	22,26	18,50	24,09	20,43	23,23	0,58
Традиционный (литье)	11	77,18 $\pm$ 2,303	76,77	74,01	81,97	75,65	78,83	0,69

Примечание. Во всех таблицах n — количество каркасов искусственных коронок.

Note. In all tables, n — the number of the frames of the artificial crowns.

с графикой. В данном исследовании в качестве критического был принят уровень значимости $p = 0,05$.

Нами было выявлено, что среднее значение величины краевого зазора между культей зуба экспериментальной модели и каркасами искусственных коронок, изготовленных в фрезерно-шлифовальном станке KaVo ARCTICA Engine из титановой заготовки Titan-Blank, составляет 21,79 мкм, что соответствует «хорошему краевому прилеганию» по критериям Renishaw. Среднее значение величины цементного зазора каркасов искусственных коронок, изготовленных традиционным методом литья, составляет 77,18 мкм, что соответствует «удовлетворительному краевому прилеганию» по критериям Renishaw. Величина краевого зазора каркасов искусственных коронок, изготовленных с помощью CAD/CAM-системы KaVo ARCTICA, оказалась в 2,8 раза меньше, чем величина краевого зазора каркасов, изготовленных традиционным методом литья с уровнем значимости $p < 0,05$ (V-критерий Уилкоксона для связанных выборок = 0, $p = 0,001$).

Представляют интерес исследования иностранных авторов, занимающихся изучением данной проблемы. В частности, J. Ng et al. [7] в своем исследовании пришли к выводу, что полностью цифровой метод позволяет получить каркасы несъемных протезов с меньшим краевым зазором (48 ± 25 мкм) по сравнению с каркасами, изготовленными по традиционной технологии литья (74 ± 47 мкм), что свидетельствует о заметном отличии от полученных нами данных.

Заключение

Результаты нашего исследования свидетельствуют, что каркасы искусственных коронок, изготовленные с помощью CAD/CAM-системы KaVo ARCTICA, обладают большей размерной точностью краевого прилегания по сравнению с каркасами искусственных коронок, изготовленными традиционным методом литья.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Вокулова Ю.А., Жулев Е.Н. Оценка точности получения оттисков зубных рядов с применением технологии лазерного сканирования // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5. – С. 164. [Vokulova YuA, Zhulev EN. Evaluation of the

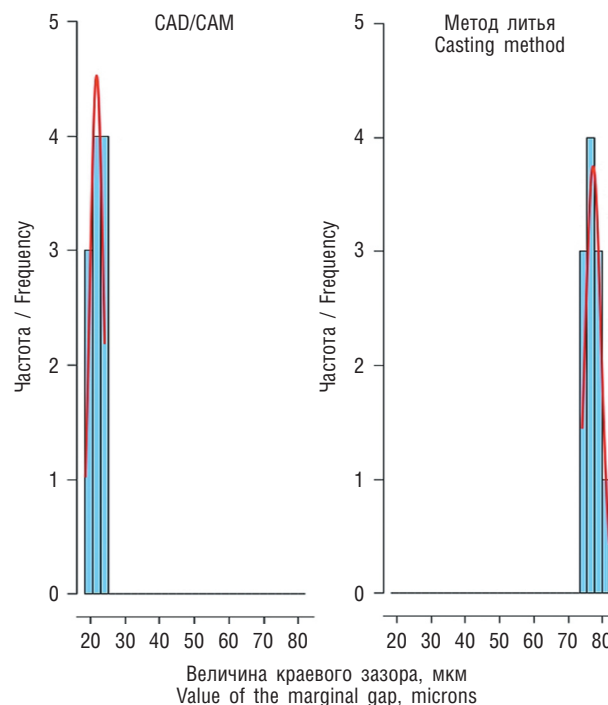


Рис. 4. Гистограммы распределения значений признака «Величина краевого зазора»

Fig. 4. Histograms. Distribution of values of the marginal gap

accuracy of obtaining impressions of the dentition with the use of technology of laser scanning. *Modern problems of science and education*. 2016;(5):164. (In Russ.)]

2. Жулев Е.Н., Вокулова Ю.А. Изучение размерной точности цифровых оттисков, полученных с помощью внутриротового сканера iTero // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 12-2. – С. 257–261. [Zhulev EN, Vokulova YuA. Evaluation of dimensional accuracy digital impressions obtained using the intraoral scanner Itero. *International journal of applied and fundamental research*. 2016;(12-2):257-261. (In Russ.)]
3. Жулев Е.Н., Вокулова Ю.А. Сравнительная оценка размерной точности оттисков в эксперименте // *Dental Forum*. – 2017. – № 1. – С. 38–42. [Zhulev EN, Vokulova YuA. Sravnitel'naya otsenka razmernoy tochnosti ottiskov v eksperimente. *Dental Forum*. 2017;(1):38-42. (In Russ.)]
4. Розенштиль С.Ф. Ортопедическое лечение несъемными протезами. – М.: Медпресс, 2010. – 940 с. [Rozenshtil' SF. Ortopedicheskoye lecheniye nes'yemnymi protezami. Moscow: Medpress; 2010. 940 p. (In Russ.)]
5. Ряховский А.Н. Цифровая стоматология. – М.: Авантис, 2010. – 282 с. [Ryakhovskiy AN. Tsifrovaya stomatologiya. Moscow: Avantis; 2010. 282 p. (In Russ.)]
6. Шустова В.А., Шустов М.А. Применение 3D-технологий в ортопедической стоматологии. – СПб.:

СпецЛит, 2016. — 159 с. [Shustova VA, Shustov MA. *Primeneniye 3D-tekhnologiy v ortopedicheskoy stomatologii*. Saint Petersburg: SpetsLit; 2016. 159 p. (In Russ.)]

7. Ng J, Ruse D, Wyatt Ch. A comparison of the marginal fit of crowns fabricated with digital and conventional methods. *J Prosthet Dent*. 2014;112(3):555-560. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2013.12.002>.

■ Информация об авторах

Евгений Николаевич Жулев — профессор кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России. E-mail: hrustalev54@mail.ru.

Юлия Андреевна Вокүлова — заведующий стоматологическим отделением, врач — стоматолог-ортопед, ФГКУ «Поликлиника № 2 Федеральной таможенной службы России», Нижний Новгород. E-mail: vokulova@rambler.ru.

■ Information about the authors

Evgenii N. Zhulev — Professor, Department of Orthopaedic Dentistry and Orthodontics, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. E-mail: hrustalev54@mail.ru.

Yuliya A. Vokulova — Head of the Dental Department, Stomatologist-Orthopedist, Polyclinic No. 2 of the Federal Customs Service of Russia, Nizhny Novgorod, Russia. E-mail: vokulova@rambler.ru.

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СТРУКТУР КЕРАТИНИЗИРОВАННОЙ ДЕСНЫ И НАРУЖНОЙ КОРТИКАЛЬНОЙ ПЛАСТИНКИ В ОБЛАСТИ ИНТАКТНЫХ ФРОНТАЛЬНЫХ ЗУБОВ НА ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ

И.А. Костионова-Овод

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара;

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Самарская областная клиническая стоматологическая поликлиника», Самара

Для цитирования: Костионова-Овод И.А. Рентгенологический анализ структур кератинизированной десны и наружной кортикальной пластинки в области интактных фронтальных зубов на верхней челюсти // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 1–2. – С. 91–95. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.91-95>

Поступила: 23.01.2020

Одобрена: 28.02.2020

Принята: 16.03.2020

■ **Цель исследования** — сравнение рентгенологических показателей кератинизированной десны и наружной кортикальной пластинки в области фронтальных зубов на верхней челюсти. **Материалы и методы.** Для выполнения работы было проведено клиническое обследование 50 пациентов от 18 до 60 лет. Данным пациентам проводили 3D компьютерную томографию, на основе которой делали вывод о толщине кератинизированной десны в области зубов 1.1, 1.2, 1.3, 2.1, 2.2, 2.3. **Результаты.** Выявлена сходная тенденция на каждом уровне измерения для центральных и латеральных резцов. Средние значения толщины десны уменьшались по направлению к коронке зуба. Толщина наружной кортикальной пластинки имела самые низкие показатели для всех изучаемых зубов на уровне вершины альвеолярного гребня и постепенно увеличивалась в апикальную сторону. Наиболее тонкую наружную кортикальную пластинку и десну регистрировали в области клыков. **Вывод.** Толщина десны непосредственным образом связана с толщиной кортикальной пластинки. В процентном отношении толщина десны составляет $132 \pm 9,5$ % от толщины кортикальной пластинки.

■ **Ключевые слова:** рецессия десны; толщина кератинизированной десны; компьютерная томография.

X-RAY TESTING OF STRUCTURES OF KERATINIZED GUM AND EXTERNAL CORTICAL PLATE IN THE FIELD OF INTACT FRONTAL TEETH ON THE UPPER JAW

I.A. Kostionova-Ovod

Samara State Medical University, Samara, Russia;

Samara Regional Clinical Dental Clinic, Samara, Russia

For citation: Kostionova-Ovod IA. X-ray testing of structures of keratinized gum and external cortical plate in the field of intact frontal teeth on the upper jaw. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya*. 2020;(1-2):91-95. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.91-95>

Received: 23.01.2020

Revised: 28.02.2020

Accepted: 16.03.2020

■ **Objectives.** Comparison of radiological parameters of the keratinized gum and the external cortical plate in the area of the front teeth on the upper jaw. **Material and methods.** Clinical examination of 50 patients aged 18 to 60 years was carried out in order to perform the work. These patients underwent 3D computed tomography which allowed to study the thickness of the keratinized gums in the dental area 1.1, 1.2, 1.3, 2.1, 2.2, 2.3. **Results.** The results of the research revealed a similar trend at each level of measurement for the central and lateral incisors. The average values of the gum thickness decreased in the direction of the tooth crown. The thickness of the outer cortical plate had the lowest values in all studied teeth at the level of the alveolar crest apex and gradually increased in the apical direction. The thinnest external cortical plate and gums were revealed in canines. **Conclusion.** The performed study showed that thickness of the gum is directly related to the thickness of the cortical plate. In percentage terms the gum thickness is $132 \pm 9.5\%$ of the thickness of the cortical plate.

■ **Keywords:** gum recession; keratinized gum thickness; computed tomography.

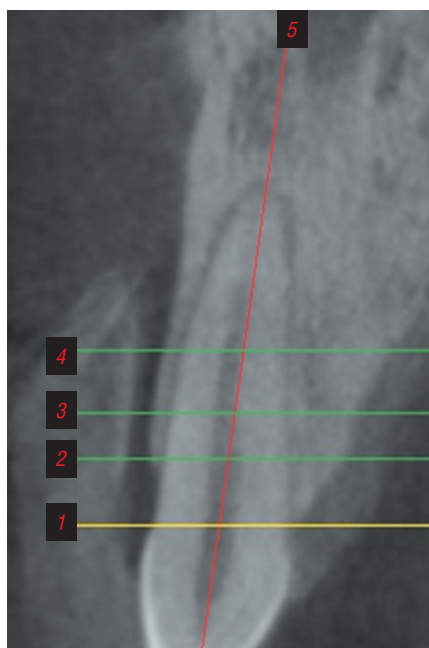


Рис. 1. Вид поперечного сечения зуба. Красная вертикальная линия 5 обозначает длинную ось зуба. Зеленые горизонтальные линии: 2 — вершина наружной кортикальной пластинки; 3 — 2 мм апикальнее от вершины кортикальной пластинки; 4 — 5 мм от вершины кортикальной пластинки. Желтая линия 1 — цементно-эмалевое соединение

Fig. 1. Type of cross-section of the tooth. The red vertical line 5 indicates the long axis of the tooth. Green horizontal lines: 2 — the top of the outer cortical plate; 3 — 2 mm apically from the top of the cortical plate; 4 — 5 mm from the top of the cortical plate. Yellow line 1 — cement and enamel connection

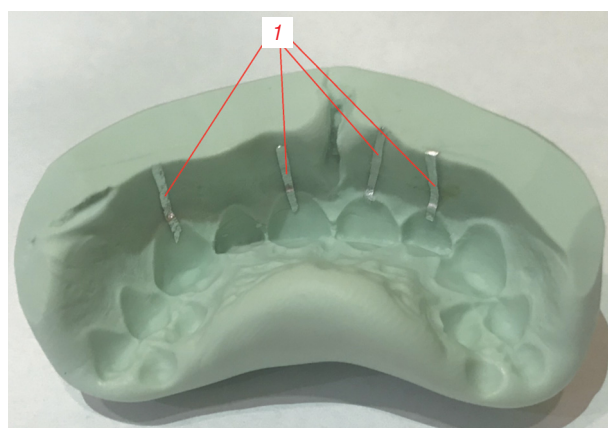


Рис. 2. Фото силиконового ключа со свинцовыми пластинками (1) в области изучения толщины наружной кортикальной пластинки и кератенизированной десны

Fig. 2. Photo of a silicone key with the lead plates (1) in the study of the thickness of the outer cortical plate and keratinized gum

Введение

На сегодняшний день одной из самых распространенных проблем, встречаемых в пародонтологии, является рецессия десны [1]. Развитие рецессии десны приводит к обнажению части корня зуба, что зачастую сопровождается гиперчувствительностью зубов, развитием кариеса корня и значительным снижением эстетических параметров [5]. Огромное значение в лечении рецессии десны имеет состояние тканей, окружающих зубы [2].

В особенности, значимым фактором, влияющим на успех будущего лечения, является толщина прикрепленной десны [4], которая позволяет оценить целесообразность хирургического лечения рецессии десны и прогнозировать его результаты [2, 3].

Цель работы — сравнение рентгенологических показателей кератинизированной десны и наружной кортикальной пластинки в области фронтальных зубов на верхней челюсти.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 50 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет с интактными фронтальными зубами на верхней челюсти. Критериями исключения были: наличие рецессии десны, воспалительные признаки заболеваний пародонта, а также тяжелые системные заболевания.

Для оценки и сравнения рентгенологических показателей толщины наружной кортикальной пластинки и толщины десны мы проводили 3D-компьютерную томографию (томограф GALILEOS The Dental Company SIRONA). Вышеуказанные показатели изучали на зубах 1.1, 1.2, 1.3, 2.1, 2.2, 2.3 в трех разных местах: на уровне вершины альвеолярного гребня и на расстоянии 2 и 5 мм от его вершины (рис. 1).

На снимках получали продольный срез, который делил зуб на две равные части.

Толщину кератенизированной десны на КТ-снимках изучали при помощи предварительно изготовленного специального силиконового ключа. Данный ключ строго повторял анатомию слизистой оболочки в изучаемой области, а для большей визуализации границы перехода силиконового материала и десны снабжен специальными маркерами (рис. 2). Толщина в 1,5 мм оценивалась нами как порог от среднего фенотипа к толстому, толщина в 1 мм — как граница перехода от тонкого к среднему.

Таблица 1 / Table 1

Средняя толщина наружной кортикальной пластинки ($n = 50$)Average thickness of the outer cortical plate ($n = 50$)

Точки измерения	Центральный резец, мм	Боковой резец, мм	Клык, мм
На уровне вершины альвеолярного гребня	$0,55 \pm 0,15$	$0,5 \pm 0,16$	$0,52 \pm 0,19$
На расстоянии 2 мм от вершины гребня	$0,91 \pm 0,28$	$0,95 \pm 0,31$	$0,89 \pm 0,27$
На расстоянии 5 мм от вершины гребня	$0,86 \pm 0,31$	$0,9 \pm 0,35$	$0,72 \pm 0,3$

Таблица 2 / Table 2

Средняя толщина десны ($n = 50$)The average thickness of the gingiva ($n = 50$)

Точки измерения	Центральный резец, мм	Боковой резец, мм	Клык, мм
На уровне вершины альвеолярного гребня	$1,06 \pm 0,4$	$0,97 \pm 0,31$	$0,86 \pm 0,25$
На расстоянии 2 мм от вершины гребня	$0,9 \pm 0,29$	$0,79 \pm 0,28$	$0,71 \pm 0,19$
На расстоянии 5 мм от вершины гребня	$1,5 \pm 0,5$	$1,4 \pm 0,42$	$0,75 \pm 0,3$

Результаты и обсуждение

Анализируя полученные данные, мы выявили небольшую разницу между толщинами наружных кортикальных пластинок среди фронтальной группы зубов. Толщина кортикальной пластинки латеральных резцов была чуть выше, нежели чем у центральных резцов и клыков. Самую тонкую наружную кортикальную пластинку определяли в основном на клыках. Наименьшую толщину десны в основном наблюдали у клыков.

Среднее расстояние между вершиной гребня альвеолярного отростка и эмалево-цементным соединением составило $1,75 \pm 0,8$ мм.

Результаты толщины наружной кортикальной пластинки и десны представлены в табл. 1 и 2.

Исходя из данных табл. 1 и 2, средняя толщина наружной кортикальной пластинки на центральных, боковых резцах и клыках составляла 0,77, 0,78 и 0,71 мм соответственно. Процент зубов с тонкой кортикальной пластинкой (<1 мм) был высоким и составил 73 %. Кроме этого, мы не наблюдали случаев, чтобы кортикальная пластинка имела толщину более 2 мм. Видна тенденция к увеличению толщины десны от клыков в направлении центральных резцов. Средняя толщина десны на центральных, боковых резцах и клыках составляла 1,15, 1,05 и 0,77 мм соответственно. Процент зубов с тонким фенотипом десны (<1 мм) составил 68 %. Помимо этого мы не выявили ни одного случая с толщиной десны ≥ 2 мм (рис. 3 и 4).

В итоге мы получили данные, что средняя толщина наружной кортикальной пластинки составляет $0,75 \pm 0,28$ мм, а десны — $0,99 \pm 0,31$ мм.

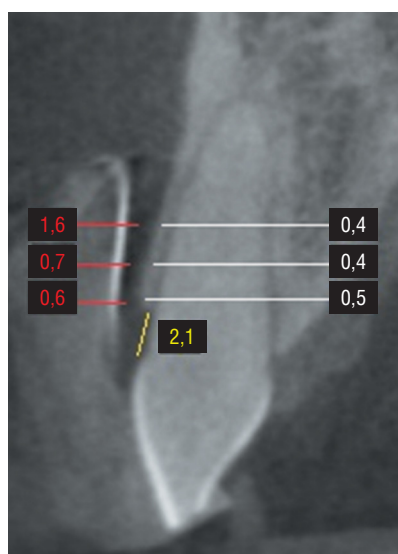


Рис. 3. Компьютерная томография поперечного среза зуба 2.1. Измерение толщины наружной кортикальной пластинки (белые линии), кератинизированной десны (красные линии) и расстояния от эмалево-цементного соединения до вершины наружной кортикальной пластинки (желтая линия). Результаты в мм

Fig. 3. CT of the cross section of the tooth 2.1. Measuring of the thickness of the outer cortical plate (white lines), the keratinized gum (red lines), and the distance from the enamel and cement joint to the top of the outer cortical plate (yellow line). Results in mm

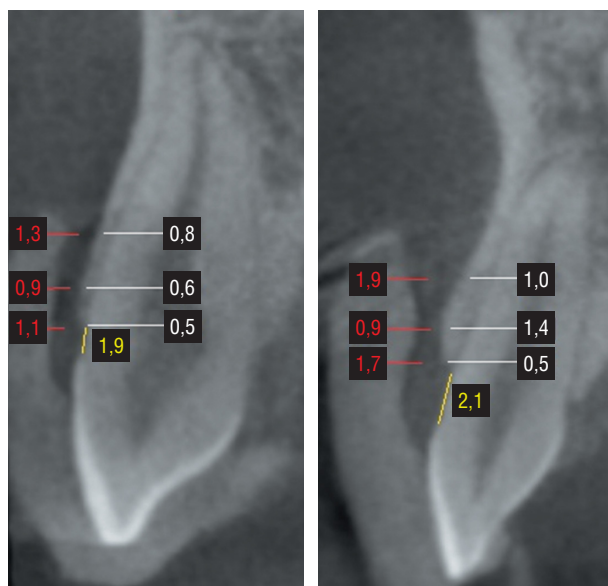


Рис. 4. Компьютерная томография поперечных срезов зубов 1.3 (слева) и 2.2 (справа). Измерение толщины наружной кортикальной пластинки (белые линии), кератинизированной десны (красные линии) и расстояния от эмалево-цементного соединения до вершины наружной кортикальной пластинки (желтая линия). Результаты в мм

Fig. 4. CT of cross sections of the teeth 1.3 (left) and 2.2 (right). Measuring of the thickness of the outer cortical plate (white lines), the keratinized gum (red lines), and the distance from the enamel and cement joint to the top of the outer cortical plate (yellow line). Results in mm

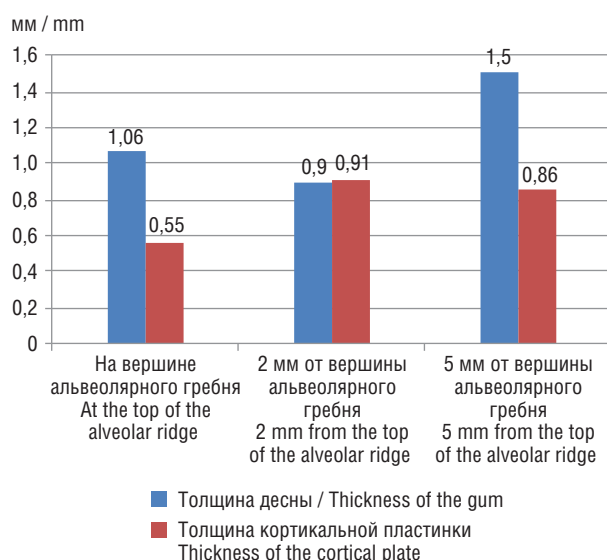


Рис. 5. Диаграмма соотношения средней толщины десны к толщине наружной кортикальной пластинки у центральных резцов

Fig. 5. Diagram of the ratio of the average gum thickness to the thickness of the outer cortical plate at the Central incisors

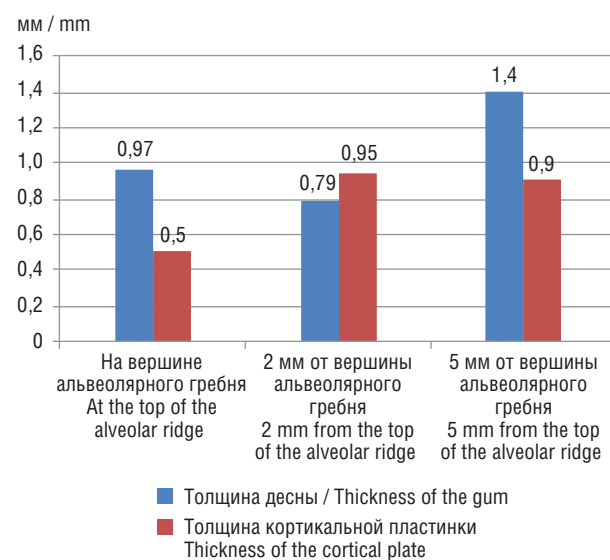
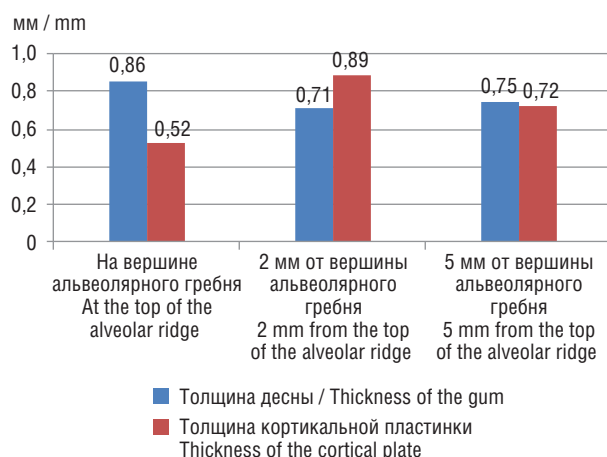


Рис. 6. Диаграмма соотношения средней толщины десны к толщине наружной кортикальной пластинки у боковых резцов

Fig. 6. Diagram of the ratio of the average gum thickness to the thickness of the outer cortical plate at the lateral incisors

Рис. 7. Диаграмма соотношения средней толщины десны к толщине наружной кортикальной пластинки у клыков

Fig. 7. Diagram of the ratio of the average gum thickness to the thickness of the outer cortical plate in canines

Сравнительное соотношение изучаемых параметров представлено на рис. 5–7.

Из диаграмм видна сходная тенденция на каждом уровне измерения для центральных и латеральных резцов. Средние значения толщины десны уменьшались по направлению к коронке зуба. Толщина наружной кортикальной пластинки имела самые низкие показатели для всех изучаемых зубов на уровне вершины альвеолярного гребня и постепенно увеличивалась в апикальную сторону. Наиболее тонкую наружную кортикальную пластинку и десну регистрировали в области клыков.

Заключение

Полученные нами результаты доказывают, что толщина десны непосредственным образом связана с толщиной кортикальной пластинки. В процентном отношении толщина десны составляет $132 \pm 9,5$ % от толщины кортикальной пластинки.

Таким образом, изучение взаимосвязи между клиническим состоянием десны разных фенотипов и наружной кортикальной пластинкой показало, что толстому фенотипу десны соответствует хорошо выраженная кортикальная пластинка, а тонкому десневому фенотипу — менее выраженная.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Зюлькина Л.А., Кобринчук К.Ю., Иванов П.В., Капалова Г.А. Механизмы возникновения и методы устранения рецессии десны // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 1. – 54–57. [Zyul'kina LA, Kobrinchuk KYu, Ivanov PV, Kapralova GA. Mechanisms of occurrence and methods of elimination of gum recession. *Modern problems of science and education*. 2017;(1):54-57. (In Russ.)]
2. Саркисян В.М., Зайратьянц О.В., Панин А.М., Панин М.Г. Морфологические особенности десны разных биотипов // Пародонтология. – 2012. – Т. 17. – № 1. – С. 26–29. [Sarkisyan VM, Zayrat'yants OV, Panin AM, Panin MG. Morphological features of gums of different biotypes. *Parodontologiya*. 2012;17(1):26-29. (In Russ.)]
3. Удочкина Л.А., Нуржанова С.С. Критерии оценки состояния слизистой оболочки десны в различных периодах онтогенеза // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 6. – № 3. – С. 257–258. [Udochkina LA, Nurzhanova SS. Criteria for evaluation of gingival mucous coat in different periods of ontogenesis. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2011;6(3):257-258. (In Russ.)]
4. Chakrapani S, Surekha G, Karyamsetti S, Sowjanya C. Increasing the width of attached gingiva by using modified apically repositioned flap – a case series. *J Indian Soc Periodontol*. 2019;23(2):172-176. https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_379_18.
5. Sarpangala M, Suryanarayan M, Shashikanth H, et al. Etiology and occurrence of gingival recession – an epidemiological study. *J Indian Soc Periodontol*. 2015;19(6):671-675. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.156881>.

■ Информация об авторе

Ирина Анатольевна Костионова-Овод — соискатель кафедры стоматологии ИПО, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России; врач-стоматолог, ГБУЗ «СОКСП», Самара. E-mail: iakostovod@yandex.ru.

■ Information about the author

Irina A. Kostionova-Ovod — Postgraduate Student, Dentistry Department of the IPE, Samara State Medical University; Dentist of «SSCDP», Samara, Russia. E-mail: iakostovod@yandex.ru.

АНАЛИЗ ОРТОПЕДИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ КУЛЬТЕВЫМИ ШТИФТОВЫМИ ВКЛАДКАМИ С ИСКУССТВЕННОЙ КОРОНКОЙ ПРИ ЗНАЧИТЕЛЬНОМ РАЗРУШЕНИИ КЛИНИЧЕСКОЙ КОРОНКИ ЗУБА ПО ДАННЫМ АРХИВНЫХ МАТЕРИАЛОВ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОЛИКЛИНИКИ

А.М. Нестеров^{1,2}, М.И. Садыков¹, В.В. Матросов³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара;

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Самарской области «Самарская стоматологическая поликлиника № 2», Самара;

³ Государственное автономное учреждение здравоохранения «Стоматологическая поликлиника», Бугуруслан

Для цитирования: Нестеров А.М., Садыков М.И., Матросов В.В. Анализ ортопедического лечения пациентов культевыми штифтовыми вкладками с искусственной коронкой при значительном разрушении клинической коронки зуба по данным архивных материалов стоматологической поликлиники // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 1–2. – С. 96–101. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.96-101>

Поступила: 20.12.2019

Одобрена: 29.01.2020

Принята: 16.03.2020

■ **Цель** — провести анализ ортопедического лечения пациентов с отсутствием клинических коронок зубов культевыми штифтовыми вкладками с искусственной коронкой по архивным материалам стоматологической поликлиники г. Самара. **Методы исследования.** Проанализированы амбулаторные карты стоматологических пациентов и заказ-наряды на ортопедические работы в ГБУЗ ССП № 2 г. Самара за 2015–2019 гг. **Результаты.** Из общего числа пациентов (142 394 человек) 5370 пациентам восстановление отсутствующей коронки зуба проводили с использованием культовых штифтовых вкладок. В общей сложности данным пациентам было изготовлено 5802 штифтовых культовых вкладок. У 524 человек, что составило 10,09 % всех исследованных амбулаторных карт, возникли осложнения. Большинство осложнений наблюдалось в боковой группе протезированных зубов — 62,18 %. Расцементировка коронок с культовых штифтовых вкладок заняла основное место среди всех осложнений — 53,32 %. Скол керамики на металлокерамических коронках наблюдался в 6,46 % от всех видов осложнений.

■ **Ключевые слова:** культевая штифтовая вкладка; осложнения; металлокерамические коронки.

ANALYSIS OF ORTHOPEDIC TREATMENT OF PATIENTS WITH STUMP PINS INSERTS WITH ARTIFICIAL CROWN IN SIGNIFICANT DESTRUCTION OF THE CLINICAL DENTAL CROWN: THE DATA OF ARCHIVAL MATERIALS OF THE DENTAL CLINIC

A.M. Nesterov^{1,2}, M.I. Sadykov¹, V.V. Matrosov³

¹ Samara State Medical University, Samara, Russia;

² Samara Dental Clinic No. 2, Samara, Russia;

³ State Autonomous Healthcare Institution “Dental Clinic”, Buguruslan, Russia

For citation: Nesterov AM, Sadykov MI, Matrosov VV. Analysis of orthopedic treatment of patients with stump pins inserts with artificial crown in significant destruction of the clinical dental crown: The data of archival materials of the dental clinic. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya*. 2020;(1-2):96-101. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.96-101>

Received: 20.12.2019

Revised: 29.01.2020

Accepted: 16.03.2020

■ **The aim of the article** is to analyze the orthopedic treatment of patients with a lack of clinical tooth crowns by means of stump pin inserts with an artificial crown presented in the archival materials from the dental clinic of Samara. **Research methods.** Health records of dental patients and the orthopaedic work orders of the Dental Clinic No. 2 of the city of Samara over the period of 2015–2019 were analyzed. **Results.** Of the total number of pa-

tients (142,394 people), 5370 patients underwent a stump pin insert to restore a missing tooth crown. A total of 5802 pin stump tabs were made for these patients. 524 patients (10.09%) had complications. Most complications were observed in the lateral group of patients with prosthetic teeth (62.18%). Discementation of crowns from stump pin inserts was the main complication (53.32%). Ceramic crown chipping from metal-ceramic crowns was observed in 6.46% of all complications.

■ **Keywords:** stump pin insert; complications; cement crowns.

Введение

Изучение отечественной и зарубежной литературы показывает, что проблема протезирования пациентов с отсутствующими клиническими коронками зубов до настоящего времени окончательно не решена [3, 5, 8]. В практике пациенты с данной патологией встречаются довольно часто и составляют до 16.7 % [2, 4]. Для решения этой проблемы совершенствуются способы изготовления культевых штифтовых вкладок, покрывные конструкции на них с учетом потребности в данных видах протезирования. В современных публикациях недостаточно статистики по осложнениям, возникающим в процессе использования культевых штифтовых вкладок с покрывными коронками [1, 6, 7].

Целью работы является подробный анализ ортопедического лечения пациентов с отсутствием клинических коронок зубов культевыми штифтовыми вкладками с искусственной коронкой по архивным материалам стоматологической поликлиники г. Самара.

Материалы и методы

Мы изучили амбулаторные карты стоматологических пациентов и заказ-наряды на ортопедические работы по данным ГБУЗ ССП № 2 г. Самара за 2015–2019 гг. Полученные результаты представлены в табл. 1.

Из данных табл. 1 видно, что нуждаемость в изготовлении культевых штифтовых вкладок для восстановления отсутствующих клинических коронок зубов с покрывными конструкциями в 2015 г. составила 3,60 %, в 2016 г. — 3,73 %, в 2017 г. — 3,84 %, в 2018 г. — 3,83 %, а в 2019 г. — 3,85 %. Средняя нуждаемость в лечении пациентов указанными конструкциями за весь период исследования составила 3,77 % общего количества ортопедических пациентов. Среди пациентов, нуждающихся в изготовлении вышеуказанных устройств (n), было 73,98 % лиц за 2015–2019 гг., которым требовалось применение таких устройств только на одиночные зубы (n_1). Количество пациентов (n_2), нуждающихся в изготовлении устройств для восстановления отсутствующих

Таблица 1 / Table 1

Количество пациентов, нуждающихся в изготовлении культевых штифтовых вкладок для восстановления отсутствующих клинических коронок зубов, по данным архивных материалов ГБУЗ ССП № 2 г. Самара за 2015–2019 гг.

The number of patients who needed stump pin inserts for the restoration of missing clinical tooth crowns according to the archival materials of Dental Clinic No. 2 in Samara, 2015–2019

Год	Общее количество ортопедических пациентов	Количество					
		Пациенты, нуждающиеся в изготовлении указанных устройств (n)		Пациенты, нуждающиеся в изготовлении указанных устройств на одиночные зубы (n_1)		Пациенты, нуждающиеся в изготовлении указанных устройств под опорные мостовидные протезы (n_2)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
2015	28 315	1019	3,60	775	76,05	274	26,89
2016	28 100	1048	3,73	791	75,48	257	24,52
2017	27 995	1074	3,84	768	71,51	326	30,35
2018	28 723	1100	3,83	801	72,82	299	27,18
2019	29 301	1129	3,85	838	74,22	311	27,55
Всего	142 394	5370	3,77	3973	73,98	1467	27,32

Таблица 2 / Table 2

Виды культевых штифтовых вкладок для восстановления отсутствующих клинических коронок зубов и покрывных конструкций на них, используемые для протезирования пациентов в ГБУЗ ССП № 2 г. Самара за 2015–2019 гг.

Types of stump pin inserts for restoration of missing clinical crowns of teeth and cover structures on them, which were used for prosthetics of patients in Dental Clinic No. 2 in Samara, 2015–2019

Год	Количество пациентов	М	Ж	Металлические цельнолитые штифтовые вкладки		Покрывные конструкции на штифтовые вкладки				
				С одним штифтом	Многоштифтовая вкладка (сборная)	Стальная штампованная коронка	Металло-керамическая коронка	Литая металлическая коронка	Безметалловая керамическая коронка	Комбинированная коронка
2015	1019	461	558	622	462	704	251	87	2	38
2016	1048	420	628	677	489	753	280	84	0	47
2017	1074	475	599	690	451	804	243	79	3	10
2018	1100	480	620	702	488	716	273	98	0	111
2019	1129	492	637	715	506	808	288	95	0	28
Всего	5370	2328	3042	3406	2396	3785	1335	443	5	234

Примечание: М — мужчины; Ж — женщины.

Note: M — males, Ж — females.

коронок зубов под опоры несъемных мостовидных протезов, за 5-летний период составило 27,32 % лиц от общего количества нуждающихся пациентов — 5370.

В стоматологической поликлинике № 2 г. Самара за 2015–2019 гг. было протезировано 5370 пациентов (табл. 2) с использованием культевых штифтовых вкладок, в том числе мужчин — 2328 и женщин — 3042. Следует отметить, что каждый пациент посещал стоматолога-ортопеда при протезировании традиционными культевыми штифтовыми вкладками с искусственными коронками различной конструкции до 6 раз.

Из данных табл. 2 следует, что всего культевых штифтовых вкладок для восстановления отсутствующих клинических коронок зубов (металлические штифтовые вкладки) было изготовлено 5802 штуки, то есть в среднем каждый пациент получил 1,1 вкладку. Среди 5802 устройств было металлических штифтовых вкладок с одним штифтом — 3406 и сборных штифтовых вкладок на многокорневые зубы — 2396. В качестве покрывных конструкций на указанных устройствах было изготовлено: искусственных стальных штампованных коронок — 3785; металло-керамических коронок — 1335; литых металлических коронок — 443; безметалловых коронок (по договору с другой зуботехнической лабораторией) — 5 и комбинированных коронок (с керамической и пластмассовой

облицовкой) — 234 конструкции. Следует отметить, что цельнолитые культевые штифтовые вкладки применялись и под опоры несъемных мостовидных протезов.

Изучение 5370 амбулаторных карт стоматологических пациентов и такое же количество нарядов на стоматологические ортопедические работы позволило оценить основные виды осложнений после ортопедического лечения культевыми штифтовыми вкладками для восстановления отсутствующих клинических коронок зубов с покрывными конструкциями в виде искусственных коронок (табл. 3).

Из табл. 3 следует, что за 2015–2019 гг. исследования в стоматологической поликлинике № 2 г. Самара после ортопедического лечения пациентов с отсутствующими клиническими коронками зубов выявлены осложнения у 524 человек, что составляет 10,09 % всех исследованных амбулаторных карт стоматологического пациента. Среди них в области боковой группы зубов — 62,18 % осложнений, а в области передних зубов — 37,82 %. Основу всех осложнений составила расцементировка искусственных коронок, и особенно с низкими клиническими коронками (5 мм и менее) зубов — 53,32 % среди всех осложнений за 5-летний срок исследования. Наименьшее количество осложнений в виде воспаления десны вокруг культевых штифтовых вкладок для восстановления отсутствующих клинических коронок с покрывными конструкциями

Таблица 3 / Table 3

Количество и виды осложнений, возникающих при использовании культовых штифтовых вкладок для восстановления отсутствующих клинических коронок зубов с различными покрывными конструкциями на них в зависимости от топографии зубов, сроков эксплуатации в качестве одиночных и опорных коронок в мостовидных протезах, по архивным материалам ГБУЗ ССП № 2 г. Самара за 2015–2019 гг.

The number and types of complications arising from the use of stump pin inserts for restoration of missing clinical tooth crowns with various cover structures on them depending on the topography of the teeth, terms of use as single and supporting crowns in bridges according to the archival materials of Dental Clinic No. 2 in Samara, 2015–2019

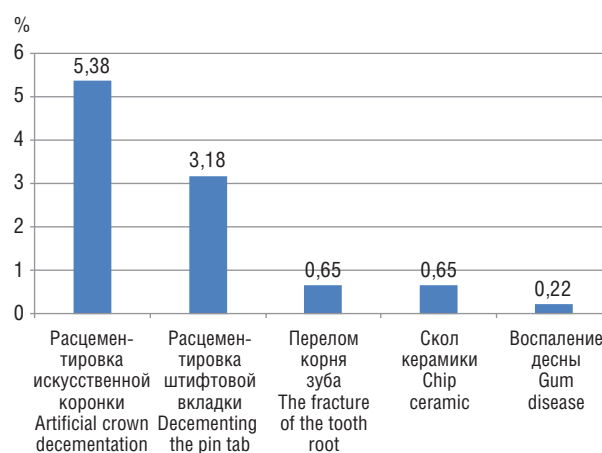
Количество пациентов	Боковые зубы		Передние зубы		Виды осложнений									
					Расцементировка искусственной коронки		Расцементировка штифтовой вкладки		Перелом корня зуба		Скол керамики		Воспаление десны	
	в/ч	н/ч	в/ч	н/ч	до 1 года	до 3 лет	до 1 года	до 3 лет	до 1 года	до 3 лет	до 1 года	до 3 лет	до 1 года	до 3 лет
542	194	143	179	26	197	92	139	32	28	7	23	12	9	3
Всего	абс.	337	205		289		171		35		35		12	
	%	62,18	37,82		53,32		37,55		6,46		6,46		2,21	

Примечание: в/ч — верхняя челюсть; н/ч — нижняя челюсть; абс. — абсолютное число.

Note: в/ч — maxilla; н/ч — mandible; абс. — absolute number.

Рис. 1. Частота и виды осложнений, возникающие при использовании культовых штифтовых вкладок для восстановления отсутствующих клинических коронок зубов с различными покрывными конструкциями на них по данным архивных материалов ГБУЗ ССП № 2 г. Самара за 2015–2019 гг.

Fig. 1. The frequency and types of complications arising from the use of stump pin inserts to restore missing clinical tooth crowns with various cover structures on them according to archival materials of the Dental Clinic No. 2 in Samara, 2015–2019



было 2,21 %. Наибольшее количество осложнений наблюдалось до 1 года после фиксации данных устройств. Пациенты наблюдались врачами стоматологами-ортопедами от 1 до 3 лет после протезирования, начиная с 2015 г. Нас интересовал такой вид осложнений, как скол керамики на искусственных коронках — 0,61 %: это 35 человек из 5370 пациентов, или 6,46 % всех видов осложнений за исследуемый период. Всего металлокерамических коронок было 1335 (за 2015–2019 гг.), что составило 22,73 % общего количества покрывных конструкций, а 35 металлокерамических коронок со сколом керамики — 2,62 %. Это означает скол керамики почти у трех из каждого сотого пациента без учета комбинированных коронок с керамической облицовкой только с вестибулярной стороны. Наиболее часто встречаемые осложнения графически представлены на рис. 1 и 2.

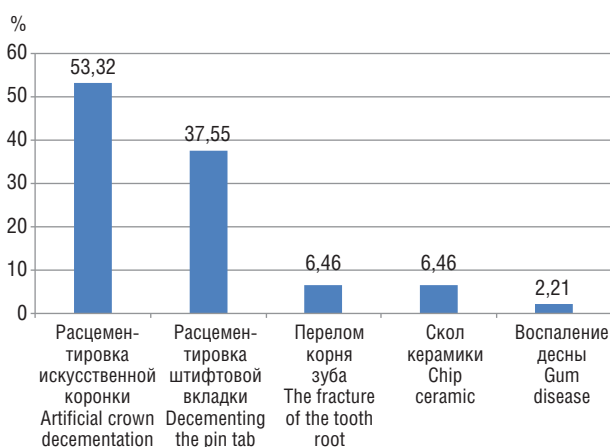


Рис. 2. Распределение видов осложнений среди пациентов с выявленными осложнениями ($n = 542$)

Fig. 2. Distribution of types of complications among patients with identified complications ($n = 542$)

Результаты и их обсуждение

По данным анализа амбулаторных карт стоматологических пациентов и нарядов на протезные работы за 2015–2019 гг. по стоматологической поликлинике № 2 г. о. Самара выявлено, что нуждаемость пациентов в ортопедическом лечении культевыми штифтовыми вкладками для восстановления отсутствия клинических коронок зубов с покрывными конструкциями составляет 3,77 % от общего количества ортопедических пациентов. Изготовлено 3406 культевых штифтовых вкладок с одним штифтом и 2396 — с несколькими штифтами (разборные штифтовые вкладки).

Осложнения, возникающие при изготовлении классических конструкций культевой штифтовой вкладки с искусственной короной, составляют 10,09 %, по данным архивных материалов. Большинство осложнений наблюдалось в боковой группе протезированных зубов — 62,18 %. Расцементировка коронок с культевых штифтовых вкладок заняла основное место среди всех осложнений — 53,32 %. Причинами расцементирования искусственных коронок являются низкая высота отсутствующей клинической коронки зуба, отсутствие пунктов ретенции на вкладке и форма вкладки. Нас интересовал такой вид осложнений, как скол керамики на металлокерамических коронках, что составило 6,46 % всех видов осложнений. Всего металлокерамических коронок было 1335 штук.

Заключение

Таким образом, полученные данные о распространенности патологии в виде отсутствия коронковой части зуба, методах лечения и процента выявленных осложнений свидетельствуют о необходимости повышения эффективности ортопедического лечения пациентов при значительном разрушении (отсутствии) клинических коронок зубов. И, в первую очередь, оно должно быть направлено на снижение осложнений у пациентов после ортопедического лечения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Арутюнов С.Д., Булгакова Д.М., Гришкина М.Г. Зубопротезная техника: учебник для медицинских училищ и колледжей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 163 с. [Arutyunov SD, Bulgakova DM, Grishkina MG. Zuboproteznaya tekhnika: uchebnik dlya meditsinskikh uchilishch i kolledzhey. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 163 p. (In Russ.)]
2. Верстаков Д.В. Клинико-экспериментальное обоснование ортопедического лечения пациентов при низкой коронке опорных зубов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Волгоград: ВолГМУ, 2015. — 25 с. [Verstakov DV. Kliniko-eksperimental'noye obosnovaniye ortopedicheskogo lecheniya patsiyentov pri nizkoy koronke opornykh zubov. [dissertation abstract] Volgograd: VolGМУ; 2015. 25 p. (In Russ.)]. Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01005559976>. Ссылка активна на 15.03.2020.
3. Лебедеенко И.Ю., Каливрадзиян Э.С. Ортопедическая стоматология: учебник. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 640 с. [Lebedenko IYu, Kalivradzhiyan ES. Ortopedicheskaya stomatologiya: uchebnik. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. 640 p. (In Russ.)]
4. Лиман А.А. Подготовка и протезирование пациентов с низкими клиническими коронками зубов: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — Тверь: ТГМА, 2010. — 18 с. [Liman AA. Podgotovka i protezirovaniye patsiyentov s nizkimi klinicheskimi koronkami zubov. [dissertation abstract] Tver': TGMA; 2010. 18 p. (In Russ.)]. Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01003491040>. Ссылка активна на 15.03.2020.
5. Нестеров А.М. Комплексный подход к ортопедическому лечению больных при сочетании полного и частичного отсутствия зубов на челюстях: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Самара, 2016. — 48 с. [Nesterov AM. Kompleksnyy podkhod k ortopedicheskomu lecheniyu bol'nykh pri sochetanii polnogo i chastichnogo otsutstviya zubov na chelyustyakh. [dissertation abstract] Samara; 2016. 48 p. (In Russ.)]. Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01006652685>. Ссылка активна на 15.03.2020.
6. Полянская О.Г., Моторкина Т.В., Ильин Д.В., и др. Методы статической обработки результатов исследований особенностей разрушений металлокерамических конструкций в полости рта // Молодой ученый. — 2015. — № 3. — С. 290–292. [Polyanskaya OG, Motorkina TV, Il'in DV, et al. Metody staticheskoy obrabotki rezul'tatov issledovaniy osobennostey razrusheniya metallokeramicheskikh konstruktсий v polosti rta. *Molodoy uchenyy*. 2015;(3):290-292. (In Russ.)]
7. Саакян Ш.Х., Симонова И.А., Самусенко О.П. Применение культевых штифтовых вкладок при патологической стираемости зубов и прогеническом прикусе // Здоровье и образование в XXI веке. — 2011. — Т. 13. — № 4. — С. 446–447. [Saakyan ShKh, Simonova IA, Samusenko OP. Primeneniye kul'tevykh shtiftovykh vkladok pri patologicheskoy stirayemosti zubov i progenicheskoy prikuse. *Health & Education millennium. Series Medicine*. 2011;13(4):446-447. (In Russ.)]
8. Etman MK, Woolford MJ. Three-year clinical evaluation of two ceramic crown systems: a preliminary study. *J Prosthet Dent*. 2010;103(2):80-90. [https://doi.org/10.1016/S0022-3913\(10\)60010-8](https://doi.org/10.1016/S0022-3913(10)60010-8).

■ Информация об авторах

Александр Михайлович Нестеров — доктор медицинских наук, доцент кафедры ортопедической стоматологии, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России; главный врач ГБУЗ СО «Самарская стоматологическая поликлиника № 2», Самара. E-mail: stoma2001@rambler.ru.

Мукатдес Ибрагимович Садыков — доктор медицинских наук, профессор кафедры ортопедической стоматологии, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара. E-mail: sadykov1949@mail.ru.

Владислав Валерьевич Матросов — главный врач, ГАУЗ «Стоматологическая поликлиника», Бугуруслан. E-mail: matrosov003@rambler.ru.

■ Information about the authors

Alexander M. Nesterov — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Orthopedic Dentistry, Samara State Medical University; Chief Physician of Samara Dental Clinic No. 2, Samara, Russia. E-mail: stoma2001@rambler.ru.

Mukatdes I. Sadykov — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Orthopedic Dentistry, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: sadykov1949@mail.ru.

Vladislav V. Matrosov — Head doctor of the State Dental Clinic "Dental Clinic", Buguruslan, Russia. E-mail: matrosov003@rambler.ru.

ПРИМЕНЕНИЕ СИСТЕМ ЛОКАЛЬНОЙ ДОСТАВКИ ПРОТИВОМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАРОДОНТИТА И ПАРОДОНТИТА, ХАРАКТЕРИЗУЮЩЕГОСЯ АГРЕССИВНЫМ ТЕЧЕНИЕМ

Ю.Л. Осипова¹, С.А. Акимова¹, Н.В. Булкина¹, Е.Н. Шастин², Е.А. Степанов³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саратов;

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Саранск;

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пензенский государственный университет», Пенза

Для цитирования: Осипова Ю.Л., Акимова С.А., Булкина Н.В., и др. Применение систем локальной доставки противомикробных препаратов при лечении хронического пародонтита и пародонтита, характеризующегося агрессивным течением // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 1–2. – С. 102–107. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.102-107>

Поступила: 28.01.2020

Одобрена: 03.03.2020

Принята: 16.03.2020

Статья представляет собой обзор литературы, целью которого является обобщение и интерпретация имеющихся данных, определение ключевых вопросов, которые необходимо решить перед тем, как технология локальной доставки антимикробных препаратов с контролируемым высвобождением будет широко внедрена в клиническую практику. Поиск материала осуществлялся при помощи систем DBLP, ISI Proceedings, JSTOR Search, Medline, Scopus, Web of Science, Elibrary.

Ключевые слова: пародонтит; пародонтальный карман; системы локальной доставки препаратов; антимикробный агент.

APPLICATION OF LOCAL DRUG DELIVERY SYSTEMS IN THE TREATMENT OF CHRONIC PERIODONTITIS AND PERIODONTITIS, CHARACTERIZED BY AGGRESSIVE COURSE

Yu.L. Osipova¹, S.A. Akimova¹, N.V. Bulkina¹, E.N. Shastin², E.A. Stepanov³

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

² Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia;

³ Penza State University, Penza, Russia

For citation: Osipova YuL, Akimova SA, Bulkina NV, et al. Application of local drug delivery systems in the treatment of chronic periodontitis and periodontitis, characterized by aggressive course. *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya*. 2020;(1-2):102-107. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.102-107>

Received: 28.01.2020

Revised: 03.03.2020

Accepted: 16.03.2020

The article is devoted to a review of the literature, the purpose of which is to compile and interpret existing data, to identify key issues that need to be resolved before the technology of local delivery system of antimicrobial drugs with controlled release will be widely introduced into clinical practice. The search of the material was carried out by using DBLP, ISI Proceedings, JSTOR Search, Medline, Scopus, Web of Science, Elibrary systems.

Keywords: periodontitis; periodontal pocket; local drug delivery system; antimicrobial agent.

Хронические воспалительные процессы в пародонте, в том числе и пародонтиты, характеризующиеся агрессивным течением, являются инфекционными заболеваниями,

приводящими рано или поздно к потере зубов, и, как следствие, к ухудшению качества жизни пациентов. Современные данные, касающиеся этиологии воспалительных за-

болеваний пародонта (ВЗП), указывают на первостепенное влияние патогенной микрофлоры, чаще всего — в виде грамотрицательных и грамположительных анаэробных микроорганизмов, действующих в условиях иммунного ответа организма. Сведения о микробной этиологии заболеваний пародонта появились в 1970–1980-х гг., что, безусловно, послужило толчком к применению противомикробных препаратов в терапии пародонтитов различных вариантов течения. Однако применение традиционных методов и схем антимикробной терапии не всегда оказывается эффективным, особенно в случае быстро прогрессирующего пародонтита, когда короткие периоды ремиссии сменяются частыми обострениями, и отмечается устойчивость к проводимой антибиотикотерапии [3, 6]. В связи с этим перед современной стоматологией встает вопрос внедрения и оценки эффективности применения иных форм противомикробных препаратов, в частности, систем их локальной доставки (СЛД) с замедленным или пролонгированным высвобождением непосредственно в пародонтальном кармане.

Наиболее распространенным способом, призванным уменьшить концентрацию патогенных микроорганизмов в пародонтальном кармане, является *Scaling and Root Planing* (SRP), однако повторное заселение патогенной флоры может произойти уже через 60 дней после проведения процедуры, что оправдывает применение системных и местных противомикробных препаратов. Системное введение противомикробных препаратов подразумевает назначение относительно высоких доз при многократном приеме в течение длительного периода времени для достижения требуемых ингибирующих концентраций, которые сохраняются в десневой жидкости в течение короткого периода времени. Также системное применение противомикробных препаратов увеличивает риск развития резистентности, изменения количественного и качественного состава комменсальной флоры, вероятности побочных эффектов [8, 17, 18, 26, 30, 31]. Данный факт требует от современной стоматологии оптимизации существующих схем лечения и разработки новых методик этиотропного и патогенетического воздействия при лечении ВЗП. В настоящее время одним из наиболее перспективных направлений в применении антимикробных препаратов является разработка и использование систем с замедленным или контролируемым высвобождением препарата непосредственно

в пародонтальном кармане, что, безусловно, позволит избежать появления вышеописанных эффектов [32, 33].

Впервые концепция систем локальной доставки была представлена M. Goodson et al. в 1979 г. Первая система локальной доставки с контролируемым высвобождением препарата представляла собой полые волокна ацетата целлюлозы, заполненные тетрациклином [34]. Так, согласно классификации Greenstein and Tonetti (2000), следует различать системы с замедленным (пролонгированным) высвобождением и системы с контролируемым высвобождением, поскольку первые обеспечивают терапевтическую концентрацию препарата на срок, не превышающий 24 ч, а вторые обеспечивают сохранение концентрации на период от 3 сут и более [25, 35].

Пародонтальный карман представляет собой биологическое пространство, омываемое десневой жидкостью и доступное для проведения местной антимикробной терапии [21]. Однако такие методики местного применения противомикробных препаратов, как субгингивальное орошение, обеспечивают локальную доставку препарата, но не обеспечивают его контролируемое или замедленное высвобождение, что, безусловно, отражается на эффективности использования препарата. Так, системы с замедленным или контролируемым высвобождением представляют собой биосовместимую матрицу, содержащую одно или несколько действующих лекарственных веществ, использующихся для этиотропной (противомикробные препараты), патогенетической (стероидные и нестероидные противовоспалительные препараты) и симптоматической терапии (анестезирующие препараты) [9, 11, 24]. Матричные системы можно разделить на 3 категории:

1. Макромолекулярная матрица, проницаемость которой для малых молекул лекарственного вещества увеличивается при контакте с растворителем, в данном случае — с десневой жидкостью.
2. Резервуарные системы, которые обеспечивают диффузию препарата через полимерную мембрану.
3. Химически контролируемые системы, в которых скорость высвобождения связана со скоростью деградации химической связи между лекарственным веществом и матрицей [22].

Матрикс каждой из этих систем может быть биологическим (природного происхождения (коллаген)), полусинтетическим (производные целлюлозы) и синтетическим. Однако большинство из них имеют недостатки, присущие

их структуре, включая ограниченный период полураспада, сложность состава и иммуногенность самого полимера или продуктов его биодegradации [22, 28].

В зависимости от состава матрицы систем доставки препарата с пролонгированным или контролируемым высвобождением классифицируют на биорезорбируемые и нерезорбируемые. В первом случае нет необходимости извлекать препарат из пародонтального кармана по истечении срока действия, в то время как нерезорбируемые системы требуют повторного визита к стоматологу с целью удаления матрицы, что повышает вероятность повреждения тканей в процессе извлечения [12, 22, 28].

Системы локальной доставки с замедленным или контролируемым высвобождением доступны в нескольких формах: волокна, гели, инъекционные системы, микрочастицы, чипы, пленки, везикулярные системы, наночастицы [16, 23].

Волокна представляют собой системы резервуарного типа, матрица которых может быть представлена полипропиленом, ацетатом целлюлозы, этилвинилацетатом, полиуретаном, экапролактоном, поликапролактоном. Волокна помещаются в пародонтальный карман при помощи аппликатора по аналогии с процессом введения ретракционной нити в зубодесневую борозду [4, 12, 22, 28].

Пленки представляют собой системы доставки, в которых полимерная матрица аккумулирует лекарственное вещество, и высвобождение его происходит путем диффузии при растворении или распаде матрицы. Пленка толщиной не более 400 нм легко и безболезненно вводится в пародонтальный карман или при необходимости адаптируется на поверхности слизистой оболочки десны [20, 22, 28].

Инъекционные системы позволяют быстро и безболезненно ввести препарат в пародонтальный карман и полностью заполнить его просвет [28].

Микрочастицы, матрица которых может быть выполнена с использованием как биодegradируемых (полилактид и полилактид-ко-гликолид), так и неразлагаемых субстанций синтетического или природного происхождения, гарантирующих высокую устойчивость лекарственного препарата, заключенного в микрокапсулы. Эффективность использования систем, содержащих микрочастицы, обусловлена водородным показателем среды, молекулярным весом матрицы, соотношением полимера и лекарственного агента в структуре матрицы [7, 10, 20].

Мукоадгезивные гели, матрица которых содержит в своем составе поликарбофилгидроксипропилцеллюлозу, карбопол 940, 947, выпускаются в шприцах и наносятся на поверхность слизистой оболочки десны при помощи канюли. Несмотря на то что гели на основе производных целлюлозы отличаются плохой адгезией к слизистой оболочке и быстрым высвобождением препарата, они демонстрируют высокую эффективность при лечении пародонтитов средней и тяжелой степени. В свою очередь, мукоадгезивные гели, содержащие хитозан, представляющий собой природный полимер, способны удерживаться на поверхности слизистой оболочки в течение более длительного периода времени, определяемого выделением препарата. Кроме того, биоадгезивные гели, будучи термозависимыми, имеют жидкую консистенцию при комнатной температуре и становятся более вязкими при температуре 34–37 °C [9, 13, 16].

Матрицы, представляющие собой тонкие вытянутые **полосы**, где лекарственный препарат распределен по всему объему, чаще всего изготовлены из эластичного полимера акрилатного происхождения в сочетании с мономерами и лекарственными веществами в различных концентрациях.

Везикулярные системы, являясь перспективным направлением разработки систем локальной доставки при лечении ВЗП, призваны имитировать биологические мембраны по структуре и проницаемости. Сферические везикулы (липосомы), стенки которых образованы одним или несколькими биоллипидными слоями, направленно взаимодействуют с поверхностными полимерами гликокаликса мембран бактериальных клеток.

Наночастицы, в связи с интенсивным развитием нанотехнологий в настоящее время, представляют наибольший интерес. Биосовместимые наночастицы в своем составе содержат 2-гидроксиметилметакрилат (HEMA) и полиэтиленгликоль метакрилат (PEGDMA) и имеют ряд преимуществ по сравнению с микрочастицами. Наночастицы обладают высокой стабильностью, контролируемой скоростью высвобождения лекарственного препарата, являются высокодисперсными в водной среде, благодаря малым размерам способны проникать в ткани пародонта ниже уровня десны [19, 27, 29].

На сегодняшний день стоматология располагает большим количеством противомикробных препаратов местного воздействия, к которым относятся антисептики различных групп (окислители, галогенсодержащие, катионные детергенты, препараты, содержащие

Системы локальной доставки препаратов с пролонгированным или контролируемым высвобождением, доступные на рынке
The systems of local delivery of drugs with prolonged or controlled release which are available on the market

Действующее вещество	Форма выпуска	Продолжительность сохранения концентрации препарата	Представители
Хлоргексидин	Биоразлагаемый чип	7–10 дней	Periochip (2.5 mg) Pericol CG (2.5 mg)
	Биоразлагаемый гель	14–30 дней	Pericol (2.5 mg) Chlosite (1.5%)
	Инъекционная система	2–3 ч	«Гиалудент» № 1 (Омега Дент)
	Неразлагаемые волокна	до 10 дней	XB (ActisiteCo, США)
	Биоразлагаемая пленка	6–8 ч	«Диплен-дента Х» (НОРД-ОСТ)
Метронидазол	Биоразлагаемый гель	до 36 ч	Elyzol (25%)
	Биоразлагаемая пленка	6–8 ч	«Диплен-дента М» (НОРД-ОСТ)
Хлоргексидин / метронидазол	Мукоадгезивный гель	30 мин	«Асепта адгезивный бальзам» (Вертекс) «МетрогилДента» «Гиалудент» № 2 («Омега Дент»)
Тетрациклин гидрохлорид	Неразлагаемые волокна	до 10 дней	Acticite (25%) TB (Actisite Co, США) Actinide (Alzacorp)
	Биоразлагаемые волокна	8–12 дней	Periodontal plus AB (Actisite Co, США)
Доксициклин	Биоразлагаемый гель	3–4 ч	Atridox (10%) (Atrix Laboratories Inc., США) «Гиалудент» № 4 («Омега Дент»)
Миноциклин	Биоразлагаемый гель	До 12 ч	Dentamycin (2%) (Sunstar Corp., Tokyo, Japan) Perioline (2%) (Sun Star Co, Япония)
	Биоразлагаемый гель, инъекционная система, содержащая микрочастицы	До 14 дней	Arestin (2%) (OropharmacorpWarminster)

экстракты лекарственных растений) и противомикробные агенты, которые представлены антибиотиками и химиотерапевтическими препаратами [1, 2, 5, 13–15, 19].

Системы локальной доставки препаратов с пролонгированным или контролируемым высвобождением, доступные на рынке, представлены в таблице.

Таким образом, многочисленные исследования, посвященные данной тематике, указывают, что местное применение противомикробных препаратов в пародонтальном кармане может улучшить здоровье пародонта. Однако эти лекарственные системы не дают положительного результата без проведения адекватного SRP, из чего можно заключить, что преимущества использования этих

систем в качестве монотерапии сомнительны. В сочетании с SRP дополнительное использование локальной доставки лекарств может улучшить результаты на участках, которые не реагируют на традиционную терапию. Разумное введение антимикробных агентов, с учетом основных фармакологических принципов, предотвратит злоупотребление химиотерапевтическими препаратами и уменьшит вероятность развития устойчивости к лекарственным средствам у бактериальных штаммов. Локальные системы доставки лекарств с пролонгированным и контролируемым высвобождением демонстрируют высокую эффективность на всех этапах лечения пародонтита, включая этап поддерживающей терапии воспалительных заболеваний пародонта,

особенно в случае агрессивных форм пародонтита [1, 10, 22].

Многие вопросы, касающиеся оптимального использования и роли этого вида терапии в клинической практике, остаются открытыми и требуют дальнейшего рассмотрения. Таким образом, необходимо проведение дополнительных исследований, которые позволят разработать наиболее эффективные методики применения локальных систем доставки при лечении различных форм ВЗП.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Глыбина Т.А., Дмитриева Л.А., Кострюков Д.А., Ларионов Е.В. Сравнительное клиническое исследование применения геля «Гликодент» и современных хлоргексидинсодержащих препаратов при лечении пародонтита // Пародонтология. – 2007. – № 2. – С. 11–14. [Glybina TA, Dmitrieva LA, Kostriykov DA, Larionov EV. Comparative clinical research of gel Glycodent application and modern chlorhexidine-containing preparations at treatment of periodontitis. *Parodontologiya*. 2007;(2):11-14. (In Russ.)]
2. Мазур И.П., Бакшутова Н.А., Ставская Д.М. Клиническая и микробиологическая эффективность применения местных противомикробных и антисептических препаратов при лечении заболеваний пародонта // Современная стоматология. – 2014. – № 1. – С. 32. [Mazur IP, Bakshutova NA, Stavskaya DM. Clinical and microbiological effectiveness of application of local antimicrobial and antiseptic preparations during the treatment of periodontal diseases. *Modern Dentistry*. 2014;(1):32. (In Russ.)]
3. Мамедли Дж.А., Пашаев А.Ч., Мамедова С.А. Клинико-лабораторное обоснование эффективности лечения агрессивных форм пародонтита // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2009. – Т. 8. – № 2. – С. 17–20. [Mamedli Dza, Pashayev ACh, Mamedova SA. Clinical laboratory substantiation of the efficiency of treatment aggressive forms of periodontitis. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika*. 2009;8(2):17-20. (In Russ.)]
4. Орехова Л.Ю., Тэц В.В., Улитовский С.Б., и др. Использование адгезивного бальзама «Асепта» при лечении воспалительных заболеваний пародонта // Пародонтология. – 2007. – № 3. – С. 64–68. [Orekhova LYu, Tets VV, Ulitovskiy SB, et al. Use of adhesive balm "Asepta" at the treatment of inflammatory periodontal diseases. *Parodontologiya*. 2007;(3):64-68. (In Russ.)]
5. Орехова Л.Ю., Кудрявцева Т.В., Бурлакова Ю.С. Системы локальной доставки лекарственных препаратов в пародонтологии // Пародонтология. – 2016. – Т. 21. – № 1. – С. 34–39. [Orekhova LYu, Kudryavceva TV, Burlakova YuS. Sistemy lokal'noj dostavki lekarstvennykh preparatov v parodontologii. *Parodontologiya*. 2016;21(1):34-39. (In Russ.)]
6. Фролова Л.Б. Новые подходы к оптимизации терапии быстро прогрессирующего пародонтита // Казанский медицинский журнал. – 2010. – Т. 91. – № 2. – С. 218–223. [Frolova LB. New approaches to optimization of treatment of rapid-progressing periodontitis. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2010;91(2):218-223. (In Russ.)]
7. Abdellaouia KS, Vivien-Castioni N, Gurny R. Local delivery of antimicrobial agents for the treatment of periodontal diseases. *Eur J Pharm Biopharm*. 2000;50(1):83-99. [https://doi.org/10.1016/s0939-6411\(00\)00086-2](https://doi.org/10.1016/s0939-6411(00)00086-2).
8. Arab HR, Sargolzaie N, Moeintaghavi A, et al. Antibiotics to prevent complications following periodontal surgery. *Int J Pharm*. 2006;2(2):205-208. <https://doi.org/10.3923/ijp.2006.205.208>.
9. Bansal K, Rawat MK, Jain A, et al. Development of sa-tranidazole mucoadhesive gel for the treatment of periodontitis. *AAPS Pharm Sci Tech*. 2009;10(3):716-723. <https://doi.org/10.1208/s12249-009-9260-z>.
10. Dang AB, Chaubey KK, Thakur RK, et al. Comparative evaluation of efficacy of three treatment modalities – tetracycline fibers, scaling and root planing, and combination therapy: a clinical study. *J Indian Soc Periodontol*. 2016;20(6):608-613. https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_52_17.
11. Dodwad V, Vaish Sh, Mahajan A, Chhokra M. Local drug delivery in periodontics: a strategic intervention. *Int J Pharm Pharmaceut Sci*. 2012;4(4):30-34.
12. Eastham JE, Seymour RA. Local drug delivery in the management of periodontal diseases. Part 2: Specific agents. *Dental Update*. 2014;41(9):796-810. <https://doi.org/10.12968/denu.2014.41.9.796>.
13. Eastham JE, Seymour RA. Local drug delivery in the management of periodontal diseases. Part 1: General principles. *Dental Update*. 2014;41(8):732-736. <https://doi.org/10.12968/denu.2014.41.8.732>.
14. Javed S, Kohli K. Local delivery of minocycline hydrochloride: a therapeutic paradigm in periodontal diseases. *Curr Drug Deliv*. 2010;7(5):398-406. <https://doi.org/10.2174/156720110793566290>.
15. Kaplish V, Walia MK, Hari Kumar SL. Local drug delivery systems in the treatment of periodontitis: a review. *J Pharmacophore*. 2013;4(2):39-49.
16. Maheshwari M, Miglani G, Mali A, et al. Development of tetracycline-serratiopeptidase – containing periodontal gel: formulation and preliminary clinical study. *AAPS Pharm Sci Tech*. 2006;7(3):76. <https://doi.org/10.1208/pt070376>.
17. Mandlik VB, Jha AK. Periochip. *Med J Armed Forces India*. 2007;63(4):368-369. [https://doi.org/10.1016/S0377-1237\(07\)80019-0](https://doi.org/10.1016/S0377-1237(07)80019-0).
18. Ozdemir M. Perceptions and attitudes of dentists towards systemic antibiotics for the treatment of periodontal diseases. *J Clin Periodontol*. 2018;(45):160. <https://doi.org/10.26226/morressier.5ac3831f2afeeb00097a3ec5>.
19. Parihar AS. Local drug delivery in periodontics. *Int J Res Health Allied Sci*. 2017;3(4):63-67.
20. Park YJ, Lee JY, Yeom HR, et al. Injectable polysaccharide microcapsules for prolonged release of mino-

- cycline for the treatment of periodontitis. *Biotechnol Lett.* 2005;27(22):1761-1766. <https://doi.org/10.1007/s10529-005-3550-7>.
21. Pattnaik S, Anand N, Chandrasekaran SC, et al. Clinical and antimicrobial efficacy of a controlled-release device containing chlorhexidine in the treatment of chronic periodontitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34(10):2103-2110. <https://doi.org/10.1007/s10096-015-2459-x>.
 22. Pattnaik S, Panigrahi L, Murthy R. Periodontal mucoadhesive formulations for the treatment of infectious periodontal diseases. *Curr Drug Deliv.* 2007;4(4):303-323. <https://doi.org/10.2174/156720107782151214>.
 23. Pragati S, Ashok S, Kuldeep S. Recent advances in periodontal drug delivery systems. *Int J Drug Del.* 2009;1(1):1-14. <https://doi.org/10.5138/ijdd.2009.0975.0215.01001>.
 24. Puri K, Dodwad V, Bhat K, Puri N. Effect of controlled-release Periochi on clinical and microbiological parameters in patients of chronic periodontitis. *J Indian Soc Periodontol.* 2013;17(5):605-611. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.119299>.
 25. Ramesh A, Prakash AP, Thomas B. Local drug delivery in periodontal diseases. A review. *J Health Allied Sci NU.* 2016;6(6):74-79. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1708622>.
 26. Ranganathan AT, Gita B, Bhuvaneshwarri J. Role of local drug delivery agents in the treatment of periodontal diseases. *Biomed Pharmacol J.* 2015;8(8):195-200. <https://doi.org/10.13005/bpj/674>.
 27. Saif SS, Adnan KT. Local drug delivery systems for treating periodontal diseases: a review of literature. *J Baghdad College Dentistry.* 2013;25(4):79-85. <https://doi.org/10.12816/0015070>.
 28. Schwach-Abdellaoui K, Loup PJ, Vivien-Castioni N, et al. Bioerodible injectable poly (ortho ester) for tetracycline controlled delivery to periodontal pockets: preliminary trial in humans. *AAPS Pharm Sci.* 2002;4(4):E20. <https://doi.org/10.1208/ps040420>.
 29. Shifrovitch Y, Binderman I, Bahar H, et al. Metronidazole-loaded bioabsorbable films as local antibacterial treatment of infected periodontal pockets. *J Periodontol.* 2009;80(2):330-337. <https://doi.org/10.1902/jop.2009.080216>.
 30. Singh S, Roy S, Chumber SK. Evaluation of two local drug delivery systems as adjuncts to mechanotherapy as compared to mechanotherapy alone in management of chronic periodontitis. A clinical, microbiological and molecular study. *J Indian Soc Periodontol.* 2009;13(3):126-132. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.60224>.
 31. Academy Report. Systemic antibiotics in periodontics. *J Periodontol.* 2004;75(11):1553-1565. <https://doi.org/10.1902/jop.2004.75.11.1553>.
 32. Trade news focus-Periodontics: Controlled release delivery system. *British Dental J.* 2003;195(224):224-225. Available from: <https://www.nature.com/articles/4810497.pdf>.
 33. Venkatasubramanyam A, Chakravarty D. Local drug delivery in periodontics-a review. *Int J Med Biomed Studies.* 2018;2(6):1-6. <https://doi.org/10.32553/ijmbs.v2i6.46>.
 34. Goodson JM, Haffajee A, Socransky SS. Periodontal therapy by local delivery of tetracycline. *J Clin Periodontol.* 1979;6(2):83-92. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1979.tb02186.x>.
 35. Greenstein G, Tonetti M. The role of controlled drug delivery for periodontitis. The research, science and therapy committee of the American academy of periodontology. *J Periodontol.* 2000;71(1):125-140. <https://doi.org/10.1902/jop.2000.71.1.125>.

■ Информация об авторах

Юлия Львовна Осипова — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры стоматологии терапевтической, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов. E-mail: osipova-sgmu@mail.ru.

Светлана Анатольевна Акимова — аспирант кафедры стоматологии терапевтической, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов. E-mail: svetlana.akimova1987@yandex.ru.

Наталья Вячеславовна Булкина — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой стоматологии терапевтической, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов. E-mail: navo@bk.ru.

Евгений Николаевич Шастин — ассистент кафедры стоматологии, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Саранск.

Евгений Алексеевич Степанов — аспирант кафедры физиологии человека, ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза. E-mail: stepanow.evgeniy95@mail.ru.

■ Information about the authors

Yuliya L. Osipova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Therapeutic Dentistry, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia. E-mail: osipova-sgmu@mail.ru.

Svetlana A. Akimova — Postgraduate student, Department of Therapeutic Dentistry, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia. E-mail: svetlana.akimova1987@yandex.ru.

Nataliya V. Bulkina — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Therapeutic Dentistry, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia. E-mail: navo@bk.ru.

Evgeniy N. Shastin — Assistant of the Dentistry Department, Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia.

Evgeniy A. Stepanov — Postgraduate student, Department of Human Physiology, Penza State University, Penza, Russia. E-mail: stepanow.evgeniy95@mail.ru.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ЛОКАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

И.И. Синева¹, А.М. Нестеров^{1,2}, М.И. Садыков¹, М.Б. Хайкин³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара;

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Самарской области «Самарская стоматологическая поликлиника № 2», Самара;

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Самарской области «Самарская городская стоматологическая поликлиника № 1», Самара

Для цитирования: Синева И.И., Нестеров А.М., Садыков М.И., Хайкин М.Б. Современный взгляд на комплексное лечение пациентов с хроническим локализованным пародонтитом средней степени тяжести (обзор литературы) // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 1–2. – С. 108–121. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.108-121>

Поступила: 03.02.2020

Одобрена: 11.03.2020

Принята: 16.03.2020

В данной статье представлены анализ и систематизация литературных данных, посвященных изучению состояния тканей пародонта при локализованном пародонтите у лиц разных возрастных групп, способах и методах лечения локализованного пародонтита средней степени тяжести, сформулированы современные представления по данному вопросу и выделены направления, в которых можно продолжить научные исследования.

Ключевые слова: заболевания пародонта; хронический локализованный пародонтит; комплексное лечение; шинна.

MODERN VIEW ON INTEGRATED TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC LOCALIZED PERIODONTITIS OF MEDIUM SEVERITY (A LITERATURE REVIEW)

I.I. Sineva¹, A.M. Nesterov^{1,2}, M.I. Sadykov¹, M.B. Khaikin³

¹ Samara State Medical University, Samara, Russia;

² Samara Dental Clinic No. 2, Samara, Russia;

³ Samara City Dental Clinic No. 1, Samara, Russia

For citation: Sineva II, Nesterov AM, Sadykov MI, Khaikin MB. Modern view on integrated treatment of patients with chronic localized periodontitis of medium severity (A literature review). *Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya*. 2020;(1-2):108-121. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.108-121>

Received: 03.02.2020

Revised: 11.03.2020

Accepted: 16.03.2020

This article presents the analysis and systematization of the data presented in literature devoted to the study of condition of periodontal tissues in case of localized periodontitis in people of different age groups, treatment methods of localized periodontitis of moderate severity. The article also provides ideas on the subject and highlights the trends of possible research.

Keywords: periodontal disease; chronic localized periodontitis; complex treatment; splint.

Заболевания пародонта занимают лидирующее место в стоматологии по распространенности — 85–90 %. По данным Всемирной организации здравоохранения, большую часть этой патологии составляют пародонтиты — 70–80 % [8, 33, 46, 56, 78]. Пародонтит — это воспалительно-дистрофическое заболевание, возникающее вследствие общих и местных

факторов на фоне снижения реактивности организма [5, 77]. Локализация воспаления различна: может находиться как в пределах десны (гингивит), так и поражать все структуры пародонта. Клинически проявляется кровоточивостью десен до деструкции кости и утраты зубов вследствие разрушения всех тканей пародонтального комплекса [43].

Хронический локализованный пародонтит легкой и средней степени тяжести в основном встречается в возрастной группе пациентов от 18 до 45 лет. Хронический генерализованный пародонтит присущ более возрастным пациентам — 36–55 лет, тогда как практически 98 % пациентов старше 55 лет имеют хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени. В свою очередь, встречаемость хронических пародонитов у пациентов до 55 лет в зависимости от степени тяжести можно распределить в процентном соотношении: хронический генерализованный пародонтит легкой степени — у 21 %; средней степени — у 38,5 %; тяжелой степени — у 40,5 % [9, 58]. Такие показатели распространенности заболеваний пародонта свидетельствуют не только о высоком уровне заболеваемости, но и о значительном снижении возраста пациентов, страдающих этой патологией [10, 19].

К возникающим осложнениям заболевания пародонта можно отнести появление преждевременных дефектов зубного ряда, снижение трудоспособности и качества жизни. Чаще всего поражения пародонта являются комплексными и вовлекают в патологический процесс другие органы и системы, что ведет к нарушениям в различных звеньях гомеостаза организма человека. Широкая распространенность болезней пародонта и их прогрессирующее течение ведут к удалению зубов (18–34 %), эстетическому дефекту (45–60 %), появлению повышенной чувствительности зубов (40–50 %), рецессии десны (60–70 %), пародонтальному абсцессу, пародонтальной кисте, а также к увеличению риска заболеваний сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта (от 25 до 91 %). Генерализованный пародонтит повышает опасность возникновения инфаркта миокарда в 3 раза, инсульта и атеросклероза — в 2 раза, остеопороза — в 4 раза, диабета — в 2–11 раз, хронического бронхита — в 2–4 раза, хронической язвы желудка — в 3–5 раз [11, 63]. Наличие пародонтита во время беременности повышает вероятность преждевременных родов в 4–8 раз, в сравнении со здоровыми женщинами. Зачастую генерализованные воспалительные заболевания пародонта носят отдельные черты системной патологии и требуют особого лечения [47].

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (2001), пародонтит разделяется по течению на хронический и агрессивный; по фазам процесса: обострение (абсцедирование), ремиссия; по распространенности: локализованный и генерализованный; по степени тяжести: легкая

форма — пародонтальные карманы не более 4 мм, средняя — карманы от 4 до 6 мм, тяжелая — глубина кармана более 6 мм. Тяжесть пародонтита определяется и по клинко-рентгенологической картине, основным ее критерием является степень деструкции кости альвеолярных отростков [13, 24, 36, 45, 52].

Рентгенологическая картина пародонтита при начальных стадиях представлена остеопорозом в области межальвеолярных перегородок, расширением периодонтальной щели в пришеечной области, «разволокнением» вершин межзубных перегородок. Пародонтит легкой степени характеризуется деструкцией межзубных перегородок не более $\frac{1}{3}$ длины корней зубов. При пародонтите средней степени тяжести резорбция кости не превышает $\frac{1}{2}$ длины корня. Пародонтит тяжелой степени отмечается деструкцией альвеолярной кости на высоту более $\frac{1}{2}$ длины корня, также наблюдаются вертикальная и горизонтальная резорбции, способствующие образованию костных карманов [29].

Хронический пародонтит. В зависимости от выраженности патологических изменений в пародонте можно выделить 3 степени тяжести хронического пародонтита. Начальная степень характеризуется рыхлыми кровоточащими деснами, неприятным запахом изо рта, наличием зубных отложений и неглубоких пародонтальных карманов, подвижность у зубов отсутствует. Легкая степень тяжести характеризуется обнажением шеек зубов в сочетании с кровоточащими деснами, наличием гнойного отделяемого при надавливании на пародонтальный карман, зубы имеют подвижность. При средней степени тяжести, кроме кровоточивости десны и наличия неприятного запаха изо рта, наблюдаются: изменение цвета десны, гнойные выделения карманов, появление щелей между зубами, гиперчувствительность шеек зубов к температурным и химическим раздражителям, зубы подвижны. Тяжелой степени присуща более выраженная симптоматика — усиленная боль, подвижность и смещение зубов, отечность и кровоточивость десен, диффузный гингивит, выпадение отдельных зубов [31, 57].

Локализованный пародонтит — очаговый пародонтит, ограниченный небольшой группой зубов. Это заболевание при отсутствии должного лечения переходит в хроническую стадию. Заболевание возникает внезапно. Характерные симптомы на определенном участке десны: боль при жевании, кровоточивость, покраснение, отечность. Причинами развития являются местные повреждающие факторы [44].

Генерализованный пародонтит характеризуется обильной кровоточивостью, отеком десен, зудом, пульсацией и жжением в области десен. Имеются болевые ощущения при еде, неприятный запах, наличие зубных отложений, появление зубодесневых карманов. Также характерны наличие патологической подвижности и смещение зубов, гиперчувствительность зубов [54].

Причины возникновения пародонтита можно разделить на несколько факторов.

Внешние факторы. Огромную роль играет индивидуальная реакция организма человека на воздействие микроорганизмов зубной бляшки, таких как *Porphyromonas gingivalis* и *Treponemadenticola*, а также представителей резидентной микрофлоры полости рта *Streptococcus sobrinus*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus sanguis* [54]. Активная жизнедеятельность данных микроорганизмов влечет за собой начало инфекционного процесса, который характеризуется потерей волокон коллагена и их связи с цементом зуба, миграцией апикального эпителия, углублением пародонтальных карманов и резорбцией альвеолярной кости [40, 60, 80].

Местные факторы. Большая роль в возникновении локализованного пародонтита отводится первичному нарушению окклюзии, а также чрезмерной жевательной нагрузке, следствием которой является разрушение тканей опорного аппарата зуба. К этой группе факторов относятся локальные причины, приводящие к травме тканей пародонта, следствием которых является нарушение их трофики, а именно: утрата или отсутствие контактных пунктов между зубами, чрезмерное потрескивание мягкой пищи, некачественные реставрации зубов, особенно II и V классов по Блеку, неудовлетворительное состояние искусственных коронок и мостовидных протезов, наличие ортодонтических аппаратов, anomальное прикрепление уздечек губ и языка, аномалии расположения зубов [48].

Общие факторы. Нарушение режима питания, голодание, гипо- и авитаминозы, недостаток макро- и микроэлементов, нарушение липидного обмена и атеросклероз, эндокринопатии и метаболические заболевания, заболевания желудочно-кишечного тракта, болезни системы крови, вредные привычки ведут к усугублению имеющихся заболеваний пародонта и проявлению более тяжелых форм [27].

Таким образом, анализ литературы показывает высокий процент встречаемости пародонтита. По наличию высоких показателей осложнений от данного заболевания можно

сделать заключение о малоэффективных методах лечения этой патологии.

Лечение заболеваний пародонта, несомненно, должно быть комплексным и включать терапевтические, хирургические, ортопедические и ортодонтические методы.

Главной целью **терапевтического лечения** является ликвидация воспалительного процесса, который начинается в десне и области зубодесневого соединения, проникая вглубь, и вовлекает все ткани пародонта. Анатомическое строение и особенности функции пародонта зуба требуют использования общих принципов с индивидуализированным применением их для отдельных форм и степеней тяжести воспаления [2, 12, 79].

Из терапевтических методов лечения наиболее широкое применение нашли способы механической противомикробной терапии, включающие в себя использование ультразвука, пескоструйного аппарата и ручного инструментария. Их основная роль — устранение наддесневой и поддесневой зубной бляшки [11].

По мнению многих врачей, золотым стандартом лечения является методика Scaling & Root Planing (SRP), направленная на устранение бляшки и зубного камня и выравнивание поверхности корня зуба. Данный способ не обеспечивает полного уничтожения патогенных микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности из зубодесневых карманов [72].

Помимо механического воздействия применяют медикаментозную терапию, которая может быть этиотропной, патогенетической, симптоматической, либо сочетающей в себе все эти уровни лечебного воздействия [7, 64].

Исходя из этого, задачей применения медикаментозных средств при лечении локализованного пародонтита является уничтожение микробных скоплений пародонтальных карманов или резкое уменьшение их активности. Для этого используют лекарственные средства, которые можно разделить на следующие группы: антисептические средства; антибактериальные препараты; противовоспалительные средства; ферментные препараты; витамины; десенсибилизирующие средства; средства, нормализующие микроциркуляцию и тканевой обмен; средства, ускоряющие регенерацию; иммуномодуляторы; сорбенты; антиоксиданты; вещества для склерозирующей терапии; противогрибковые препараты; эфирные масла; ультрафиолетовое облучение [8, 21].

Способы применения препаратов для лечения патологии пародонта различны: аппликация на десневой край, введение лекарственных

средств в пародонтальные карманы, смазывание, наложение защитных повязок. Однако использование аппликационных средств (паст, гелей, мазей и др.) в стоматологии является достаточно проблематичным, что обусловливается физиологическими особенностями полости рта: постоянное слюноотделение сильно снижает концентрацию лекарственных веществ, часто вызывает дискомфорт у пациентов [76, 84].

При лечении пародонтита также применяются немедикаментозные технологии. К ним относятся десневые пластины, пародонтальные штифты, содержащие комплексы различных препаратов на основе натуральных компонентов [14, 69].

Кроме вышесказанного, для лечения данного заболевания используется фотодинамическая терапия, оказывающая воздействие на пародонтопатогены, а именно — на *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* и *Porphyromonas gingivalis* в области зубодесневой борозды, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia* [15].

Весьма перспективными являются методы лазеротерапии и озонотерапии. Но и они не лишены недостатков, таких как высокая цена оборудования, отсутствие четкого контроля иссечения тканей, сложность подбора правильных дозировок и мощности введения смеси, возможность повреждения связок периодонта [22].

Хирургические методы лечения болезней пародонта направлены непосредственно на устранение пародонтальных карманов, а также на активизацию процессов регенерации, сохранение статики зубов [4].

Показания к хирургическому лечению: наличие пародонтального кармана, обнажение шеек и корней зубов, неполное разрушение альвеолярного отростка.

Согласно классификации В.С. Иванова (1989), хирургические методы можно разделить на 2 группы:

1. Хирургические методы лечения зубодесневых карманов. К ним относятся кюретаж (закрытый и открытый), криохирургия, гингивотомия, гингивэктомия, электрохирургическое лечение.
2. Лоскутные операции: лоскутные операции, корригирующие край десны, и лоскутные операции с применением средств, стимулирующих репаративные процессы в пародонте.

Характер и радикальность хирургических вмешательств зависят от глубины пародонтального кармана. Необходимым условием для вмешательств являются нормальная

ширина прикрепленной десны и отсутствие патологических изменений преддверия полости рта [82].

Закрытый кюретаж проводится с целью иссечения вегетирующего эпителия, удаления поддесневого зубного камня, некротизированных тканей и грануляций. Применяется при патологических карманах глубиной 3–4 мм [73].

Открытый кюретаж — удаление из пародонтального кармана грануляций, эпителия и распавшейся ткани. Показанием для проведения является патологический карман глубиной 4–6 мм (средняя степень тяжести) [20].

Лоскутные операции проводятся с целью устранения пародонтальных патологических и костных карманов. Применяются при наличии патологических карманов более 6 мм (тяжелая степень) и подвижности зубов 1–2 степени по Флезару (1980) [55, 74].

Одним из возможных методических подходов является объединение двух оперативных приемов (депульпирование и цементотомия зубов) в рамках лоскутной операции [62].

Одним из способов лечения воспалительно-деструктивных поражений пародонта служит использование аутофибробластов для регенерации тканей. Одним из направлений стимуляции регенерации стало применение аутологичных цитокинов — аутоцитокино-терапия. Механизм действия данного метода заключается в активации функции макрофагов и фибробластов, благодаря которой усиливаются фагоцитоз и продукция цитокинов, а также выработка коллагена фибробластами [18].

На сегодняшний день наиболее перспективным направлением в хирургическом лечении пародонтита является методика, получившая название направленной регенерации тканей (НРТ) пародонта. Техника НРТ представляет собой одновременное использование мембран и остеопластических подсадок [32, 41, 66].

К ортопедическим методам лечения заболеваний пародонта относят непосредственное протезирование, избирательное пришлифовывание зубов, временное и постоянное (долговременное) шинирование, ортодонтическое лечение и протезирование зубов.

Непосредственное протезирование. После удаления зубов наступает ряд изменений в зубочелюстной системе. Сохранившиеся зубы получают дополнительную функциональную нагрузку, которая при ослабленном пародонте имеющихся зубов может привести к обострению воспаления, увеличению

патологической подвижности, усилению атрофических явлений, появлению вторичного смещения зубов. Целью данного протезирования является предупреждение развития патологии височно-нижнечелюстных суставов, функциональной перегрузки сохраняемых зубов, их шинирование и восстановление целостности зубного ряда [26]. Существует несколько методик непосредственного протезирования. Их суть заключается в изготовлении имедиат — протезов до удаления зубов или сразу после хирургической манипуляции [49]. Недостатки этого метода протезирования: протезы с постановкой передних зубов на приточке вызывают раздражение, травму и гипертрофию воспаленной десны, что ухудшает заживление раны; отсутствие возможности сохранить зубы, имеющие подвижность [28].

Избирательное пришлифовывание. Для предупреждения прогрессирования патологических процессов в тканях пародонта у пациентов с пародонтитом легкой и средней степени тяжести необходимо проводить своевременное устранение преждевременных окклюзионных контактов и создание скользящей окклюзии. Диагностику супраконтактов можно выполнить при помощи окклюзиографии, артикуляционной бумаги различной толщины и прибора T-Scan [1]. Избирательное пришлифовывание способствует уменьшению окклюзионной нагрузки в местах преждевременных окклюзионных контактов, уменьшению подвижности пришлифованных зубов, увеличению демпфирующей способности пародонта, что приводит к стабилизации патологического процесса в тканях пародонта у пациентов с пародонтитом легкой и средней степени тяжести. Основными недостатками этого метода являются возможное снижение высоты нижнего отдела лица, повышенная чувствительность твердых тканей зубов, выведение из контактов одних зубов и перегрузка периодонта других зубов, перегрев пульпы с последующим развитием пульпитов и апикальных периодонтитов [51].

Временное шинирование. В основе показаний к шинированию зубов лежит оценка их подвижности и состояния тканей пародонта, которая определяется на основе клинического и рентгенологического обследования после терапевтического и хирургического методов лечения [39]. Горизонтальное шинирование, заключающееся в применении методов сагиттального и трансверзального шинирования, проводится при убыли костной ткани на $\frac{1}{2}$ длины корня зуба. При диагностике убыли костной ткани до $\frac{3}{4}$ длины

корня и подвижности зубов 2–3-й степени по Флезару следует применять жесткое шинирование в трех плоскостях (вертикальной, сагиттальной и трансверзальной).

Задачи временного шинирования:

1. Создание жесткой фиксации подвижных зубов с помощью различных конструкций шин и ортопедических аппаратов.
2. За счет объединения группы зубов или всего зубного ряда в один блок достичь восстановления контактных точек, при этом повышается сопротивляемость пародонта отдельных зубов к жевательному давлению.
3. Создание блока шинируемых зубов, в результате чего осуществляется торможение миграции зубов в трех направлениях; для передних — в сагиттальном, вертикальном и трансверзальном, для боковых — в сагиттальном, вертикальном и горизонтальном.
4. Применение шинирующих аппаратов уменьшает локальную травму отдельных зубов за счет перераспределения жевательной нагрузки на большую группу зубов.

Временные шины могут применяться для стабилизации подвижных зубов в период медикаментозного, терапевтического и хирургического методов лечения, а также на время изготовления постоянных шин или постоянной протезной конструкции [68]. Временные шины следует использовать для проведения и закрепления результатов ортодонтического лечения при незначительном наклоненных зубах или их миграции. Такие шины правильно распределяют жевательную нагрузку между пародонтом здорового зуба и подвижных зубов, тем самым создается покой пораженных тканей, улучшается их трофика. Временные шины нашли широкое применение в развившихся стадиях очагового и генерализованного пародонтита. Абсолютным показанием к изготовлению временной шины является проведение гингивотомии и гингивоэктомии [71].

Наложение при подвижных зубах пластмассовой шины по Т. Novotny в виде полоски толщиной до 2 мм предназначено для фиксации подвижных зубов с язычной поверхности и заполнения межзубных промежутков без травматизации межзубных сосочков [70].

За последние десятилетия получили широкое распространение временные шины, которые можно использовать до 5–7 лет. Их готовят из пластмассы акрилового ряда или с применением светоотверждаемых композитов. Шины могут быть капповые (изготовленные лабораторным путем и охватывающие зубы с вестибулярной и оральной поверхностей), орально-вестибулярно расположенные в соответствующей поверхности

зубного ряда и фиксирующей подвижные зубы. Все временные и постоянные шины не должны мешать смыканию зубов при всех движениях нижней челюсти, не мешать проведению медикаментозного лечения, не травмировать десневой край и не препятствовать проведению гигиенических процедур [16, 38].

Наиболее простой и эффективной методикой изготовления временной шинирующей конструкции является временная шина из прозрачного поликарбонатного материала, приготовленная на прочной гипсовой модели с помощью вакуум-формирующих аппаратов. Шина съемная, достаточно хорошо припасовывается и фиксируется на подвижных зубах. С ее помощью возможно восстановление отдельных отсутствующих зубов [17].

Применение современных композитных материалов значительно расширило показания к использованию временных шин, оптимально фиксирующих подвижные зубы с соблюдением эстетических и гигиенических требований непосредственно у кресла.

При отсутствии передних зубов возможно с помощью композитов заместить отдельные зубы. В зависимости от химического состава для шинирования подвижных зубов используют два типа материалов: на основе неорганической матрицы — GlasSpan и FiberSplint (Швейцария); на основе органической матрицы из полиэтилена — Ribbond (США) и Connect (США). В основе этих материалов лежит матрица из тончайших волокон полиэтилена или микроволоконного кварца, пропитанных композитом, позволяющих достаточно плотно фиксироваться к коронковой части зубов, затем к матрице добавляются композитные материалы с целью лучшей механической фиксации подвижных зубов, создавая единый шинирующий блок. Главным недостатком такого шинирования является меньшая продолжительность функционирования по сравнению с традиционными несъемными конструкциями, невозможность применения на зубах с разрушенной окклюзионной поверхностью (ИРОПЗ 20–50 %) и зубах, имеющих патологическую подвижность [81].

Постоянное (долговременное) шинирование. При нарушении целостности зубных рядов следует проводить шинирование подвижных зубов с одновременным восстановлением дефектов зубных рядов. При этом необходимо различать шинируемую группу зубов и протезную конструкцию, которая, в большинстве случаев, в той или иной мере нагружает шинируемые зубы через систему опор на удерживающих и замковых креплениях бюгельных протезов [34]. При выборе

подобных конструкций аппаратов следует оптимально распределить их опорную и ретенционную функцию с минимальной травмой и перегрузкой оставшихся зубов.

Достаточно прочную шинирующую конструкцию можно изготовить с применением скрученной титановой или нержавеющей проволоки. Подобные конструкции изготовленных шин могут служить до 3–5 лет. Срок пользования подобной шиной определяется имеющейся подвижностью зубов, гигиеной полости рта и методами терапевтического лечения заболеваний тканей пародонта. Недостатками этого метода являются отсутствие эстетики, возможность травмирования здоровых зубов, вероятность возникновения маргинального пародонта, отсутствие точности [65].

При отсутствии одиночных зубов в переднем отделе зубного ряда возможно изготовление отсутствующего зуба из светоотверждаемого композита с прикреплением ленты или проволоки к оставшимся зубам. Подобные конструкции шин возможно изготавливать при подвижности зубов до $2/3$ убыли костной ткани. При подвижности зубов 1–2-й степени по Флезару возможно изготовление шинирующего протеза без армирующей ленты или проволоки. Основным недостатком является отсутствие точности при укреплении ленты светоотверждаемым композитом [75].

При частичном отсутствии зубов заболевания пародонта осложняются дополнительной функциональной нагрузкой, обусловленной уменьшением числа зубов. Развитие болезни в этих условиях зависит от количества утраченных зубов, характера расположения дефекта, вида прикуса, степени атрофии альвеолярного отростка. Наиболее тяжелая клиническая картина отмечается при отсутствии боковых зубов, когда дополнительная нагрузка переходит на передние зубы. Функциональная перегрузка в сочетании с утратой зубов существенно осложняет состояние ослабленного пародонта [30].

Несъемные шины надежно блокируют зубы в вертикальном, трансверзальном и медиодистальном направлениях; к ним пациенты привыкают быстрее, чем к съемным; фонетические нарушения с ними возникают редко и очень быстро проходят без вмешательства врача. С помощью несъемных шин можно иммобилизовать как отдельные группы зубов, так и весь зубной ряд. Правильно выбранная конструкция несъемной шины или протеза обеспечивает более высокую жевательную эффективность по сравнению со съемной. Несъемная шина, как правило, удовлетворяет

пациента. Хороший терапевтический эффект дают несъемные шины в комбинации со съёмными протезами, изготовленными по показаниям [61].

При ортопедическом лечении хронического генерализованного пародонтита широко используются съёмные шины: шины со многосвязными кламмерами и дугами, цельнолитые шины на весь зубной ряд с дугоокклюзионными накладками и бюгельные шины-протезы, эффективность которых зависит от правильного выбора фиксирующих и нагружающих элементов, которые располагаются на опорных зубах или несъёмных опорных блоках. Фиксация может быть кламмерная, замковая, балочная, телескопическая, кнопочная, шарнирная, в виде задвижек [42].

В последнее время в стоматологии широко внедряется интраоральное сканирование. Этот метод позволяет достаточно точно получить цифровую модель рельефа объектов полости рта. После получения оптического слепка на CAD/CAM-системах изготавливаются различные защитные каппы, временные шины и сплинты. Технологические возможности аппаратуры предусматривают не только компьютерное моделирование проекта протеза, но и непосредственное выполнение готового изделия, что обеспечивает, в частности, ортопедическую стоматологию необходимым ресурсом при создании различных временных шин с учетом персональных анатомо-физиологических особенностей строения лицевого черепа [50].

Отдельные авторы для шинирования подвижных зубов 1–2-й степени передней группы предлагают шину из диоксида циркония с последующей фиксацией на композитный цемент. По их мнению, способ шинирования является более долговечным и эстетичным, но основным недостатком является дороговизна [3].

Некоторые авторы для ортопедического лечения хронического генерализованного пародонтита средней и тяжелой степени тяжести для постоянного шинирования применяли шины из металлокерамических искусственных коронок, из цельнолитых коронок, съёмные шинирующие дуговые протезы с металлическим базисом и литыми опорно-удерживающими кламмерами, шины-протезы с замковыми креплениями: с внекоронковыми неактивируемыми рельсовыми аттачменами Bredent; с полулабильными сферическими аттачменами Rhein-83 и с балочными аттачменами [25].

Для постоянного шинирования передней группы зубов может использоваться большое

множество вариантов конструкций: несъёмные вне- и внутрикорневые шины, неперекрывающие, частично перекрывающие и перекрывающие режущий край зубов [6].

Шины внутрикорневые изготавливаются на депульпированные зубы. Обработка зубов заключается в выравнивании режущего края и сошлифовывании его с язычной стороны под углом 45°. Язычную стенку сошлифовывают, отступая от режущего края на $\frac{1}{3}$ длины коронки зуба. В области сошлифованной поверхности зубов просверливают каналы и моделируют шину из воска. Затем в каналы вводят разогретые штифты и охлаждают воск. Восковую репродукцию шины со штифтами извлекают при помощи двух длинных штифтов и круглых боров. Передают в лабораторию для замены воска металлом и в законченном виде цементируют на опорных зубах. Недостатками является трудоемкость работы — депульпирование зубов иногда может быть затруднительно и чревато различными осложнениями со стороны тканей, окружающих корни [67].

Литая штифтовая шина Мамлока и ее модификации состоят из литой металлической пластинки, плотно прилегающей к оральной поверхности и режущему краю передних зубов. Она фиксируется на штифтах, вводимых в корневые каналы, и имеет ряд недостатков, а именно — препарирование всей окклюзионной поверхности зубов, отсутствие эстетики, применяется только для шинирования передней группы зубов. Ее применение невозможно при большом количестве внутриканальных штифтов, большой дивергенции каналов, требует обязательного депульпирования зубов, ее также нельзя использовать при отсутствии одного или двух зубов [23].

Шины внекорневые, состоящие из колец, полуколец, являются наиболее простыми и легко выполнимыми. Основными недостатками таких шин являются: минимальная прочность конструкций в местах спайки колец и полуколец; возможность сдвига колец и полуколец в момент снятия оттисков; отсутствие эстетики; место контакта с зубом подвержено рассасыванию фиксирующего цемента [37].

Шины коронко-колпачковые изготавливают в основном на передние зубы нижней челюсти. Недостатком этой шины является отсутствие эстетики, при комбинированном варианте исполнения пластмасса подвержена стиранию, изменению цвета со временем и сколам [35].

Балочные шины состоят из балок и коронок на опорные зубы. Недостатком шин, изготавливаемых на витальные зубы, является

вскрытие полости зуба, а на депульпированные — сложность подготовки зубов в момент депульпирования, а также корневые каналы зубов не всегда являются параллельными, что затрудняет применение этой шины [36].

Общим недостатком большинства шин является непереносимость стоматологических материалов. В процессе работы очень важно учитывать характеристики материалов, из которых будут изготавливаться будущие конструкции. Непереносимость может быть вызвана различными причинами: гальванизмом, аллергическими реакциями на стоматологические материалы, токсическими повреждениями слизистой оболочки полости рта [83].

Таким образом, при лечении пациентов с заболеваниями пародонта перед врачом стоматологом-ортопедом возникает трудная задача выбора рационального варианта лечения. Принимая во внимание многообразие вариантов шин, каждая из которых имеет свои недостатки, остается нерешенная задача разработки конструкции, отвечающей всем требованиям для комплексного лечения таких пациентов. А используемые на сегодняшний день методы ортопедического лечения больных с хроническим локализованным пародонтитом средней степени тяжести не обеспечивают должного результата.

Заключение

Учитывая высокую распространенность заболеваний пародонта и процент осложнений, можно сделать заключение, что до настоящего времени отсутствуют эффективные методы ортопедического лечения в комплексной терапии пациентов с хроническим локализованным пародонтитом средней степени тяжести. Основные причины, приводящие к серьезным осложнениям и усугублению клинической картины локализованного пародонтита, возникают на начальных этапах терапевтического лечения без ортопедического вмешательства.

Наиболее функциональным методом лечения данной группы пациентов, несомненно, является использование шин-протезов в комплексе с терапевтическим лечением. Однако ортопедическое лечение при помощи шин-протезов по различным объективным причинам показано далеко не всем, а применение существующих шин не позволяет в полной мере обеспечить надежную фиксацию подвижных зубов.

Применяемые традиционные шины-протезы не обладают достаточной стабилизацией, эстетикой, не являются гигиеничными, затрудняют оказание терапевтического лечения.

В связи с этим возникает необходимость в разработке эффективных, современных методов лечения пациентов с хроническим локализованным пародонтитом.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Аболмасов Р.Н. Избирательное пришлифовывание зубов. — М., 2010. — 160 с. [Abolmasov RN. Izbiratel'noe prishlifovyvanie zubov. Moscow; 2010. 160 p. (In Russ.)]
2. Аверьянов С.В., Гуляева О.А., Ильчигулова О.Е., Маматов Ю.М. Сравнение эффективности немедикаментозных методов в комплексе поддерживающей пародонтальной терапии // Проблемы стоматологии. — 2017. — Т. 13. — № 1. — С. 51–55. [Aver'yanov SV, Gulyaeva OA, Il'chigulova OE, Mamatov YuM. A comparison of the efficacy of non-drug methods in the course of a supportive periodontal therapy programme. *Problemy stomatologii*. 2017;13(1):51-55. (In Russ.)]
3. Адамчик А.А. Оценка эффективности шинирования шиной из диоксида циркония и материала Glasspan при заболеваниях пародонта // Кубанский научный медицинский вестник. — 2013. — № 1. — С. 16–18. [Adamchik AA. Otsenka effektivnosti shinirovaniya shinoy iz dioksida tsirkoniya i materiala Glasspan pri zabolevaniyakh parodonta. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2013;(1):16-18. (In Russ.)]
4. Апсова Ф.А., Мерамова Э.А. Хирургическое лечение заболеваний пародонта, сопровождающихся деструктивными изменениями костной ткани // Бюллетень медицинских интернет-конференций. — 2017. — Т. 7. — № 10. — С. 1548–1553. [Apsova FA, Meramova EA. Khirurgicheskoe lechenie zabolevaniy parodonta, soprovozhdayushchikhsya destruktivnymi izmeneniyami kostnoy tkani. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2017;7(10):1548-1553. (In Russ.)]
5. Арьева Г.Т., Арьев А.Л. Возраст, сердечно-сосудистые заболевания и пародонтит // Сборник научных работ Первой межрегиональной научно-практической конференции «Геронтология и гериатрия: социально-медицинские аспекты», 19 октября 2017 г. / Под ред. Л.Н. Нещадим, А.С. Башкиревой. — СПб.: Полет, 2017. — С. 9–13. [Ar'eva GT, Ar'ev AL. Vozrast, serdechno-sosudistye zabolevaniya i parodontit. (Collection of scientific papers) Sbornik nauchnykh rabot Pervoy mezhregional'noy nauchno-prakticheskoy konferentsii "Gerontologiya i geriatriya: sotsial'no-meditsinskiye aspekty"; 2017 October 19. Ed. by L.N. Neshchadim, A.S. Bashkireva. Saint Petersburg: Polet; 2017. P. 9-13. (In Russ.)]
6. Асташина Н.Б., Рогожникова Е.П. Разработка новой конструкции лечебно-профилактической на зубодесневой шины для повышения эффективности комплексного лечения пародонтита // Сборник на-

- учных трудов, посвященный основателю кафедры ортопедической стоматологии КГМУ профессору Исааку Михайловичу Оксману «Актуальные вопросы стоматологии». – Казань, 2018. – С. 15–19. [Astashina NB, Rogozhnikova EP. Razrabotka novoy konstruktssii lechebno-profilakticheskoy nazubo-des-nevoy shiny dlya povysheniya effektivnosti kompleksnogo lecheniya parodontita. (Collection of scientific papers) Sbornik nauchnykh trudov, posvyashchennuyu osnovatelyu kafedry ortopedicheskoy stomatologii KGMU professoru Isaaku Mikhaylovichu Oksmanu "Aktual'nyye voprosy stomatologii". Kazan'; 2018. P. 15-19. (In Russ.)]
7. Багдасарян Н.П., Еричев В.В., Аксенова Т.В., Митропанова М.Н. Эффективность комплексного лечения пациентов с хроническим катаральным гингивитом // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 5. – С. 79. [Bagdasaryan NP, Erichev VV, Aksenova TV, Mitropanova MN. Effektivnost' kompleksnogo lecheniya pacientov s khronicheskim kataral'nym gingivitom. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018;(5):79. (In Russ.)]
8. Баймиев А.Х., Швец К.Ю., Мавзютов А.Р., и др. Количественный анализ микробиоты пародонтальных карманов и слюны методом ПЦР в режиме реального времени до и после лечения пародонтита // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2017. – Т. 35. – № 3. – С. 103–108. [Baymiev AKh, Shveca KYu, Mavzyutov AR, et al. Quantitative analysis of the microbiota of periodontal pockets and saliva by real-time PCR before and after treatment of periodontitis. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya*. 2017;35(3):103-108. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18821/0208-0613-2017-35-3-103-108>.
9. Васильева Н.А., Булгакова А.И. Характеристика местных факторов риска больных гингивитом // Стоматология для всех. – 2016. – № 3. – С. 30–33. [Vasil'eva NA, Bulgakova AI. Characteristics of local factors in oral cavity that cause gingivitis in patients. *International Dental Review*. 2016;(3):30-33. (In Russ.)]
10. Глазкова Е.В., Лашко И.С., Калинина А.Н., Степанов А.Ф. Характеристика микробиоты рта по данным ПЦР-диагностики у пациентов с пародонтитом перед дентальной имплантацией // Сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции «Современные проблемы науки, технологий, инновационной деятельности»: в 4 ч. / Под общ. ред. Е.П. Ткачевой. – Белгород, 2017. – С. 12–16. [Glazkova EV, Lashko IS, Kalinina AN, Stepanov AF. Kharakteristika mikrobioty rta po dannym PTSR-dagnostiki u patsiyentov s parodontitom pered dental'noy implantatsiyey. (Collection of scientific papers) Sbornik nauchnykh trudov po materialam Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii "Sovremennyye problemy nauki, tekhnologii, innovatsionnoy deyatel'nosti": v 4 ch. Ed. by E.P. Tkacheva. Belgorod; 2017. P. 12-16. (In Russ.)]
11. Гуляева О.А., Буляков Р.Т., Герасимова Л.П., Чемикосова Т.С. Современные методы в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта. – Т. 190. – Уфа: УралПолиграфСнаб, 2016. – С. 5–9. [Gulyaeva OA, Bulyakov RT, Gerasimova LP, Chemikosova TS. Sovremennyye metody v kompleksnom lechenii vospalitel'nykh zabolevaniy parodonta. Vol. 190. Ufa: UralPoligrafSnab; 2016. P. 5-9. (In Russ.)]
12. Дмитриева Л.А., Максимовский Ю.М. Терапевтическая стоматология: национальное руководство. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 888 с. [Dmitrieva LA, Maksimovskiy YuM. Terapevticheskaya stomatologiya: nacional'noe rukovodstvo. 2nd revised and updated. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 888 p. (In Russ.)]
13. Дударь М.В., Тирская О.И., Васильева Л.С. Результаты применения терпеносодержащего препарата в лечении хронического генерализованного пародонтита // Вестник Уральского государственного медицинского университета. – 2017. – № 3. – С. 42–25. [Dudar' MV, Tirskeya OI, Vasil'eva LS. Results of application of terpenoid-containing drugs in therapy of chronic parodontitis. *Vestnik Ural'skogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2017;(3):42-25. (In Russ.)]
14. Ефимович О.И. Использование препаратов гиалуроновой кислоты в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта. Обзор литературы // Клиническая стоматология. – 2018. – № 1. – С. 28–33. [Efimovich OI. Using hyaluronic acid preparations in complex treatment of inflammatory diseases of the parodont. *Klinicheskaya stomatologiya*. 2018;(1):28-33. (In Russ.)]
15. Ефремова Н.В., Кречина Е.К., Демидова Л.К., и др. Эффективность фотодинамического воздействия на пародонтопатогены при лечении воспалительных заболеваний пародонта // Российский биотерапевтический журнал. – 2017. – Т. 16. – № 5. – С. 35. [Efremova NV, Krechina EK, Demidova LK, et al. Effektivnost' fotodinamicheskogo vozdeystviya na parodontopatogeny pri lechenii vospalitel'nykh zabolevaniy parodonta. *Rossiyskii bioterapevticheskii zhurnal*. 2017;16(5):35. (In Russ.)]
16. Загорский В.А. Основные принципы и способы временного шинирования при заболеваниях тканей пародонта и патологической подвижности зубов // Успехи современной науки. – 2016. – Т. 1. – № 8. – С. 131–135. [Zagorskiy VA. Osnovnyye printsipy i sposoby vremennogo shinirovaniya pri zabolevaniyakh tkaney parodonta i patologicheskoy podvizhnosti zubov. *Uspekhi sovremennoy nauki*. 2016;1(8):131-135. (In Russ.)]
17. Загорский В.А. Различные техники постоянного шинирования зубов при заболеваниях тканей пародонта и окклюзионных нарушениях // Символ науки. – 2016. – № 8-1. – С. 176–181. [Zagorskiy VA. Razlichnyye tekhniki postoyannogo shinirovaniya zubov pri zabolevaniyakh tkaney parodonta i okklyuzionnykh

- narusheniya. *Simvol nauki*. 2016;(8-1):176-181. (In Russ.)]
18. Зорина О.А., Аймадинова Н.К., Борискина О.А., и др. Основные изменения нормальной микрофлоры пародонта при хроническом генерализованном пародонтите, выявленные с помощью метагеномного секвенирования // Российская стоматология. – 2017. – Т. 10. – № 2. – С. 41-48. [Zorina OA, Aymadinova NK, Boriskina OA, et al. Major changes in the normal periodontal microbiome associated with chronic generalized periodontitis as detected by metagenomic sequencing. *Russian Stomatology*. 2017;10(2):41-48. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/rosstomat201710241-48>.
 19. Зюлькина Л.А., Сабаяева М.Н., Иванов П.В., Шастин Е.Н. Микроциркуляция тканей пародонта: причины нарушений и механизмы коррекции // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 2. – С. 61. [Zyul'kina LA, Sabaeva MN, Ivanov PV, Shastin EN. Periodontal tissue microcirculation: causes of violations and mechanisms of correction. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017;(2):61. (In Russ.)]
 20. Иманалиева А.Ж., Куттубаева К.Б., Бакиев Б.А. Современные аспекты комплексной терапии воспалительных заболеваний пародонта // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. – 2017. – № 6. – С. 117–123. [Imanaliyeva AZh, Kuttubaeva KB, Bakiev BA. Sovremennyye aspekty kompleksnoy terapii vospalitel'nykh zabolovaniy parodonta. *Vestnik KGMA im. I.K. Axunbaeva*. 2017;(6):117-123. (In Russ.)]
 21. Караков К.Г., Власова Т.Н., Оганян А.В., и др. Приоритетный подход в пародонтальной терапии // Научный альманах. – 2015. – № 10-3. – С. 329–333. [Karakov KG, Vlasova TN, Oganyan AV, et al. Priority approach to periodontal therapy. *Nauchnyy al'manakh*. 2015;(10-3):329-333. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17117/na.2015.10.03.329>.
 22. Кислицына А.В., Волков А.Г., Дикопова Н.Ж., и др. Опыт применения озонотерапии при лечении пародонтита у музыкантов-инструменталистов // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2017. – Т. 94. – № 4. – С. 31–34. [Kislicyna AV, Volkov AG, Dikopova NZh, et al. The experience with the application of ozone therapy for the treatment of periodontitis in musicians-instrumentalists. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury*. 2017;94(4):31-34. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/kurort201794431-34>.
 23. Копейкин В.Н., Миргазизов М.З. Ортопедическая стоматология. Учебная литература для студентов стоматологических факультетов медицинских вузов. – М.: Медицина, 2001. – 624 с. [Kopeykin VN, Mirgazizov MZ. Ortopedicheskaya stomatologiya. Uchebnaya literatura dlya studentov stomatologicheskikh fakul'tetov meditsinskih vuzov. Moscow: Meditsina; 2001. 624 p. (In Russ.)]
 24. Копчак О.В. Распространенность и особенности течения генерализованного пародонтита при кардиоваскулярной патологии // *Modern Science – Moderni Veda*. – 2017. – Т. 4. – № 3. – С. 132–139. [Kopchak OV. Rasprostranennost' i osobennosti techeniya generalizovannogo parodontita pri kardiovaskulyarnoy patologii. *Modern Science – Moderni Veda*. 2017;4(3):132-139. (In Russ.)]
 25. Котов К.С., Митин Н.Е., Максимов А.Ю., Котова А.Б. Топическая локализация болезненных участков у пациентов с синдромом жжения рта // Материалы II Всероссийской научной конференции студентов и молодых специалистов. «Актуальные вопросы современной медицины: взгляд молодого специалиста», 15–16 сентября 2016 г. – Рязань: Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, 2016. – С. 105–107. [Kotov KS, Mitin NE, Maksimov AYU, Kotova AB. Topicheskaya lokalizatsiya boleznykh uchastkov u patsiyentov s sindromom zhzheniya rta. (Conference proceedings) II Vserossiyskaya nauchnaya konferentsiya studentov i molodykh spetsialistov. "Aktual'nyye voprosy sovremennoy meditsiny: vzglyad molodogo spetsialista"; 2016 September 15-16. Ryazan': Ryazanskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet imeni akademika I.P. Pavlova; 2016. P. 105-107. (In Russ.)]
 26. Крапивин Е.В., Фадеев Р.А. Анализ регенерации костной ткани лунок зубов через три месяца после удаления при использовании имediat-протезов и без их применения // Институт стоматологии. – 2017. – № 3. – С. 84–85. [Krapivin EV, Fadeev RA. Analysis of postextraction alveolar bone regeneration after 3 months of tooth removal when using immediat-protheses and without thier applying. *Institut stomatologii*. 2017;(3):84-85. (In Russ.)]
 27. Кубанов И.М., Курбанов А.А., Хапчаев К.Б. Влияние курения на состояние тканей полости рта. Распространенность курения среди студентов СГМУ // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2018. – Т. 8. – № 3. – С. 124. [Kubanov IM, Kurbanov AA, Kharchayev KB. Vliyaniye kureniya na sostoyaniye tkaney polosti rta. Rasprostranennost' kureniya sredi studentov SGMU. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2018;8(3):124. (In Russ.)]
 28. Лукашев Д.А., Воробьева М.В. Использование непосредственных протезов в практике врача-стоматолога // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2017. – Т. 7. – № 1. – С. 357. [Lukashev DA, Vorob'yeva MV. Ispol'zovaniye neposredstvennykh protezov v praktike vracha-stomatologa *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2017;7(1):357. (In Russ.)]
 29. Луцкая И.К. Болезни пародонта. – М.: Медицинская литература, 2017. – 256 с. [Lutskeya I.K. Bolezni parodonta. Moscow: Meditsinskaya literatura; 2017. 256 p. (In Russ.)]
 30. Макеев Г.А., Яворская Л.В., Бутук Д.В., Авсянкин А.В. Сравнительная характеристика методов шинирования подвижных зубов при лечении заболеваний пародонтита, осложненное дефектами зубных рядов // Сборник научных трудов, посвя-

- щенный основателю кафедры ортопедической стоматологии КГМУ профессору Исааку Михайловичу Оксману «Актуальные вопросы стоматологии». – Казань, 2018. – С. 231–235. [Makeyev GA, Yavorskaya LV, Butuk DV, Avsyankin AV. Sravnitel'naya kharakteristika metodov shinirovaniya podvizhnykh zubov pri lechenii zabolevaniy parodontita, oslozhnennoye defektami zubnykh ryadov. (Collection of scientific papers) Sbornik nauchnykh trudov, posvyashchennuyu osnovatelyu kafedry ortopedicheskoy stomatologii KGMU professoru Isaaku Mikhaylovichu Oksmanu "Aktual'nyye voprosy stomatologii". Kazan'; 2018. P. 231-235. (In Russ.)]
31. Максимова О.П. Роль препарата «Холисал» в комплексном лечении заболеваний пародонта и слизистой оболочки рта // Клиническая стоматология. – 2018. – № 2. – С. 46–49. [Maksimova OP. The role of the drug «Cholisal» in complex treatment of periodontal disease and oral mucosa. *Klinicheskaya stomatologiya*. 2018;(2):46-49. (In Russ.)]
 32. Мецуку И., Мураев А.А., Гажва Ю.В., Ивашкевич С.Г. Сравнительная характеристика различного типа барьерных мембран, используемых для направленной костной регенерации в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии // Российский стоматологический журнал. – 2017. – Т. 21. – № 5. – С. 291–296. [Meczuku I, Muraev AA, Gazhva JV, Ivashkevich SG. Comparative characteristics of various types of membranes used for bone grafting and guided tissue regeneration in dentistry and maxillofacial surgery. *Rossiyskiy stomatologicheskii zhurnal*. 2017;21(5):291-296. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18821/1728-2802-2017-21-5-291-296>.
 33. Микляев С.В., Леонова О.М., Сущенко А.В. Анализ распространенности хронических воспалительных заболеваний тканей пародонта // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 2. – С. 15. [Miklyaev SV, Leonova OM, Suschenko AV. Analysis of the prevalence of chronic inflammatory diseases of periodontal tissues. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018;(2):15. (In Russ.)]
 34. Митин Н.Е., Тихонов В.Э., Абдикин М.Д., Андрейцева Е.И. Влияние аномалий и деформаций зубочелюстной системы на психоэмоциональное состояние человека // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19. – № 10. – С. 237–239. [Mitin NE, Tikhonov VE, Abdirkin MD, Andreitseva EI. The influence of dento-facial anatomy and dento-facial defects on the psychoemotional state of person. *Health & Education millennium. Series Medicine*. 2017;19(10):237-239. (In Russ.)]
 35. Наумович С.А., Величко Л.С., Ивашенко С.В., и др. Методы ортопедического лечения заболеваний пародонта. 3-е изд., перераб. и доп. – Минск: БГМУ, 2018. – 92 с. [Naumovich SA, Velichko LS, Ivashenko SV, et al. Metody ortopedicheskogo lecheniya zabolevaniy periodonta. 3rd revised and updated. Minsk: BGMU; 2018. 92 p. (In Russ.)]
 36. Петров Ю.В., и др. Клиника, диагностика, лечение пародонтита: Учебное пособие. – Самара: СамГМУ, 2005. – 214 с. [Petrov YuV, et al. Klinika, diagnostika, lechenie parodontita: Uchebnoe posobie. Samara: SamGMU; 2005. 214 p. (In Russ.)]
 37. Пономарева Н.А., Гуськова А.А., Митина Е.Н., Гришин М.И. Современные методы лечения воспалительных заболеваний пародонта // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19. – № 10. – С. 123–125. [Ponomareva NA, Gus'kova AA, Mitina EN, Grishin MI. Modern methods of treatment of inflammatory diseases of the parodont. *Health & Education millennium. Series Medicine*. 2017;19(10):123-125. (In Russ.)]
 38. Ремизова А.А., Юмашев А.В., Кристаль Е.А. Обоснование выбора высокоточных металлов, применяемых в стоматологии, на примере хромоникелевого сплава // Стоматология для всех. – 2015. – № 4. – С. 32–34. [Remizova AA, Yumashev AV, Kristal EA. Justification of the choice of precision metals used in dentistry for example of the chromium-nickel alloy. *International Dental Review*. 2015;(4):32-34. (In Russ.)]
 39. Севбитов А.В., Борисов В.В., Канукоева Е.Ю., и др. Исследование ретенционной способности индивидуальных защитных зубных шин относительно границ их базиса // Труды международного симпозиума «Надежность и качество». – 2015. – Т. 2. – С. 363–364. [Sevbitov AV, Borisov VV, Kanukoyeva EYu, et al. Issledovaniye retentsionnoy sposobnosti individual'nykh zashchitnykh zubnykh shin otnositel'no granits ikh bazisa. *Trudy mezhdunarodnogo simpoziuma "Nadezhnost' i kachestvo"*. 2015;(2):363-364. (In Russ.)]
 40. Тамарова Э.Р., Баймиев А.Х., Швеце К.Ю., Мавзютов А.Р. Молекулярно-генетическая характеристика видового состава микробиоты слюны и десневых карманов при пародонтите // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – Т. 60. – № 12. – С. 56–59. [Tamarova ER, Baimiev AKh, Shvetz KYu, Mavzyutov AR. The molecular genetic characteristic of species content of saliva and gingival recess under periodontitis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2015;60(12):56-59. (In Russ.)]
 41. Тобоев Г.В., Епхив А.А., Калинина Е.А. Перспективная оценка эффективности направленной костной регенерации при лечении тяжелой формы хронического пародонтита // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 4. – С. 180. [Toboev GV, Epkhiev AA, Kalinina EA. Perspective assessment of efficiency of directed bone regeneration in treatment of a heavy form of chronic periodontitis. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018;(4):180. (In Russ.)]
 42. Трегубов И.Д. Сравнительная характеристика базисных материалов при изготовлении шинирующих конструкций // Научный альманах. – 2017. – № 3-3. – С. 371–374. [Tregubov ID. Sravnitel'naya kharakteristika bazisnykh materialov pri izgotovlenii shiniroyushchikh konstruktsiy. *Nauchnyy al'manakh*. 2017;(3-3):371-374. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17117/na.2017.03.03.371>.

43. Улитовский С.Б., Алексеева Е.С., Васянина А.А. Проблемы пародонтологии и современные пути их решения // Пародонтология. – 2015. – Т. 20. – № 3. – С. 33–36. [Ulitskiy SB, Alekseyeva ES, Vasyanina AA. Problemy parodontologii i sovremennyye puti ikh resheniya. *Parodontologiya*. 2015;20(3):33-36. (In Russ.)]
44. Хайрова Э.И., Лебедева С.Н., Харитонов Т.Л. Особенности лечения пародонтита в зависимости от клинических проявлений // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2017. – Т. 7. – № 9. – С. 1422–1426. [Khayrova EI, Lebedeva SN, Kharitonova TL. Osobennosti lecheniya parodontita v zavisimosti ot klinicheskikh proyavleniy. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2017;7(9):1422-1426. (In Russ.)]
45. Цепов Л.М., Николаев А.И., Галанова Т.А., и др. Самолечение заболеваний пародонта и слизистой оболочки рта // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т. 16. – № 4. – С. 79–83. [Cepov LM, Nikolaev AI, Galanova TA, et al. Self-treatment of periodontal and oral mucosa diseases. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. 2017;16(4):79-83. (In Russ.)]
46. Цепов Л.М., Цепова Е.Л., Цепов А.Л. Пародонтит: локальный очаг серьезных проблем (обзор литературы) // Пародонтология. – 2014. – Т. 19. – № 3. – С. 3–6. [Tsepov LM, Tsepova EL, Tsepov AL. Parodontit: lokal'nyy ochag ser'eznykh problem (obzor literatury). *Parodontologiya*. 2014;19(3):3-6. (In Russ.)]
47. Цимбалистов А.В., Сурдина Э.Д., Шторина Г.Б., Жидких Е.Д. Комплексное лечение генерализованного пародонтита тяжелой степени с применением депульпирования зубов. – СПб.: СпецЛит, 2008. – 109 с. [Tsimbalistov AV, Surдина ED, Shtorina GB, Zhidkikh ED, et al. Kompleksnoye lecheniye generalizovannogo parodontita tyazhelyoy stepeni s primeneniym depul'pirovaniya zubov. Saint Petersburg: Spetslit; 2008. 109 p. (In Russ.)]
48. Чиркова Н.В., Полушкина Н.А., Лисин А.С., и др. Анализ эффективности применения термопластов для базисов съемных протезов в клинике ортопедической стоматологии // Тенденции развития науки и образования. – 2018. – № 34-4. – С. 55–57. [Chirkova NV, Polushkina NA, Lisin AS, et al. Analiz effektivnosti primeneniya termoplastov dlya bazisov s'yemnykh protezov v klinike ortopedicheskoy stomatologii. *Tendencii razvitiya nauki i obrazovaniya*. 2018;(34-4):55-57. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18411/lj-31-01-2018-71>.
49. Юмашев А.В., Михайлова М.В., Кудерова И.Г., Кристалль Е.А. Варианты использования 3D сканирования в ортопедической стоматологии // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2015. – № 1. – С. 2–6. [Yumashev AV, Mikhaylova MV, Kuderova IG, Kristal' EA. Variants of using 3d scanning in prosthetic dentistry. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie*. 2015;(1):2-6. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.12737/8116>.
50. Яковенко Н.И. Алгоритм ведения пациентов с пародонтитом легкой степени тяжести при наличии преждевременных окклюзионных контактов // Российская стоматология. – 2016. – Т. 9. – № 2. – С. 18–25. [Yakovenko NI. Algorithm for management of patients with periodontitis mild severity in the presence of premature occlusal contacts. *Russian Stomatology*. 2016;9(2):18-25. (In Russ.)]
51. Али Д. Клинико-хирургические и микробиологические аспекты пародонтита: выпускная квалификационная работа. – СПб., 2018. [Ali J. Clinical of surgical and microbiological aspects of periodontitis. Saint Petersburg; 2018. (In Russ.)]. Доступно по: <https://dspace.spbu.ru/handle/11701/13337?mode=full>. Ссылка активна на 15.03.2020.
52. Bansal J, Kedige SD, Anand S. Hyaluronic acid: a promising mediator for periodontal regeneration. *Indian J Dent Res*. 2010;21(4):575-578. <https://doi.org/10.4103/0970-9290.74232>.
53. Bartnicka D, Karkowska-Kuleta J, Zawrotniak M, et al. Adhesive protein-mediated cross-talk between *Candida albicans* and *Porphyromonas gingivalis* in dual species biofilm protects the anaerobic bacterium in unfavorable oxic environment. *Sci Rep*. 2019;9(1):4376. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40771-8>.
54. Bertl K, Parllaku A, Pandis N, et al. The effect of local and systemic statin use as an adjunct to non-surgical and surgical periodontal therapy-A systematic review and meta-analysis. *J Dent*. 2017;67:18-28. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2017.08.011>.
55. Bissong M, Azodo CC, Agbor MA, et al. Oral health status of diabetes mellitus patients in Southwest Cameroon. *Odontostomatol Trop*. 2015;38(150):49-57.
56. Capelli M, Esposito M, Zuffetti F, et al. A 5-year report from a multicentre randomised clinical trial: immediate non-occlusal versus early loading of dental implants in partially edentulous patients. *Eur J Oral Implantol*. 2010;3(3):209-219.
57. Chow AW. Infections of the oral cavity, neck, and head. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, updated edition. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2015.
58. Cocate PG, Kac G, Heitmann BL, et al. Calcium and vitamin D supplementation and/or periodontal therapy in the treatment of periodontitis among Brazilian pregnant women: protocol of a feasibility randomised controlled trial (the IMPROVE trial). *Pilot Feasibility Stud*. 2019;5:38. <https://doi.org/10.1186/s40814-019-0417-6>.
59. Conrads G, de Soet JJ, Song L, et al. Comparing the cariogenic species *Streptococcus sobrinus* and *S. mutans* on whole genome level. *J Oral Microbiol*. 2014;6:26189. <https://doi.org/10.3402/jom.v6.26189>.
60. Corona P.S, Lung M, Rodriguez-Pardo D, et al. Acute periprosthetic joint infection due to *fusobacterium nucleatum* in a non-immunocompromised patient. Failure using a debridement, antibiotics + implant retention

- p>approach.
- Anaerobe*
- . 2018;49:116-120.
- <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2017.12.010>
- .
61. Del Fabbro M, Corbella S, Sequeira-Byron P, et al. Endodontic procedures for retreatment of periapical lesions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10(10):CD005511. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005511.pub3>.
 62. Dommisch H, Kebschull M. Chronic periodontitis. In: Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA, eds. *Carranza's clinical periodontology*. Chap. 23. 12th ed. St Louis, MO: Elsevier Saunders; 2015. P. 313-320.
 63. Fakheran O, Khodadadi-Bohloul Z, Khademi A. Effect of vitamin D level on periodontal treatment outcomes: a systematic review. *Gen Dent*. 2019;67(2):64-67.
 64. Gawron K, Łazarz-Bartyzel K, Fertala A, et al. Gingival fibromatosis with significant de novo formation of fibrotic tissue and a high rate of recurrence. *Am J Case Rep*. 2016;17:655-659. <https://doi.org/10.12659/ajcr.899997>.
 65. Gusman DJ, Ervolino E, Theodoro LH, et al. Antineoplastic agents exacerbate periodontal inflammation and aggravate experimental periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2019;46(4):457-469. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13101>.
 66. Huang YF, Chang Ch, Liu SP, et al. The impact of oral hygiene maintenance on the association between periodontitis and osteoporosis: a nationwide population-based cross sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(6):2348. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000002348>.
 67. Jalaluddin M, Goyal V, Naqvi ZA, et al. Assessment of the effect of orthodontic treatment on the periodontal health of endodontically restored tooth. *J Contemp Dent Pract*. 2017;18(7):587-590. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-2089>.
 68. Kavrikova D, Linhartova PB, Lucanova S, et al. Chemokine receptor 2 (CXCR2) gene variants and their association with periodontal bacteria in patients with chronic periodontitis. *Mediators Inflamm*. 2019;2019:2061868. <https://doi.org/10.1155/2019/2061868>.
 69. Kochkina N.A. The influence of modern orthopedic constructions on the condition of periodontal tissues of patients with generalized periodontitis. *Lik Sprava*. 2015;1(2):59-63.
 70. Mazurova K, Kopp JB, Renkemaet AM, al. Gingival recession in mandibular incisors and symphysis morphology – a retrospective cohort study. *Eur J Orthod*. 2018;40(2):185-192. <https://doi.org/10.1093/ejo/cjx046>.
 71. Mohan R, Varghese J, Bhat V, et al. The effect of non-surgical periodontal therapy on pentraxin 3 levels in smokers and nonsmokers with chronic periodontitis. *Gen Dent*. 2019;67(2):e1-e6.
 72. Morimoto J, Varghese J, Bhat V, Chianeh YR. Sucrose and starch intake contribute to reduced alveolar bone height in a rodent model of naturally occurring periodontitis. *PLoS One*. 2019;14(3):e0212796. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212796>.
 73. Moroz PI, Iordanishvili AK, Prohodnaya VA, et al. Features of clinical course and treatment principles of endodontic-periodontal lesions. *Kazan medical journal*. 2018;99(3):362-368. <https://doi.org/10.17816/kmj2018-362>.
 74. Nakamichi R, Kataoka K, Asahara H, et al. Essential role of Mohawk for tenogenic tissue homeostasis including spinal disc and periodontal ligament. *Mod Rheumatol*. 2018;28(6):933-940. <https://doi.org/10.1080/14397595.2018.1466644>.
 75. Ortiz-García YM, García-Iglesias T, Morales-Velazquez G, et al. Macrophage migration inhibitory factor levels in gingival crevicular fluid, saliva, and serum of chronic periodontitis patients. *Biomed Res Int*. 2019;2019:7850392. <https://doi.org/10.1155/2019/7850392>.
 76. Pedigo RA, Amsterdam JT. Oral medicine. Rosen's emergency medicine: concepts and clinical practice. Chap. 60. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018.
 77. Plessas A. Nonsurgical periodontal treatment: review of the evidence. *Oral Health Dent Manag*. 2014;13(1):71-80.
 78. Ramich T, Asendorf A, Nickles K, et al. Inflammatory serum markers up to 5 years after comprehensive periodontal therapy of aggressive and chronic periodontitis. *Clin Oral Investig*. 2018;22(9):3079-3089. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2398-x>.
 79. Saraithong P, Pattanaporn K, Chen Z, et al. Streptococcus mutans and Streptococcus sobrinus colonization and caries experience in 3- and 5-year-old Thai children. *Clin Oral Investig*. 2015;19(8):1955-1964. <https://doi.org/10.1007/s00784-015-1437-0>.
 80. Shlezinger M, Khalifa L, Hour-Haddadet Y, et al. Phage therapy: a new horizon in the antibacterial treatment of oral pathogens. *Curr Top Med Chem*. 2017;17(10):1199-1211. <https://doi.org/10.2174/1568026616666160930145649>.
 81. Silin AV, Filatov VN, Leonova EV, Rizhanova OA. Analysis of the treatment and preventive care quality for adults with periodontal diseases under the compulsory health insurance program in Saint Petersburg. *HERALD of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2018;10(1):72-80. <https://doi.org/10.17816/mechnikov201810172-80>.
 82. Thoma DS, Wolleb K, Bienz SP, et al. Early histological, microbiological, radiological, and clinical response to cemented and screw-retained all-ceramic single crowns. *Clin Oral Implants Res*. 2018;29(10):996-1006. <https://doi.org/10.1111/clr.13366>.
 83. Uno S, Horiuchi Y, Uchidaet T, et al. A successful antimicrobial therapeutic strategy for the discitis caused by aggregatibacter actinomycetemcomitans under unknown drug susceptibility: a case report. *J Infect Chemother*. 2018;24(10):849-851. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2018.03.013>.
 84. Wang L, Xie X, Qi M, et al. Effects of single species versus multispecies periodontal biofilms on the antibacterial efficacy of a novel bioactive Class-V nanocomposite. *Dent Mater*. 2019;35(6):847-861. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2019.02.030>.

■ Информация об авторах

Илья Игоревич Синеv — очный аспирант кафедры ортопедической стоматологии, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара. E-mail: ilya-sinev@yandex.ru.

Александр Михайлович Нестеров — доктор медицинских наук, доцент кафедры ортопедической стоматологии, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России; главный врач ГБУЗ СО «Самарская стоматологическая поликлиника № 2», Самара. E-mail: stoma2001@rambler.ru.

Мукатдес Ибрагимович Садыков — доктор медицинских наук, профессор кафедры ортопедической стоматологии, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара. E-mail: sadykov1949@mail.ru.

Максим Борисович Хайкин — кандидат медицинских наук, главный врач, ГБУЗ СО «Самарская городская стоматологическая поликлиника № 1», Самара. E-mail: sgsp@mail.ru.

■ Information about the authors

Ilya I. Sinev — Postgraduate student of the Department of Orthopedic Dentistry, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: ilya-sinev@yandex.ru.

Alexander M. Nesterov — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Orthopedic Dentistry, Samara State Medical University; Chief Physician of Samara Dental Clinic No. 2, Samara, Russia. E-mail: stoma2001@rambler.ru.

Mukatdes I. Sadykov — Doctor of Medical Sciences, professor of the Department of Orthopedic Dentistry, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: sadykov1949@mail.ru.

Maxim B. Khaikin — Candidate of Medical Sciences, Chief Physician of Samara City Dental Clinic No. 1, Samara, Russia. E-mail: sgsp@mail.ru.

ВЫБОР МЕТОДА ДЕРИВАЦИИ МОЧИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ ЗАДЕРЖКОЙ МОЧЕИСПУСКАНИЯ ПЕРЕД ХИРУРГИЧЕСКИМ ЛЕЧЕНИЕМ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Д.О. Гусев¹, А.Д. Адилов², С.М. Пикалов³, А.А. Зимичев⁴

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Самарской области «Городская клиническая больница № 8», Самара;

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 1» города Оренбурга;

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», Самара;

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара

Для цитирования: Гусев Д.О., Адилов А.Д., Пикалов С.М., Зимичев А.А. Выбор метода деривации мочи у пациентов с острой задержкой мочеиспускания перед хирургическим лечением доброкачественной гиперплазии предстательной железы // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 1–2. – С. 122–125. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.122-125>

Поступила: 17.01.2020

Одобрена: 26.02.2020

Принята: 16.03.2020

■ **Актуальность.** На сегодняшний день необходимо признать, что проблема возникновения острой задержки мочеиспускания на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы является одной из наиболее частых причин госпитализации больных в урологический стационар. В рамках предоперационного лечения применяется ряд стандартных методик деривации мочи. **Целью исследования** — оптимизация выбора подхода предоперационного дренирования мочевого пузыря. **Материал и методы.** Для оценки результатов купирования острой задержки мочеиспускания использована выборка из 280 пациентов, госпитализированных в урологическое отделение ГБУЗ СО СГКБ № 8 за 2012–2015 гг.: катетеризация мочевого пузыря выполнена 164 пациентам, наложение эпицистостомы — 59, наложение троакарной эпицистостомы — 57 больным. **Результаты и выводы.** Ретроспективный псевдомногофакторный анализ позволяет оценить влияние метода дренирования мочевого пузыря на результаты лечения острой задержки мочеиспускания при доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Результаты могут быть положены в основу математической модели, прогнозирующей исход купирования острой задержки мочеиспускания при доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Исходя из полученных результатов, даны соответствующие рекомендации по поводу методов дренирования мочевого пузыря в рамках предоперационного лечения у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

■ **Ключевые слова:** острая задержка мочеиспускания; доброкачественная гиперплазия предстательной железы; дренирование мочевого пузыря.

SELECTION OF THE URINE DERIVATION METHOD IN PATIENTS WITH ACUTE URINARY RETENTION BEFORE SURGICAL TREATMENT OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

D.O. Gusev¹, A.D. Adilov², S.M. Pikalov³, A.A. Zimichev⁴

¹ Samara City Clinical Hospital No. 8, Samara, Russia;

² Orenburg State Clinical Hospital No. 1, Orenburg, Russia;

³ Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, Samara, Russia;

⁴ Samara State Medical University, Samara, Russia

For citation: Gusev DO, Adilov AD, Pikalov SM, Zimichev AA. Selection of the urine derivation method in patients with acute urinary retention before surgical treatment of benign prostatic hyperplasia. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya*. 2020;(1-2):122-125. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.122-125>

Received: 17.01.2020

Revised: 26.02.2020

Accepted: 16.03.2020

■ **Actuality.** Nowadays it is necessary to recognize that the problem of acute urinary retention associated with benign prostatic hyperplasia is one of the most frequent causes of hospitalization into the urology hospital. A number of standard urine derivation techniques are used as a part of preoperative treatment. **The aim** of the study is to optimize the choice of the preoperative bladder drainage. **Material and methods.** The data of 280 patients hospitalized in the Urology Department of Samara City Clinical Hospital No. 8 over the period of 2012–2015 were studied to evaluate

the results of acute urinary retention. **Results and conclusions.** Retrospective pseudo-factor analysis allows to evaluate the effect of the bladder drainage method on the results of treatment of acute urinary retention in benign prostatic hyperplasia. The results can be used as the basis for a mathematical model which allows to predict the outcome of the treatment of acute urinary retention during surgical treatment of benign prostatic hyperplasia. Obtained data were used to develop recommendations on the methods of bladder drainage as a part of preoperative treatment in patients with benign prostatic hyperplasia.

■ **Keywords:** acute urinary retention; benign prostatic hyperplasia; bladder drainage.

Введение

Острая задержка мочеиспускания (ОЗМ) с высокой частотой является причиной экстренной госпитализации больного в урологический стационар. По данным различных исследований, у каждого десятого мужчины в возрасте от 60 до 70 лет в течение 5 лет наблюдения возникает как минимум один эпизод ОЗМ, а на протяжении 10-летнего наблюдения ОЗМ возникает у 30 % мужчин [2, 5, 7]. Наиболее частой причиной возникновения ОЗМ у мужчин является доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), встречающаяся у 50–70 % больных [3–5]. Именно боязнь задержки мочи, а не симптомы расстройства мочеиспускания, зачастую приводит больного на консультацию к урологу. Известно, что в среднем ОЗМ встречается у 10 % мужчин старше 70 лет [1, 6]. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют, что при увеличении объема простаты более 40 см³ и уровня простатспецифического антигена (ПСА) крови выше 1,4 мг/мл риск развития ОЗМ возрастает в 4 раза [3, 5]. Вероятность развития ОЗМ у мужчины старше 70 лет в 8 раз выше, чем у 40-летнего [3].

При экстренной госпитализации врачи в большинстве случаев не располагают всей необходимой информацией, которая позволила бы выполнить больному одномоментную простатэктомию или трансуретральную резекцию (ТУР) простаты. Особое значение имеет отсутствие данных об уровне ПСА, что не позволяет исключать наличие рака предстательной железы. В таких ситуациях, а также в отсутствие тенденции к восстановлению самостоятельного мочеиспускания после удаления катетера практикуется выполнение открытой или троакарной цистостомии.

Целью исследования является оптимизация выбора подхода предоперационного дренирования мочевого пузыря.

Материалы и методы

Исследование проводилось методом случай – контроль.

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения пациентов, госпитализиро-

ванных в урологическое отделение ГБУЗ СО СГКБ № 8 за 2015–2018 гг. Пациенты, включенные в исследование, соответствовали следующим критериям: наличие ОЗМ, вызванной ДГПЖ, подтвержденной результатами ультразвукового исследования, дренирования мочевого пузыря как метода подготовки к операции, устраняющей ДГПЖ. В зависимости от проведенного дренирования все пациенты были разделены на три группы: 1-я группа (катетеризация мочевого пузыря уретральным катетером), 2-я группа (наложена эпицистостома), 3-я группа (наложена троакарная эпицистостома).

В группу перенесших катетеризацию мочевого пузыря вошли 164 человека, в группу перенесших наложение эпицистостомы — 59 человек, в группу перенесших наложение троакарной эпицистостомы — 57 человек. Всего в исследование было включено 280 человек.

Оценки влияния метода лечения на исход заболевания определены с использованием монофакторного дисперсионного анализа. Пусть X некоторая генеральная совокупность, на которую может влиять некоторый качественный фактор F , имеющий p уровней $F_1, F_2, \dots, F_p$. Однофакторный дисперсионный анализ применяют для того, чтобы выявить, оказывает ли существенное влияние фактор F на величину X . Для этого сравнивают факторную дисперсию $s_{\text{факт}}^2$ (2), порожденную воздействием фактора, и остаточную дисперсию $s_{\text{ост}}^2$ обусловленную случайными причинами. Если различие между этими дисперсиями значимо, то фактор F оказывает существенное влияние на совокупность X . В этом случае, для того чтобы выявить, который из уровней фактора оказывает наибольшее влияние на совокупность X , производят попарное сравнение средних, соответствующих различным значениям $F_i, i = 1, n$. Пусть число испытаний на различных уровнях различно, при этом на уровне F_1 произведено q_1 испытаний, на уровне F_2 произведено q_2 испытаний, ..., на уровне F_p произведено q_p испытаний. Для упрощения вычислений вместо отдельных наблюдений x_{ij} , i — номер испытания, j — номер уровня фактора, можно использовать $y_{ij} = x_{ij} - C$, где

Сравнительная характеристика методов дренирования мочевого пузыря по поводу острой задержки мочеиспускания
Comparative characteristics of bladder drainage methods in case of acute urinary retention

Характеристика показателя	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Анестезия			
Не применялось	158 (96,3 %)	0	0
Местное	0	0	57 (100 %)
Внутривенная анестезия	6 (3,7 %)	27 (45,8 %)	0
Спинальная анестезия	0	32 (54,2 %)	0
Технические сложности при выполнении			
Были	57 (34,8 %)	8 (13,6 %)	7 (12,3 %)
Не было	107 (63,2 %)	51 (86,4 %)	50 (87,7 %)
Успешное выполнение			
Да	121 (73,8 %)	59 (100 %)	2 (4 %)
Нет	43 (26,2 %)	0	55 (96 %)
Необходимость повторного дренирования			
Да	45 (27,4 %)	0	0
Нет	119 (72,6 %)	59 (100 %)	57 (100 %)
Инфекционно-воспалительные заболевания нижних мочевых путей			
Уретрит	143 (87,2 %)	2 (3,4 %)	0
Простатит	56 (34,1 %)	7 (11,9 %)	4 (7 %)
Инфекционно-воспалительные заболевания органов мошонки	24 (14,6 %)	2 (3,4 %)	1 (1,8 %)

S — среднее всех наблюдений x_{ij} . Для выявления, существенно ли различаются дисперсии $s_{\text{факт}}^2$ и $s_{\text{ост}}^2$, следует проверить нулевую гипотезу $H_0: s_{\text{факт}}^2 = s_{\text{ост}}^2$ с использованием критерия Фишера при уровне значимости $\alpha = 0,95$.

Исходу лечения пациента с ДГПЖ было присвоено то или иное дискретное числовое значение натурального ряда в соответствии со степенью проявления: 1 — выполненное хирургическое лечение по поводу ДГПЖ без осложнений, 2 — выполненное хирургическое лечение по поводу ДГПЖ имело ближайшие и отдаленные осложнения, 3 — выполненное хирургическое лечение по поводу ДГПЖ привело к летальному исходу.

Результаты исследования

Сравнительная характеристика методов дренирования мочевого пузыря по поводу острой задержки мочеиспускания приведена в таблице. Подавляющее большинство катетеризаций мочевого пузыря было произведено без применения обезболивания — 158 (96,3 %), под внутривенной анестезией — 6 (3,7 %); в группе наложения эпицистостом 27 (45,8 %) выполнены под внутривенной анестезией, остальные 32 (54,2 %) — под спинномозговой анестезией; в группе наложения троакарных эпицистостом 57 (100 %) операций проведены под местным обезболиванием.

Успешно были выполнены вмешательства у 121 (73,8 %) пациента в группе катетеризации, у 59 (100 %) пациентов из группы эпицистостомий и у 55 (96 %) — в группе троакарных эпицистостомий. Субъективные сложности при выполнении манипуляции отмечены в 57 (34,8 %) случаях при выполнении дренирования мочевого пузыря уретральным катетером, в 8 (13,6 %) — при выполнении эпицистостомии и в 7 (12,3 %) случаях — при наложении троакарной эпицистостомии. Необходимость в повторном дренировании возникла у 45 (27,4 %) пациентов из группы катетеризации мочевого пузыря.

После проведения манипуляции за время госпитализации у 143 (87,2 %) пациентов из первой группы проявился уретрит, у 56 (34,1 %) — простатит и у 24 (14,6 %) человек возникли инфекционно-воспалительные заболевания органов мошонки. Во второй группе эти показатели составляют: 2 (3,4 %) — уретриты, 7 (11,9 %) — простатиты, 2 (3,4 %) — инфекционно-воспалительные заболевания органов мошонки. В третьей группе зафиксировано наименьшее количество возникновений простатитов — 4 (7 %), инфекционно-воспалительных заболеваний органов мошонки — 1 (1,8 %).

Всем пациентам с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (280 человек) выполнена ТУР.

При этом пациентам с ДГПЖ и ОЗМ (164 человека) в качестве предоперационного метода деривации мочи применена катетеризация, а в дальнейшем выполнена ТУР. В данной группе случаи инфекционно-воспалительного процесса зафиксированы у 143 (87,2 %) пациентов. 59 пациентам в качестве предоперационного метода деривации мочи выбрано наложение открытой эпицистостомы. В этой группе случаи инфекционно-воспалительного процесса зафиксированы у 9 (15,2 %) больных. 57 пациентам в качестве предоперационного метода деривации мочи применили троакарную цистостомию. В этой группе случаи инфекционно-воспалительного процесса после ТУР ПЖ зафиксированы у 4 (7,0 %) больных.

В результате дисперсионного анализа выяснено, что результаты лечения больных с ДГПЖ и ОЗМ различаются достоверно. Но гипотеза: $M(X_1) = M(X_2) = \dots = M(X_n)$ — отвергнута, так как при ее проверке $F_{\text{набл}} = 4,4$ превышает $F_{\text{кр}} = 4,2$, при уровне значения 0,05. Это означает, что вполне корректно сравнивать результаты лечения в группах, и чем меньше M , тем лучше отдаленные результаты.

Наиболее оптимальным методом деривации мочи перед ТУР у больных с ДГПЖ явилось сочетание трансуретральной резекции предстательной железы с троакарной цистостомией (средняя $M = 1,07$). При сочетании ТУР с открытой эпицистостомией средняя $M = 1,15$. Неутешительные данные получены после выполненной ТУР ДГПЖ при использовании перед операцией уретрального катетера в качестве метода деривации мочи.

Заключение

Исходя из полученных в результате анализа данных, можно сделать вывод, что дренирование мочевого пузыря на фоне ОЗМ путем наложения троакарной эпицистостомы несет субъективные сложности не чаще, чем

иные рассмотренные выше методы, имеет стабильно высокий процент успешных выполнений, при этом полностью отсутствует необходимость в повторном дренировании. Троакарная эпицистостомия сопровождается наименьшим количеством инфекционно-воспалительных заболеваний нижних мочевых путей и может выполняться исключительно под местной анестезией, что позволяет рекомендовать ее в качестве метода выбора предоперационного дренирования мочевого пузыря.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Гмурман В.Е. Теория вероятностей и математическая статистика. — М.: Высшая школа, 1977. — 479 с. [Gmurman VE. Teoriya veroyatnostey i matematicheskaya statistika. Moscow: Vysshaya shkola; 1977. 479 p. (In Russ.)]
2. Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Girman CJ, et al. Natural history of prostatism: risk factors for acute urinary retention. *J Urol.* 1997;158(2):481-487. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(01\)64508-7](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(01)64508-7).
3. Choong S, Emberton M. Acute urinary retention. *BJU International.* 2000;85(2):186-201. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2000.00409.x>.
4. Elhilali M, Vallancien G, Emberton M, et al. Management of acute urinary retention: a worldwide comparison. *J Urol.* 2004;171(Suppl):407, A1544.
5. Marberger MJ, Andersen JT, Nickel JC, et al. Prostate volume and serum prostate-specific antigen as predictors of acute urinary retention. *Eur Urol.* 2000;38(5):563-568. <https://doi.org/10.1159/000020356>.
6. Choong S, Emberton M. Acute urinary retention. *BJU Int.* 2000;85(2):186-201. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2000.00409.x>.
7. Emberton M, Anson K. Acute urinary retention in men: an age old problem. *BMJ.* 1999;318(7188):921-925. <https://doi.org/10.1136/bmj.318.7188.921>.

■ Информация об авторах

Денис Олегович Гусев — врач-уролог, ГБУЗ СО «Самарская городская клиническая больница № 8», Самара. E-mail: gusevdo@rambler.ru.

Аллахверди Дилан оглы Адилев — врач уролог-андролог, ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1» города Оренбурга. E-mail: k.mary96@mail.ru.

Сергей Михайлович Пикалов — врач-уролог, заведующий урологическим отделением, ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», Самара. E-mail: Serpik66@mail.ru.

Александр Анатольевич Зимичев — доктор медицинских наук, доцент кафедры урологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: zimichew@mail.ru.

■ Information about the authors

Denis O. Gusev — Urologist, Samara City Clinical Hospital No. 8, Samara, Russia. E-mail: gusevdo@rambler.ru.

Allahverdi Dilan ogly Adilov — Andrologist, Orenburg City Clinical Hospital No. 1, Orenburg, Russia. E-mail: k.mary96@mail.ru.

Sergey M. Pikalov — Urologist, Head of the Urology Department, Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, Samara, Russia. E-mail: Serpik66@mail.ru.

Alexander A. Zimichev — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Urology, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: zimichew@mail.ru.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ, ФАРМАКОГНОЗИЯ (14.04.02)

УДК 615.322:547.97+543.544

<https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.126-130>

РАЗРАБОТКА СУППОЗИТОРИЕВ НА ОСНОВЕ СОКА АЛОЭ ДРЕВОВИДНОГО

С.Н. Глушченко, А.А. Шмыгарева, А.Н. Саньков

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Оренбург

Для цитирования: Глушченко С.Н., Шмыгарева А.А., Саньков А.Н. Разработка суппозиторий на основе сока алоэ древовидного // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 1–2. – С. 126–130. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.126-130>

Поступила: 28.01.2020

Одобрена: 27.02.2020

Принята: 16.03.2020

■ **Целью** данного исследования является разработка эффективного лекарственного растительного монопрепарата на основе сока алоэ древовидного (*Aloe arborescens* Mill.) с высоким содержанием действующих веществ, дающим возможности применения данного препарата пациентам, страдающим геморроем, а также разработка методов стандартизации данной лекарственной формы. **Материал и методы.** Так как в государственном реестре лекарственных средств зарегистрированы гомеопатические свечи (суппозитории) Алоэ ДН (в составе которых — алоэ, ревеня и ромашка), рекомендуемые для лечения хронических запоров, однако обладающие некоторыми недостатками, то мы впервые предлагаем данную лекарственную форму — суппозитории с соком алоэ с высоким содержанием действующих веществ, в которых подобранная гидрофильная основа способствует быстрому всасыванию действующих веществ. **Результаты и обсуждение.** Преимуществами подобранного способа получения суппозиторий с соком алоэ древовидного являются: содержание действующих веществ в одной суппозитории на гидрофильной основе (желатино-глицериновой) методом УФ-спектрофотометрии составляет 2,6 мг, что обеспечивает оптимальный фармакологический эффект; гидрофильная основа, из которой легко всасываются действующие вещества сока алоэ древовидного (барбалоин), позволяют рекомендовать применение данной лекарственной формы людям с геморроем. **Выводы.** Предлагаемая нами лекарственная форма — гидрофильные суппозитории с соком алоэ древовидного — обеспечивает высокое высвобождение действующего вещества из основы, которое легко всасывается в прямую кишку и способствует возникновению слабительного эффекта.

■ **Ключевые слова:** алоэ древовидное (*Aloe arborescens* Mill.); суппозитории; УФ-спектрофотометрия; стандартизация; антраценпроизводные; барбалоин.

DEVELOPMENT OF SUPPOSITORIES BASED ON *ALOE ARBORESCENS* JUICE

S.N. Glushchenko, A.A. Shmygareva, A.N. Sankov

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

For citation: Glushchenko SN, Shmygareva AA, Sankov AN. Development of suppositories based on *Aloe arborescens* juice. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya*. 2020;(1-2):126-130. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.126-130>

Received: 28.01.2020

Revised: 27.02.2020

Accepted: 16.03.2020

■ **Introduction.** The aim of this work is to develop an effective herbal medicine based on *Aloe arborescens* juice (*Aloe arborescens* Mill.) with a high content of active substances. It allows to use this drug for patients suffering from hemorrhoids, as well as to develop methods for the standardization of this dosage form. **Material and methods.** Homeopathic suppositories of Aloe DN (containing aloe, rhubarb and chamomile) are recommended by the state registry of medicines for the treatment of chronic constipation. This medicine having some drawbacks, we are the first to develop suppositories with aloe juice containing high level of active substances, in which selected hydrophilic base contributes to the rapid absorption of active substances. **Results and discussion.** The advantages of the developed method for producing suppositories with *Aloe arborescens* juice are as follows: the content of active substances in one

suppository on a hydrophilic base (gelatin-glycerol) determined by the UV spectrophotometry method is 2.6 mg, it ensures the optimal pharmacological effect; hydrophilic base, from which the active ingredients of *Aloe arborescens* juice (barbaloin) are easily absorbed, allows to recommend the use of this dosage form to people with hemorrhoids. **Conclusions.** The dosage form of hydrophilic suppositories with *Aloe arborescens* juice provides a high release of the active substance from the base. This substance is easily absorbed into the rectum and exerts laxative effect. The proposed dosage form is of therapeutic benefit due to the higher concentration of active substances in *Aloe arborescens* juice (2.6 mg).

■ **Keywords:** *Aloe arborescens* Mill.; suppositories; UV spectrophotometry; standardization; anthracen derivatives; barbaloin.

Введение

В официальной медицине в качестве источника природных антрахинонов применяется сок алоэ древовидного, обладающий в высоких дозах слабительными свойствами. В малых дозах сок алоэ древовидного применяется в качестве биостимулирующего, регенерирующего, адаптогенного и общетонизирующего лекарственного препарата [4–6]. В государственном реестре лекарственных средств зарегистрированы следующие препараты алоэ древовидного: Алоэ экстракт жидкий (производства ОАО «Дальхимфарм», ОАО «Ереванская химико-фармацевтическая фирма», ЗАО «Вифитех»), Алоэ сок (производства ЗАО «Вифитех»), Алоэ экстракт сухой (производства ООО «Олигофарм»), Алоэ линимент (производства ЗАО «Вифитех»), Алоэ сироп с железом (производства ЗАО «Вифитех»), Алором (производства ЗАО «Вифитех»), Алоэ-плюс (производства ООО «Доктор Н»), Алоэ ДН (производства ООО «Доктор Н»).

Гомеопатические свечи (суппозитории) Алоэ ДН (в составе которых алоэ, ревень и ромашка), рекомендуемые для лечения хронических запоров, обладают некоторыми недостатками, к которым относятся:

- малое количество сока алоэ, содержащегося в суппозиториях, которое составляет 0,17 г, что является недостаточным для развития желаемого эффекта;
- использование в качестве основы для гомеопатических суппозиториях только гидрогенизированных жиров и масла какао, которые не устойчивы при хранении и быстро прогоркают;
- многокомпонентный состав гомеопатических суппозиториях, который обуславливает развитие множества возможных аллергических реакций на компоненты, а также увеличивает риск развития несовместимостей [1, 7].

Цель исследования — разработка эффективного лекарственного растительного монопрепарата на основе сока алоэ древовидного (*Aloe arborescens* Mill.) с высоким содержанием

действующих веществ, дающим возможности применения данного препарата больным, страдающим геморроем, а также разработка методов стандартизации данной лекарственной формы.

Материалы и методы

Объектами исследования служили гидрофильные и липофильные суппозитории с соком из листьев алоэ древовидного. Образцы листьев алоэ древовидного культивировались на кафедре управления и экономики фармации, фармацевтической технологии и фармакогнозии Оренбургского государственного медицинского университета (2019). Электронные спектры измерялись на ультрафиолетовом (УФ) спектрофотометре UNICO 2800. Проводились также испытания в соответствии с ОФС «Суппозитории» [2, 3].

На первоначальном этапе подбирали основу для суппозитория:

- суппозитории алоэ древовидного на липофильной основе № 1 (состав основы: эмульгатор твин-80 и масло какао);
- суппозитории алоэ древовидного на гидрофильной основе № 2 (состав основы: желатин, вода и глицерин). Желатин медицинский в количестве 3 г помещают в фарфоровый стакан, заливают водой и дают набухнуть 30–45 мин, затем добавляют глицерин в количестве 15 г и помещают на водяную баню, перемешивая до однородной массы. Затем добавляют к горячему раствору 1,5 г сока алоэ и охлаждают массу до температуры, близкой к температуре застывания. Приготовленную массу заливают в разъемные суппозиторные пластмассовые формы, предварительно смазанные вазелиновым маслом. Получают 5 суппозиторий состава:
 - 0,3 г — сока алоэ древовидного;
 - 2,7 г — желатино-глицериновой суппозиторной основы.

Для количественного определения содержания действующего вещества в суппозиториях использовали метод спектрофотометрии [8].

На водяной бане расплавляли 5 г суппозиторий и охлаждали. Точную навеску (2 г) полученной массы помещали в колбу вместимостью 100 мл, добавляли 25 мл 60 % этилового спирта, нагревали на водяной бане до расплавления основы, перемешивали в течение 3 мин, охлаждали и фильтровали в мерную колбу вместимостью 25 мл. 2 мл полученного извлечения переносили в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводили водой до метки, а во вторую колбу вносили также 2 мл полученного извлечения, но доводили до метки щелочно-аммиачным раствором. Измеряли оптическую плотность раствора на спектрофотометре при длине волны 396 нм.

Расчет содержания суммы антраценпроизводных в пересчете на барбалоин в суппозиториях проводили по формуле:

$$X = \frac{A \cdot 25 \cdot 25 \cdot P \cdot 1000}{A_{1\text{ см}}^{1\%} \cdot m \cdot 2 \cdot 100},$$

где A — оптическая плотность; $A_{1\text{ см}}^{1\%}$ — удельный показатель поглощения раствора стандартного вещества барбалоина (300); P — масса суппозитория (3 г); m — масса точной навески (2 г).

Результаты и их обсуждение

Исследование УФ-спектров показало, что в длинноволновой области электронного спектра щелочно-аммиачного раствора липо-

фильных суппозиториях методом прямой спектрофотометрии наблюдается «плечо» при 396 ± 2 нм (рис. 1 и 2), тогда как в случае дифференциальной спектрофотометрии наблюдается четкий максимум поглощения. В длинноволновой области электронного спектра щелочно-аммиачного раствора гидрофильных суппозиториях методом дифференциальной спектрофотометрии наблюдается максимум поглощения при 396 ± 2 нм (рис. 3 и 4). Следовательно, в качестве аналитической длины волны может быть использовано значение 396 нм, а стандартным образцом может служить доминирующее антраценпроизводное — барбалоин, причем в случае отсутствия стандарта в расчетной формуле может быть использовано теоретическое значение удельного показателя поглощения ($A_{1\text{ см}}^{1\%}$) — 300.

Количественное определение проводили с помощью УФ-спектрофотометрии.

Содержание суммы антраценпроизводных в пересчете на барбалоин в гидрофильных суппозиториях составило $2,60 \pm 0,02$ мг, а в липофильных суппозиториях — $2,36 \pm 0,01$ мг (см. таблицу).

Результаты испытаний, в соответствии с ОФС «Суппозитории».

1. Распадаемость. Испытание проводили с помощью прибора Pharma Test — тестер распадаемости суппозитория. В тестер наливали воду очищенную и нагревали до 37°C , затем помещали 3 суппозитория и включали

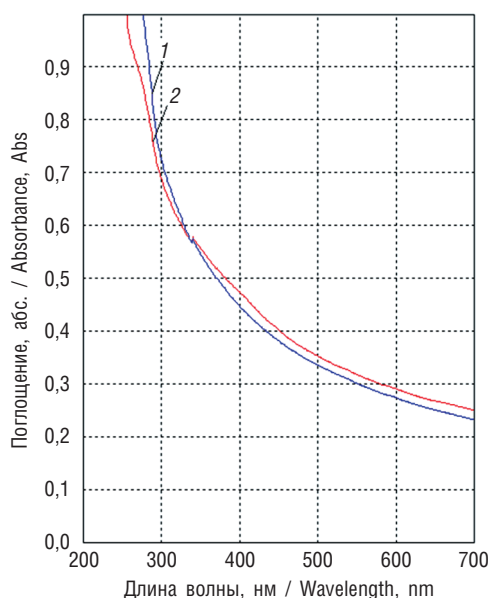


Рис. 1. Электронные спектры исходного раствора (1) и щелочно-аммиачного раствора суппозитория с соком алоэ на гидрофильной основе (2)

Fig. 1. Electronic spectra of the initial solution (1) and the alkaline-ammonia solution of suppositories with aloe juice on the hydrophilic base (2)

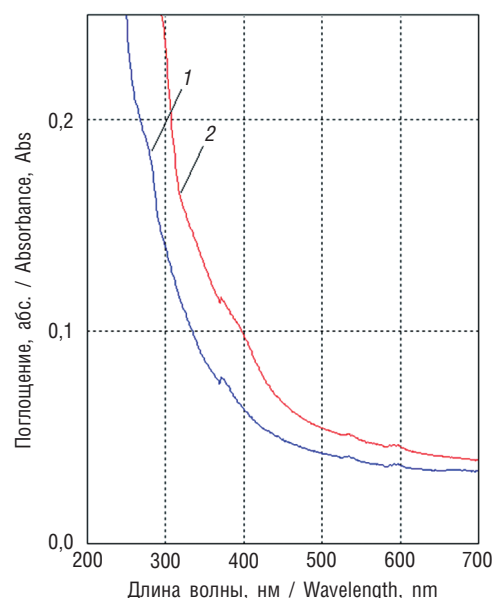


Рис. 2. Электронные спектры исходного раствора (1) и щелочно-аммиачного раствора суппозитория с соком алоэ на липофильной основе (2)

Fig. 2. Electronic spectra of the initial solution (1) and the alkaline-ammonia solution of suppositories with aloe juice on a lipophilic base (2)

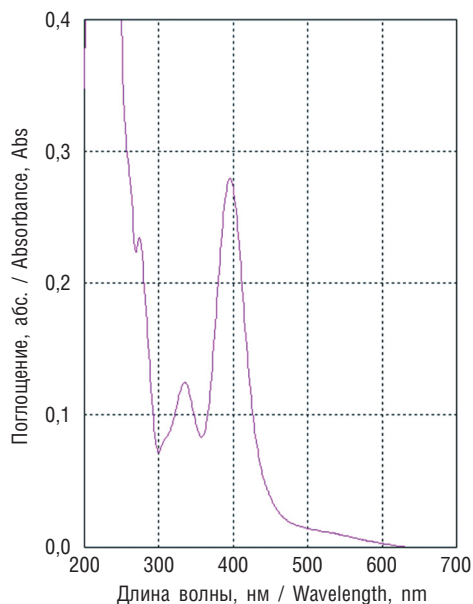


Рис. 3. Дифференциальный УФ-спектр водно-спиртового извлечения суппозитория с соком алоэ на гидрофильной основе

Fig. 3. Differential UV-spectrum of water-alcohol extraction of suppositories with aloe juice on a hydrophilic base

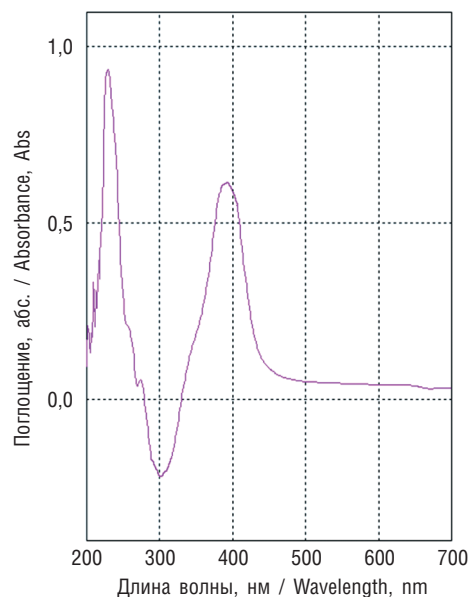


Рис. 4. Дифференциальный УФ-спектр водно-спиртового извлечения суппозитория с соком алоэ на липофильной основе

Fig. 4. Differential UV-spectrum of water-alcohol extraction of suppositories with aloe juice on a lipophilic base

прибор на 30 мин для суппозитория на липофильной основе (масло какао) и на 60 мин для суппозитория на гидрофильной основе (желатино-глицериновые), засекали время, за которое все образцы суппозитория должны распастись.

Суппозитории на липофильной основе — 10 мин.

Суппозитории на гидрофильной основе — 25 мин.

2. Температура плавления. Образцы суппозитория помещали в прибор для определения температуры плавления, нагревали на водяной бане с термометром и засекали температуру, при которой начинали плавиться образцы суппозитория. Температура плавления не должна превышать 37 °С. Температура плавления суппозитория на гидрофильной основе — 37 °С.

Температура плавления суппозитория на липофильной основе — 34 °С.

3. Степень высвобождения действующих веществ.

Определение проводили методом прямой диффузии в 1,5 % агаровый гель, содержащий 10 % раствор КОН в качестве индикатора. Расплавленную суппозиторную основу помещают в лунки чашек с агаром. Чашки помещают в термостат с температурой 37 °С. Лекарственное вещество, высвобождаясь из мази, диффундирует в агаровый гель, взаимодействуя с реактивом и образуя окрашенную

Результаты количественного содержания суммы антраценпроизводных в пересчете на барбалоин в различных суппозиторных основах

Quantitative content of the amount of anthracene derivatives in terms of barbaloin in various suppository bases

№	Суппозиторная основа	Содержание суммы антраценпроизводных в пересчете на барбалоин и абсолютно сухое сырье, мг
1	Гидрофильная	2,60 ± 0,02
2	Липофильная	2,36 ± 0,01

зону. Через сутки с помощью линейки измеряют диаметр окрашенной зоны.

Диаметр окрашенной зоны гидрофильной основы: 5 мм. Диаметр окрашенной зоны липофильной основы: 3 мм.

Выводы

Преимущества выбранного способа получения суппозитория с соком алоэ древесного:

- содержание действующих веществ в одной суппозитории на гидрофильной основе (желатино-глицериновой) методом УФ-спектрофотометрии составляет 2,60 ± 0,02 мг, что и обеспечивает оптимальный фармакологический эффект;
- гидрофильная основа, из которой легко всасываются действующие вещества сока

алоэ древовидного (барбалоин), позволяет рекомендовать применение данной лекарственной формы людям, страдающим геморроем.

Предлагаемая нами лекарственная форма — гидрофильные суппозитории с соком алоэ древовидного — обеспечивает высокое высвобождение действующего вещества из основы, которое легко всасывается в прямую кишку и обеспечивает слабительный эффект. Данная форма также имеет терапевтические преимущества за счет более высокой концентрации действующих веществ в соке алоэ древовидного (2,6 мг).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Государственный реестр лекарственных средств: официальное издание (по состоянию на 01 апреля 2009 г.). Т. 1 — М.: Медицинский совет, 2008. [Gosudarstvennyy reestr lekarstvennykh sredstv: ofitsial'noye izdaniye (po sostoyaniyu na 01 aprelya 2009 g.). Vol. 1. Moscow: Meditsinskiy sovet; 2008. (In Russ.)]
2. Государственная фармакопея Российской Федерации. Вып. 2. XIV изд. — М.: Медицина, 2018. [Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiiskoy Federatsii. Issue 2. XIV ed. Moscow: Meditsina; 2018. (In Russ.)]
3. Государственная фармакопея Российской Федерации. Вып. 4. XIV изд. — М.: Медицина, 2018. [Gosu-

- darstvennaya farmakopeya Rossiiskoy Federatsii. Issue 4. XIV ed. Moscow: Meditsina; 2018. (In Russ.)]
4. Куркин В.А. Фармакогнозия: учебник для студентов фармацевтических вузов. Изд. 2-е, перераб. и доп. — Самара: Офорт, 2007. — 1239 с. [Kurkin VA. Farmakognosiya: uchebnik dlya studentov farmatsevticheskikh vuzov. 2nd revised and updated. Samara: Ofort; 2007. 1239 p. (In Russ.)]
5. Куркин В.А. Основы фитотерапии: учебное пособие для студентов фармацевтических вузов. — Самара: Офорт, 2009. — 963 с. [Kurkin VA. Osnovy fitoterapii: uchebnoye posobie dlya studentov farmatsevticheskikh vuzov. Samara: Ofort; 2009. 963 p. (In Russ.)]
6. Муравьева Д.А., Самылина И.А., Яковлев Г.П. Фармакогнозия: учебник. — М.: Медицина, 2002. — 656 с. [Murav'eva DA, Samylina IA, Yakovlev GP. Farmakognosiya: uchebnik. Moscow: Meditsina; 2002. 656 p. (In Russ.)]
7. Чуешов В.И., Чернов М.Ю., Хохлова Л.М., и др. Промышленная технология лекарств: учебник для студентов высших учебных заведений. В 2 т. Т. 2. — Харьков: НФАУ МТК-Книга, 1999. — 704 с. [Chueshov VI, Chernov MYu, Khokhlova LM, et al. Promyshlennaya tekhnologiya lekarstv: uchebnik dlya studentov vysshikh uchebnykh zavedenii. Vol. 2. Khar'kov: NFAU MTK-Kniga; 1999. 704 p. (In Russ.)]
8. Куркин В.А., Шмыгарева А.А. Определение антраценпроизводных в коре крушины // Фармация. — 2010. — № 8. — С. 9–12. [Kurkin VA, Shmygareva AA. Determination of anthracene derivatives in the buckthorn (frangula) bark. *Farmatsiya*. 2010;(8):9-12. (In Russ.)]

Информация об авторах

Светлана Николаевна Глущенко — соискатель кафедры УЭФ, ФТ и ФГ, ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург. E-mail: svetlana94g@gmail.com.

Анна Анатольевна Шмыгарева — доктор фармацевтических наук, профессор кафедры УЭФ, ФТ и ФГ, ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург. E-mail: a.shmygareva@mail.ru

Анатолий Николаевич Саньков — кандидат медицинских наук, доцент кафедры УЭФ, ФТ и ФГ, ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург. E-mail: a.n.sankov@mail.ru.

Information about the authors

Svetlana N. Glushchenko — Postgraduate student, Department of Management and Economy of Pharmacy, Pharmaceutical Technology and Pharmacognozy, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia. E-mail: svetlana94g@gmail.com.

Anna A. Shmygareva — Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Management and Economy of Pharmacy, Pharmaceutical Technology and Pharmacognozy, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia. E-mail: a.shmygareva@mail.ru.

Anatoly N. Sankov — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Management and Economy of Pharmacy, Pharmaceutical Technology and Pharmacognozy, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia. E-mail: a.n.sankov@mail.ru.

РАЗРАБОТКА ПОДХОДОВ К СТАНДАРТИЗАЦИИ КОРЫ ОРЕХА ЧЕРНОГО

Н.И. Зименкина, В.А. Куркин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Самара

Для цитирования: Зименкина Н.И., Куркин В.А. Разработка подходов к стандартизации коры ореха черного // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 1–2. – С. 131–136. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.131-136>

Поступила: 24.01.2020

Одобрена: 28.02.2020

Принята: 16.03.2020

■ **Актуальность.** Орех черный (*Juglans nigra* L.) — вид деревьев семейства Ореховых (*Juglandaceae*). Данный представитель рода Орех (*Juglans* L.) недостаточно изучен по сравнению с другими видами, в том числе орехом грецким, однако является перспективным видом лекарственного растительного сырья, препараты которого оказывают противомикробное, общеукрепляющее действие. В качестве сырьевого источника представляют интерес листья, незрелые плоды и кора видов рода Орех, которые пока не нашли широкого применения в научной медицине. С целью введения представителей рода Орех в Государственную фармакопею Российской Федерации необходимо проведение фармакогностических исследований с последующей разработкой нормативной документации, подтверждающей подлинность и качество как лекарственного растительного сырья, так и лекарственных фитопрепаратов на их основе. **Цель исследования** — разработка методики количественного определения суммы флавоноидов в коре ореха черного (*Juglans nigra* L.). **Материалы и методы.** Материалом исследования служила кора ореха черного, заготовленная в период сокодвижения (апрель) в 2018 г. Кора была разрезана на полоски длиной до 15 см и шириной 2–3 см. Сушка коры проводилась естественным способом под навесом без доступа прямых солнечных лучей. Окончание сушки проверяли по ломкости коры. **Результаты.** В результате проведенного исследования разработана методика количественного определения суммы флавоноидов в коре ореха черного методом дифференциальной спектрофотометрии с использованием государственного стандартного образца рутина при аналитической длине волны 416 нм. Ошибка единичного определения с доверительной вероятностью 95 % составляет $\pm 1,20$ %. **Заключение.** С использованием разработанной методики проанализирован ряд образцов коры ореха черного. Содержание суммы флавоноидов в сырье составляет $5,13 \pm 0,02$ % (в пересчете на рутин). Это позволяет рекомендовать в качестве нижнего предела содержание суммы флавоноидов не менее 4,0 %.

■ **Ключевые слова:** орех черный (*Juglans nigra* L.); кора; флавоноиды; рутин; спектрофотометрия; стандартизация.

DEVELOPMENT OF APPROACHES TO STANDARDIZATION OF BLACK WALNUT BARK

N.I. Zimenkina, V.A. Kurkin

Samara State Medical University, Samara, Russia

For citation: Zimenkina NI, Kurkin VA. Development of approaches to standardization of black walnut bark. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhya*. 2020;(1-2):131-136. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.131-136>

Received: 24.01.2020

Revised: 28.02.2020

Accepted: 16.03.2020

■ **Significance.** Black Walnut (*Juglans nigra* L.) is a species of trees of the Walnut family (*Juglandaceae*). This plant of the genus Walnut (*Juglans* L.) has not been sufficiently studied unlike other species e.g. *Juglans regia* L. This medicinal plant raw material is quite perspective, its preparations have antimicrobial, general tonic effect. We can use its leaves, unripe fruit, and the bark. However they are not widely used in medicine. In order to introduce the plants of the Walnut genus to the State Pharmacopoeia of the Russian Federation (RF State Pharmacopoeia), it is necessary to conduct of pharmacognostic studies, to develop product specification file to confirm the identification and quality of medicinal plant raw materials. **The aim of this study** is to develop a method of quantitative determination of flavonoids in the bark of the black walnut (*Juglans nigra* L.). **Materials and methods.** Material of the study was black walnut bark, stocked during the sap flow period (April) in 2018. The bark was skived up to 15 cm long and 2–3 cm wide. The bark was air-dried with the protection from direct sun light. The end of the drying was checked by the brittleness of the bark. **Results.** The methods of the quantitative determination of flavonoids in walnut bark has been

developed. We used the differential spectrophotometry taking into consideration state standard sample of rutin at the analytical wavelength of 416 nm. The error of a single determination with a confidence level of 95% is $\pm 1.20\%$. **Conclusion.** We used the developed technique and analyzed a number of samples of black walnut bark. The content of total flavonoids in the plant raw material is $5.13 \pm 0.02\%$ (as calculated on rutin). The flavonoid content should be at least 4.0%.

■ **Keywords:** black walnut (*Juglans nigra* L.); barks; flavonoids; rutin; spectrophotometry; standardization.

Введение

Орех черный (*Juglans nigra* L.) — растительный объект, являющийся представителем рода Орех (*Juglans* L.) семейства *Juglandaceae*. Известно, что род Орех включает более 20 видов древесных растений, произрастающих в теплоумеренных районах Евразии и Северной Америки [2, 6].

Интерес к ореху связан с наличием в наземной части ореха черного различных нафтохинонов, оказывающих антибактериальную активность, в частности: юглон, гидроюглон, глюкозид гидроюглона. Наряду с вышеуказанными, растение содержит и следующие ценные биологически активные соединения (БАС): липидные вещества, азотистые вещества, углеводы, органические кислоты, флавоноиды и другие фенольные соединения, которые также вносят свой вклад в фармакологическое действие [1, 3, 8].

На наш взгляд, вклад в основной антимикробный эффект, наряду с нафтохинонами, вносят и флавоноиды. Необходимо учитывать тот факт, что в сырье, переназначенном для получения водных, спиртовых, спирто-водных извлечений, а также экстрактов, существует необходимость определения действующих веществ гидрофильной природы, к которым относят флавоноиды данного растения [7].

Ранее нами было проведено сравнительное фитохимическое исследование видов лекарственного растительного сырья (ЛРС) рода Орех. Во всех электронных спектрах исследуемых образцов обнаруживается максимум поглощения при длине волны 270 нм, что свидетельствует о вкладе флавоноидов в кривую поглощения ультрафиолетовых (УФ) спектров. В результате сравнительного исследования электронных спектров водно-спиртовых извлечений из различных видов сырья представителей рода Орех был сделан вывод о целесообразности использования в качестве целевого ЛРС кору ореха черного (*Juglans nigra* L.).

Обзор литературы показал возможность стандартизации листьев ореха черного при проведении количественного определения суммы нафтохинонов методом фотоколориметрии в пересчете на юглон [4, 5]. Извлечение получали методом двухкратной экстракции

20 % этиловым спиртом с последующим упариванием и трехкратной экстракцией диэтиловым эфиром [4, 5]. При этом определено, что содержание нафтохинонов в листьях ореха черного достигает $0,24 \pm 0,01$ % в пересчете на юглон [4, 5]. Принимая во внимание достаточно трудоемкость в ходе проведения пробоподготовки, сложность проведения анализа для нафтохинонов в качестве целевой группы БАС, а также отсутствие литературных данных относительно стандартизации коры ореха черного (*Juglans nigra* L.), актуальным является продолжение исследований в этом направлении.

Материалы и методы

Материалом исследования служила кора ореха черного, заготовленная в период сокодвижения (апрель) в 2018 и 2019 гг. в ботаническом саду Самарского государственного университета. Кора была разрезана на полоски длиной до 15 см и шириной 2–3 см. Сушка коры проводилась естественным способом под навесом без доступа прямых солнечных лучей. Окончание сушки проверяли по ломкости коры.

Результаты исследования и обсуждение

С целью разработки методики количественного определения суммы флавоноидов в коре ореха черного были изучены УФ-спектры растворов водно-спиртовых извлечений из данного сырья (рис. 1 и 2). Определено, что в УФ-спектре водно-спиртового извлечения ореха черного наблюдается bathochromный сдвиг длинноволновой полосы флавоноидов (рис. 1), как и в случае рутина (рис. 3). Изучение УФ-спектров государственного стандартного образца (ГСО) рутина показало, что раствор данного стандарта в присутствии алюминия хлорида имеет максимум поглощения при длине волны 412 нм (рис. 3). В УФ-спектре водно-спиртового извлечения из коры ореха черного в дифференциальном варианте обнаруживается максимум поглощения при длине волны 416 нм (рис. 4), который практически соответствует максимуму спиртового раствора рутина.

Оптическая плотность, абс. / Absorbance, Abs

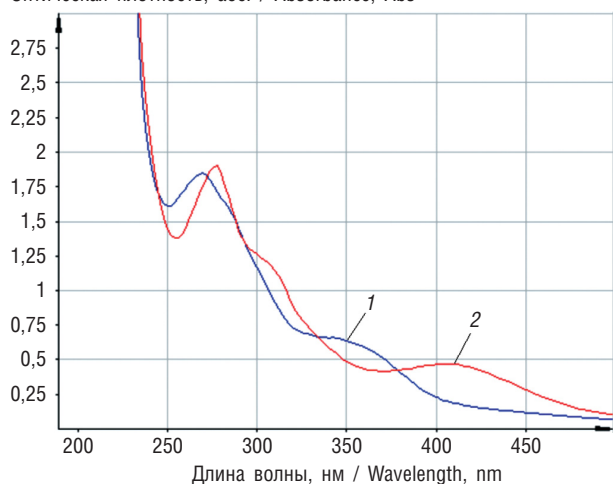


Рис. 1. Электронные спектры растворов водно-спиртового извлечения из коры ореха черного: 1 — раствор извлечения; 2 — раствор извлечения с добавлением алюминия хлорида

Fig. 1. Electronic spectra of solutions of water-ethanolic extraction from *Juglans nigra* bark: 1 — solution of extraction; 2 — solution of extraction with the addition of aluminum chloride

Оптическая плотность, абс. / Absorbance, Abs

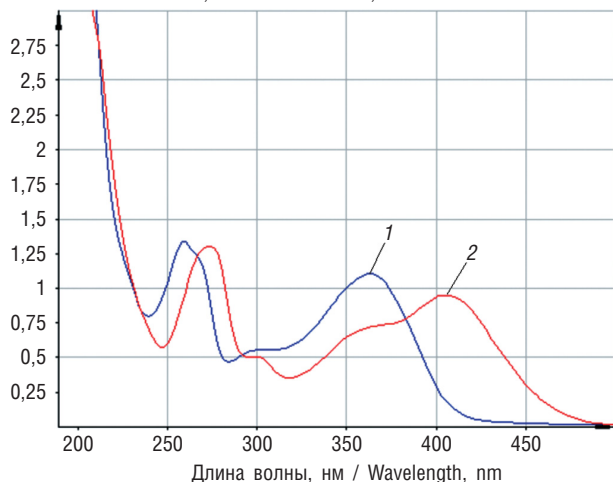


Рис. 3. Электронные спектры спиртовых растворов рутина: 1 — исходный раствор; 2 — раствор с добавлением алюминия хлорида

Fig. 3. Electronic spectra of ethanolic solutions of rutin: 1 — initial solution; 2 — solution with the addition of aluminum chloride

С целью разработки методики количественного определения суммы флавоноидов нами определены оптимальные условия экстракции флавоноидов в коре ореха черного: экстрагент 80 % этиловый спирт; соотношение «сырье – экстрагент» — 1 : 30; время экстракции — извлечение на кипящей водяной бане в течение 60 мин; степень измельчения сырья — 2 мм (табл. 1).

Оптическая плотность, абс. / Absorbance, Abs

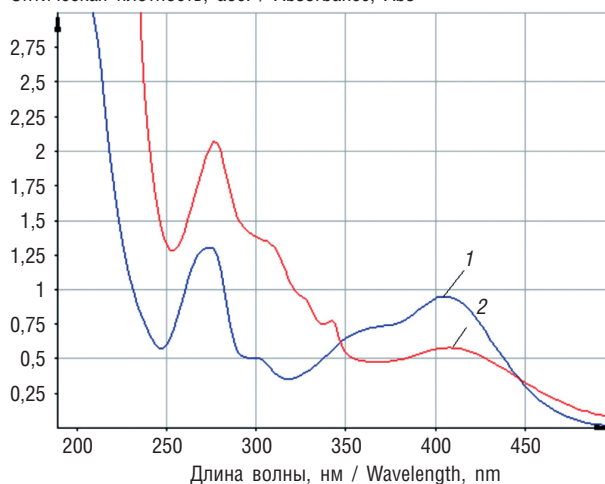


Рис. 2. Электронные спектры растворов водно-спиртового извлечения из коры ореха черного: 1 — раствор извлечения с добавлением алюминия хлорида; 2 — раствор рутина с добавлением алюминия хлорида

Fig. 2. Electronic spectra of solutions of water-ethanolic extraction from *Juglans nigra* bark: 1 — solution of extraction with the addition of aluminum chloride; 2 — solution of rutin with the addition of aluminum chloride

Оптическая плотность, абс. / Absorbance, Abs

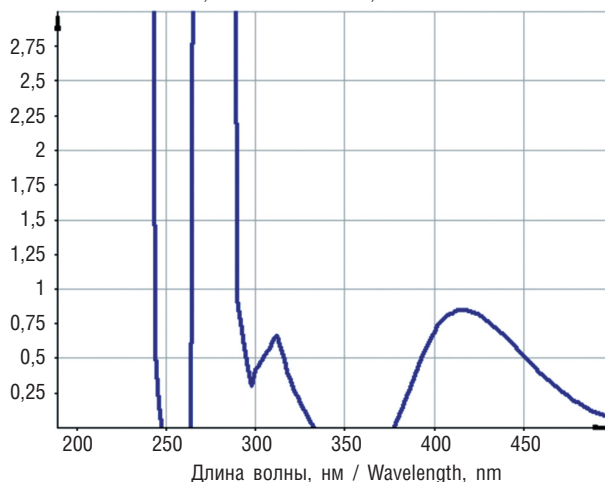


Рис. 4. Электронный спектр раствора водно-спиртового извлечения из коры ореха черного (дифференциальный вариант)

Fig. 4. Electronic spectra of solutions of water-ethanolic extraction from *Juglans nigra* bark (differential type)

Методика количественного определения суммы флавоноидов в коре ореха черного. Аналитическую пробу сырья измельчают до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 2 мм. Около 1 г измельченного сырья (точная навеска) помещают в колбу со шлифом вместимостью 100 мл, прибавляют 30 мл 80 % этилового спирта. Колбу закрывают пробкой и взвешивают

Таблица 1 / Table 1

Зависимость полноты извлечения суммы флавоноидов из коры ореха черного
Dependence of the recovery rate of total flavonoids from the *Juglans nigra* bark

№	Экстрагент	Соотношение сырье : экстрагент	Время экстракции, мин	Степень измельчения ЛРС, мм	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин и абсолютно сухое сырье, %
I эксперимент					
1	40 % этиловый спирт	1 : 30	60	2	4,48 ± 0,02
2	50 % этиловый спирт	1 : 30	60	2	4,59 ± 0,01
3	60 % этиловый спирт	1 : 30	60	2	4,69 ± 0,02
4	70 % этиловый спирт	1 : 30	60	2	4,78 ± 0,02
5	80 % этиловый спирт	1 : 30	60	2	4,94 ± 0,03
6	90 % этиловый спирт	1 : 30	60	2	4,71 ± 0,01
7	96 % этиловый спирт	1 : 30	60	2	3,92 ± 0,01
II эксперимент					
8	80 % этиловый спирт	1 : 30	30	2	4,79 ± 0,03
9	80 % этиловый спирт	1 : 30	45	2	4,88 ± 0,03
10	80 % этиловый спирт	1 : 30	60	2	5,10 ± 0,02
11	80 % этиловый спирт	1 : 30	90	2	5,03 ± 0,02
12	80 % этиловый спирт	1 : 30	120	2	4,76 ± 0,03
III эксперимент					
13	80 % этиловый спирт	1 : 20	60	2	4,7 ± 0,01
14	80 % этиловый спирт	1 : 30	60	2	5,10 ± 0,03
15	80 % этиловый спирт	1 : 50	60	2	5,08 ± 0,02
IV эксперимент					
16	80 % этиловый спирт	1 : 30	60	1	4,80 ± 0,02
17	80 % этиловый спирт	1 : 30	60	2	5,13 ± 0,02
18	80 % этиловый спирт	1 : 30	60	3	4,55 ± 0,01

на тарированных весах с точностью до $\pm 0,01$. Колбу присоединяют к обратному холодильнику и нагревают на кипящей водяной бане (умеренное кипение) в течение 60 мин. Затем ее охлаждают в течение 30 мин, закрывают той же пробкой, снова взвешивают и восполняют недостающий экстрагент до первоначальной массы. Извлечение фильтруют через бумажный фильтр (красная полоса). Испытуемый раствор готовят следующим образом: 1 мл полученного извлечения помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 2 мл 3 % спиртового раствора алюминия хлорида и доводят объем раствора до метки 96 % этиловым спиртом (испытуемый раствор А). Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре при длине волны 416 нм через 40 мин после

приготовления. В качестве раствора сравнения берут раствор, полученный следующим образом: 1 мл извлечения (1 : 30) помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора 96 % этиловым спиртом до метки.

П р и м е ч а н и е: Приготовление раствора рутина-стандартного образца. Около 0,02 г (точная навеска) рутина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 20 мл 70 % этилового спирта при нагревании на водяной бане. После охлаждения содержимого колбы до комнатной температуры доводят объем раствора 70 % этиловым спиртом до метки (раствор А рутина). 2 мл раствора А рутина помещают в мерную колбу на 25 мл, прибавляют 2 мл 3 % спиртового раствора алюминия хлорида и доводят объем раствора до метки 96 % этиловым спиртом (испытуемый

Таблица 2 / Table 2

Метрологические характеристики методики количественного определения суммы флавоноидов в коре ореха черного
Metrological characteristics of the method of quantitative determination of total flavonoids in the *Juglans nigra* bark

<i>n</i>	<i>f</i>	$\bar{X}$, %	S^2	<i>S</i>	$S_{\bar{x}}$	<i>P</i> , %	<i>T(P, t)</i>	ΔX	$\Delta \bar{X}$	<i>E</i> , %
11	10	5,13	0,00044	0,02102	0,006338	95%	2,23	0,05	0,02	1,20

Таблица 3 / Table 3

Содержание суммы флавоноидов в образцах коры ореха черного
Content of the flavonoids in the *Juglans nigra* bark

№ образца	Характеристика образца сырья	Содержание суммы флавоноидов в абсолютно сухом сырье (%) в пересчете на рутин
1	Ботанический сад Самарского университета (март 2018 г.)	5,13 ± 0,02
2	Ботанический сад Самарского университета (март 2019 г.)	4,68 ± 0,04

раствор Б рутина). Измеряют оптическую плотность раствора Б на спектрофотометре при длине волны 416 нм. В качестве раствора сравнения используют раствор, который готовят следующим образом: 2 мл раствора А рутина помещают в мерную колбу на 25 мл и доводят объем раствора до метки 96 % этиловым спиртом (раствор сравнения Б рутина).

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин и абсолютно сухое сырье в процентах (*x*) вычисляют по формуле:

$$x = \frac{D \cdot m_0 \cdot 30 \cdot 50 \cdot 2 \cdot 100 \cdot 100}{D_0 \cdot m \cdot 50 \cdot 25 \cdot (100 - W)},$$

где *D* — оптическая плотность испытуемого раствора; *D*₀ — оптическая плотность раствора ГСО рутина; *m* — масса сырья, г; *m*₀ — масса ГСО рутина, г; *W* — потеря в массе при высушивании, %.

В случае отсутствия стандартного образца рутина целесообразно использовать рассчитанное значение удельного показателя поглощения при 416 нм — 238.

$$x = \frac{D \cdot 30 \cdot 50 \cdot 100}{m \cdot 238 \cdot (100 - W)},$$

где *D* — оптическая плотность испытуемого раствора; *m* — масса сырья, г; *m*₀ — масса ГСО рутина, г; 238 — удельный показатель поглощения (*E*_{1см}^{1%}) ГСО рутина при 416 нм; *W* — потеря в массе при высушивании, %.

Метрологические характеристики методики количественного определения содержания суммы флавоноидов в коре ореха черного представлены в табл. 2. Результаты статистической обработки проведенных опытов свидетельствуют, что ошибка единичного определения суммы флавоноидов в коре ореха черного с доверительной вероятностью 95 % составляет ±1,20 % (табл. 2).

Валидационная оценка разработанной методики проводилась по показателям: специфичность, линейность, правильность и воспроизводимость. Специфичность методики определялась по соответствию максимумов поглощения комплекса флавоноидов коры ореха черного и рутина с алюминием хлоридом. Линейность методики определяли для серии растворов рутина (с концентрациями в диапазоне от 0,00520 до 0,02080 мг/мл). Коэффициент корреляции составил 0,99996.

Правильность методики определяли методом добавок путем добавления раствора рутина с известной концентрацией (25, 50 и 75 %) к испытуемому раствору. При этом средний процент восстановления составил 98 %.

С использованием разработанной методики нами проанализирован ряд образцов травы монарды дудчатой (табл. 3) и при этом определено, что содержание суммы флавоноидов варьирует от 3,92 до 4,28 %. На основе полученных данных нами рекомендован нижний предел содержания суммы флавоноидов для сырья данного растения не менее 4,0 %.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о целесообразности стандартизации коры ореха черного путем определения суммы флавоноидов методом спектрофотометрии при аналитической длине волны 416 нм в пересчете на рутин.

Выводы

1. Разработана методика количественного определения суммы флавоноидов в коре ореха черного методом дифференциальной спектрофотометрии с использованием ГСО рутина при аналитической длине волны 416 нм.
2. Содержание суммы флавоноидов для коры ореха черного травы варьирует от 4,68

до 5,13 %. Ошибка единичного определения с доверительной вероятностью 95 % составляет 1,20 %.

3. Результаты проведенных исследований позволяют рекомендовать для коры ореха черного нижний предел содержания суммы флавоноидов не менее 4,0 %.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Беленовская Л.М., Буданцев А.Л. Нафтохиноны видов флоры России и их биологическая активность // Растительные ресурсы. – 2006. – Т. 42. – № 4. – С. 108–141. [Belenovskaya LM, Budantsev AL. Naphthoquinones of the species of Russian flora and their biological activity. *Rastitel'nye resursy*. 2006;42(4):108-141. (In Russ.)]
2. Губанов И.А., Крылова И.Л., Тихонова В.Л. Дикорастущие полезные растения СССР. – М.: Мысль, 1976. – С. 81–85. [Gubanov IA, Krylova IL, Tikhonova VL. Wild useful plants of the USSR. Moscow: Mysl'; 1976. P. 81-85. (In Russ.)]
3. Дайронас Ж.В., Зилфикаров И.Н. Орех грецкий – перспективное лекарственное растение (обзор литературы) // Традиционная медицина. – 2010. – № 3. – С. 118–123. [Dayronas ZhV, Zilfikarov IN. Walnut – a promising medicinal plant (literature review). *Traditsionnaya meditsina*. 2010;(3):118-123. (In Russ.)]
4. Дайронас Ж.В., Зилфикаров И.Н. Спектрофотометрическое определение производных юглона в листьях ореха грецкого // Современная фарма-

цевтическая наука и практика: традиции, инновации, приоритеты: Материалы Всерос. науч.-практ. конф. 24–26 мая 2011 г. – Самара, 2011. – С. 113–114. [Dayronas ZhV, Zilfikarov IN. Spektrofotometricheskoye opredeleniye proizvodnykh yuglona v list'yakh orekha gretskogo. (Conference proceedings) *Sovremennaya farmatsevticheskaya nauka i praktika: traditsii, innovatsii, priority: Materialy Vseros. nauch. prakt. konf.*, 24-26 May 2011. Samara; 2011. P. 113-114. (In Russ.)]

5. Дайронас Ж.В., Зилфикаров И.Н., Корочинский А.В., Корочинская В.В. Определение нафтохинонов в сырье и фитопрепарате ореха черного // Фармация. – 2013. – № 4. – С. 12–14. [Daironas ZhV, Zilfikarov IN, Korochinsky AV, Korochinskaya VV. Determination of naphthoquinones in the raw material and phytopreparation of black walnut (*Juglans nigra* L). *Farmatsiya*. 2013;(4):12-14. (In Russ.)]
6. Куркин В.А. Фармакогнозия: учебник для студентов фармац. вузов. Изд. 4-е, перераб. и доп. – Самара: Офорт, 2019. – 1278 с. [Kurkin VA. Pharmacognosy: A textbook for students pharmaceutical universities. 4th revised and updated. Samara: Ofort; 2019. 1278 p. (In Russ.)]
7. Куркина А.В. Флавоноиды фармакопейных растений: монография. – Самара: СамГМУ Росздрава: ООО «Офорт», 2012. – 290 с. [Kurkina AV. Flavonoids of pharmacopeia plants: monograph. Samara: SamGMU Roszdrava: ООО «Ofort»; 2012. 290 p. (In Russ.)]
8. Paudel P, Satyal P, Dosoky NS, et al. *J. regia* and *J. nigra*, two trees important in traditional medicine: A comparison of leaf essential oil compositions and biological activities. *Nat Prod Commun*. 2013;8(10):1481-1486.

■ Информация об авторах

Наталья Игоревна Зименкина — аспирант кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: nata.zimenkina@mail.ru.

Владимир Александрович Куркин — доктор фармацевтических наук, заведующий кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, почетный профессор, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: kurkinvladimir@yandex.ru.

■ Information about the authors

Natalya I. Zimenkina — Postgraduate student, Department of Pharmacognosy with Botany and Bases of Phytotherapy, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: nata.zimenkina@mail.ru.

Vladimir A. Kurkin — Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmacognosy with Botany and Bases of Phytotherapy, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: kurkinvladimir@yandex.ru.

РАЗРАБОТКА НОРМ КАЧЕСТВА И СТАНДАРТИЗАЦИЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПЛЕНКИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ, СОДЕРЖАЩЕЙ ЯНТАРНУЮ КИСЛОТУ И ЦЕТИЛПИРИДИНИЯ ХЛОРИД

Н.Н. Ножкина, Е.В. Симонян, А.И. Синицкий

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск

Для цитирования: Ножкина Н.Н., Симонян Е.В., Синицкий А.И. Разработка норм качества и стандартизация стоматологической пленки лекарственной, содержащей янтарную кислоту и цетилпиридиния хлорид // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 1–2. – С. 137–141. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.137-141>

Поступила: 03.02.2020

Одобрена: 28.02.2020

Принята: 16.03.2020

■ Определены нормы качества и проведена стандартизация модельных образцов стоматологической пленки лекарственной, содержащей янтарную кислоту и цетилпиридиния хлорид, с учетом требований Государственной фармакопеи Российской Федерации XIV издания.

■ **Ключевые слова:** стоматологическая пленка лекарственная; янтарная кислота; цетилпиридиния хлорид; стандартизация.

DEVELOPMENT OF QUALITY STANDARDS AND STANDARDIZATION OF DENTAL MEDICATED FILM CONTAINING SUCCINIC ACID AND CETHYLPYRIDINIUM CHLORIDE

N.N. Nozhkina, E.V. Simonyan, A.I. Sinitsky

South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

For citation: Nozhkina NN, Simonyan EV, Sinitsky AI. Development of quality standards and standardization of dental medicated film containing succinic acid and cethylpyridinium chloride. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya*. 2020;(1-2):137-141. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.137-141>

Received: 03.02.2020

Revised: 28.02.2020

Accepted: 16.03.2020

■ The quality standards were determined and standardization of model samples of the dental medicated film containing succinic acid and cethylpyridinium chloride was carried out taking into account the requirements of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation of the XIV edition.

■ **Keywords:** medicinal dental film; succinic acid; cethylpyridinium chloride; standardization.

В настоящее время активно ведется поиск эффективных методов лечения воспалительных процессов в тканях пародонта. Причиной развития воспалительных заболеваний пародонта является взаимодействие содержимого микробной биопленки и локального тканевого ответа на нее. В терапии данного заболевания необходимо применять лекарственные препараты, обладающие комплексным антибактериальным и антигипоксанта́ным действием [6]. Также при лечении необходимо обеспечить максимально длительный контакт лекарственной формы с тканью пародонта. Эта проблема может быть решена путем применения в стоматологической практике пленок лекарственных, в которых действующие вещества равномерно распределены в слое биополимера.

Цель работы — обосновать и разработать требования к показателям качества пленки лекарственной, содержащей янтарную кислоту и цетилпиридиния хлорид (ЦПХ), а также провести ее стандартизацию по выбранным показателям качества.

Объектами исследования являлись разработанная авторами статьи на основе комплексной фармацевтико-технологических исследований стоматологическая пленка лекарственная (патент РФ на изобретение № 2617238 «Способ получения лекарственного средства с янтарной кислотой и цетилпиридиния хлоридом местного действия») [5].

Стандартизацию пленки лекарственной, содержащей янтарную кислоту и ЦПХ, проводили в соответствии с требованиями Государственной

Таблица 1 / Table 1

Спецификация
Specifications

Показатель	Метод контроля	Норма
Описание	Визуальный	Однородные, эластичные, бесцветные, прозрачные пластины со слабым характерным запахом
Размер	Инструментальный	Прямоугольные пластины 1,0 × 2,0 ± 0,02 см, толщина 0,28 ± 0,02 см
Подлинность: – янтарная кислота – ЦПХ	1. «Спектрометрия в инфракрасной области» ОФС 1.2.1.1.0002.15, ГФ XIV изд. 2. «Тонкослойная хроматография» ОФС 1.2.1.2.0003.15, ГФ XIV изд. 3. «ВЭЖХ», ОФС 1.2.1.2.0003.15, ГФ XIV изд.	Совпадение полос поглощения рисунку спектра, принятого в качестве стандартного: – на хроматограмме пятно красного цвета на уровне РСО янтарной кислоты; – на хроматограмме пятно оранжевого цвета на уровне РСО ЦПХ. Совпадение времен удерживания янтарной кислоты и ЦПХ на хроматограммах образцов из лекарственных пленок со временем удерживания РСО янтарной кислоты и ЦПХ соответственно
Однородность массы	ОФС.1.4.2.0009.15 «Однородность массы дозированных лекарственных форм», ГФ XIV изд.	Допустимое отклонение по массе не более ±7,5 %
Растворение	ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых лекарственных форм», ГФ XIV изд.	Для каждой испытуемой единицы не менее 75 ± 5 % от заявленного содержания янтарной кислоты и ЦПХ
Потеря в массе при высушивании	ОФС.1.2.1.0010.15 «Потеря в массе при высушивании», ГФ XIV изд., способ 1	Не более 6 %
рН	Потенциометрический ОФС.1.2.1.0004.15 «Ионометрия», метод 3, ГФ XIV изд.	6,8–7,2
Однородность дозирования	ОФС.1.4.2.0008.18 «Однородность дозирования», ГФ XIV изд., способ 1	Первый показатель приемлемости (%) ≤15 %
Количественное определение	ОФС.1.2.1.2.0005.15 «Высокоэффективная жидкостная хроматография», ГФ XIV изд.	– Содержание янтарной кислоты не менее 90 % и не более 110 % от заявленного количества (от 2,25 мг до 2,75 мг); – содержание ЦПХ не менее 85 % и не более 115 % от заявленного количества (от 0,85 мг до 1,15 мг)
Микробиологическая чистота	ОФС 1.2.4.0002.18 «Микробиологическая чистота», ГФ XIV изд., категория 2	Общее число аэробных микроорганизмов не более 10 ² КОЕ в 1 г препарата, общее число дрожжевых и плесневых грибов не более 10 ¹ КОЕ в 1 г препарата, отсутствие <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г препарата
Упаковка	– По 10 штук в безъячейковый блистер (бумага с ламинатным покрытием); – по 3 блистера в пачке вместе с инструкцией по применению помещают в картонную коробку (в соответствии с требованиями ОФС 1.1.0025.18 «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств», ГФ XIV изд.)	
Маркировка	В соответствии с требованиями ОФС 1.1.0025.18 «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств», ГФ XIV изд.	
Хранение	В сухом защищенном от света месте при температуре не выше +15 °С	
Срок годности	2 года	
Состав на 1 пленку лекарственную: Янтарной кислоты — 0,0025 г; цетилпиридиния хлорида (1-гексадецил-пиридиний хлорида моногидрата) — 0,001 г; желатина — 0,04 г; глицерина — 0,04 г; раствор натрия гидрокарбоната 1 % — 0,4 г; воды очищенной — 0,4 г		

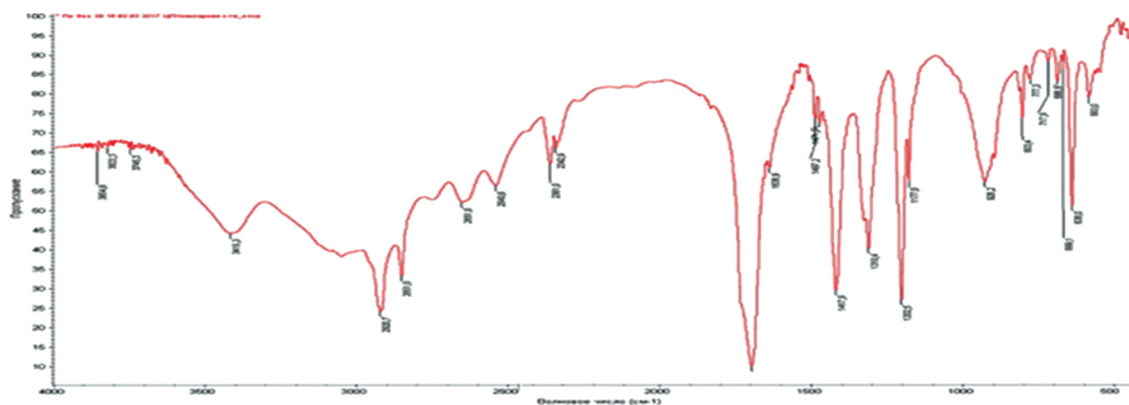


Рис. 1. ИК-спектр лекарственной пленки с янтарной кислотой и цетилпиридиния хлоридом

Fig. 1. IR spectrum of a medicated film with succinic acid and cetylpyridinium chloride

фармакопеи XIV издания, согласно ОФС ОФС.1.4.10001.15 «Лекарственные формы», содержащей общие требования к изготовлению, показателям и методам оценки качества лекарственных препаратов и ОФС.1.4.1.0034.18 «Пленки», в которой приведены особенности технологии и перечень характерных испытаний для данной лекарственной формы [1].

Определены характерные испытания, по которым необходимо производить стандартизацию данной лекарственной формы, такие как описание, размеры, однородность массы, растворение, потеря в массе при высушивании, рН, однородность дозирования, микробиологическая чистота и др. [1–4]. Разработаны требования к показателям качества пленки лекарственной с янтарной кислотой и ЦПХ (табл. 1).

Для определения подлинности пленок лекарственных снимали инфракрасный (ИК) спектр в автоматическом режиме в области 4000–500 см^{-1} . Для этого около 20 мг пленки лекарственной растирали с субстанцией

калия бромида. Полосы поглощения в спектре испытуемого образца должны совпадать по положению и интенсивности полосам поглощения в спектре стандартного образца пленки лекарственной, представленного на рис. 1.

На представленном спектре полосы с частотами около 2920 и 2851 см^{-1} соответствуют валентным колебаниям связи С—Н метиленовой и метильной групп, полосы с частотами около 1471, 1387 и 720 см^{-1} соответствуют деформационным колебаниям связи С—Н, что указывает на наличие насыщенных атомов углерода, и это характерно для ИК-спектра субстанции ЦПХ и янтарной кислоты. Также в спектре имеются полосы с частотами около 3040, 1487, 1220 см^{-1} , характерные для валентных колебаний связи С—Н пиридинового цикла субстанции ЦПХ. В ИК-спектре имеется интенсивная полоса 1700 см^{-1} и полосы с частотами около 1420, 2650 и 2540, которые указывают на наличие карбонильной группы в молекуле янтарной кислоты.

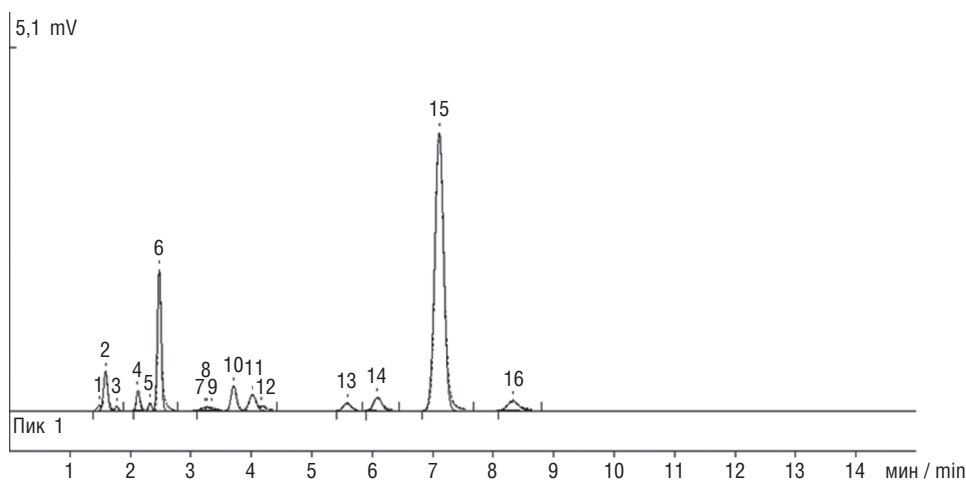


Рис. 2. Хроматограмма раствора пленки лекарственной, содержащей янтарную кислоту и цетилпиридиния хлорид

Fig. 2. Chromatogram of the solution of the medicated film containing succinic acid and cetylpyridinium chloride

Таблица 2 / Table 2

Метрологические характеристики методики количественного определения содержания янтарной кислоты и ЦПХ
Metrological characteristics of the method of quantitative determination of succinic acid and Cetylpyridinium chloride

Вещество	μ , мг	f	$\bar{x}$, мг	S^2	S	S_{σ} , %	P , %	$T(P, f)$	Δx	$x \pm \Delta x$	E , %
Янтарная кислота	2,5	5	2,48	0,00176	0,042	0,69	95	2,57	0,04	$2,48 \pm 0,04$	1,61
Цетилпиридиния хлорид	1,000	5	1,01	0,0004	0,02	0,82	95	2,57	0,02	$1,01 \pm 0,02$	1,98

Таблица 3 / Table 3

Оценка однородности дозирования янтарной кислоты и цетилпиридиния хлорида в пленках
Evaluation of the uniformity of dosage of succinic acid and CPC in mediated films

Масса ПЛ, г	Найдено янтарной кислоты, X_p , %	Метрологические параметры	Найдено цетилпиридиния хлорида, X_p , %	Метрологические параметры
$X_{cp} = 0,0794 \pm 0,007$	$X_{cp} = 99,2 \pm 0,41$ %	$S = 0,55$ при $98,5 \% \leq X_{cp} \leq 101,5 \%$ $M = X_{cp}$ $K = 2,4 (n = 10)$ $AV = \pm 1,3$ %	$X_{cp} = 106,8 \pm 0,37$ %	$S = 0,67$ при $X > 101,5 \%$ $M = 101,5 \%$ $K = 2,4 (n = 10)$ $AV = \pm 6,9$ %

Для оценки качества пленок лекарственных в условиях испытаний «Подлинность», «Однородность дозирования» и «Количественное определение» был использован метод ВЭЖХ.

Подлинность янтарной кислоты и ЦПХ оценивали по времени удерживания на хроматограмме извлечения пленки лекарственной (рис. 2). Время удерживания янтарной кислоты и ЦПХ составляет соответственно $7,08 \pm 0,11$ и $2,5 \pm 0,05$ мин и соответствует времени удерживания стандартного образца янтарной кислоты и ЦПХ.

Количественную оценку содержания янтарной кислоты и ЦПХ в пленке лекарственной проводили методом ВЭЖХ с использованием стандартных образцов соответствующих действующих веществ, содержащихся в пленке. Статистическую обработку полученных результатов проводили в соответствии с требованиями ОФС 1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента», выборка составляла 6 единиц пленок лекарственных. Результаты оценки количественного содержания янтарной кислоты и ЦПХ в лекарственной форме приведены в табл. 2.

Относительное стандартное отклонение и относительная погрешность среднего результата количественного определения янтарной кислоты и ЦПХ не превышает 2 %, что соответствует валидационным критериям [5, 6]. Содержание янтарной кислоты в пленках лекарственных составляет $2,48 \pm 0,04$ мг (норма — от 2,25 до 2,75 мг), ЦПХ — $1,00 \pm 0,02$ мг (норма — от 0,85 до 1,15 мг) в пересчете на

среднюю массу пленки, что также соответствует требованиям к данному показателю качества пленки лекарственной.

Валидационную оценку методики проводили согласно требованиям ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик» по параметрам: специфичность, линейность, аналитическая область, правильность и прецизионность [2]. Было установлено, что методика линейна в диапазоне концентраций от 0,02 до 0,06 мг/мл для ЦПХ, для янтарной кислоты — от 0,05 до 0,15 мг/мл, коэффициент корреляции приближается к 1.

Однородность дозирования янтарной кислоты и ЦПХ по единичным пленкам проводили в соответствии с требованиями ОФС.1.4.2.0008.18 «Однородность дозирования», способ 1. В каждой из 10 отобранных единиц пленок определяли содержание янтарной кислоты и ЦПХ методом ВЭЖХ. Содержание действующих веществ выражали в процентах от номинального значения, определяли соответственно найденной величине X эталонное значение дозы (M) и рассчитывали значения первого (AV , %) показателя приемлемости результатов испытания на «Однородность дозирования». Результаты определения однородности дозирования приведены в табл. 3.

Первый показатель приемлемости (AV , %) для янтарной кислоты равен $\pm 1,3$ %, для ЦПХ $\pm 6,9$ %, что удовлетворяет требованиям ОФС «Однородность дозирования» (не более ± 15 %), и это свидетельствует о надлежащей однородности дозирования действующих веществ в анализируемой лекарственной форме.

Обоснован перечень показателей качества, а также методов их определения и критерии приемлемости показателей качества стоматологической пленки лекарственной, содержащей янтарную кислоту и ЦПХ, установлены сроки годности данной лекарственной формы. Проведена стандартизация модельных образцов пленок лекарственных с янтарной кислотой и ЦПХ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Голованенко А.Л., Смирнова М.М., Алексеева И.В., Блинова О.А. Основные подходы к стандартизации пленок лекарственных // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 2. – С. 420–420. [Golovanenko AL, Smirnova MM, Alekseeva IV, Blinova OA. Main approaches to the standardization of medicinal films. *Modern problems of science and education*. 2012;(2):420-420. (In Russ.)]
2. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. – М.: Медицина, 2018. [Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiiskoy Federatsii. XIVth ed. Moscow: Meditsina; 2018. (In Russ.)]
3. ГОСТ Р 52249-2009. Правила производства и контроля качества лекарственных средств. Национальный стандарт Российской Федерации. [GOST R 52249-2009. Good manufacturing practice for medicinal products (GMP). National standard of the Russian Federation. (In Russ.)]. Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/1200071754>. Ссылка активна на 12.02.2020.
4. ГОСТ 17768-90. Средства лекарственные. Упаковка, маркировка, транспортирование и хранение. Межгосударственный стандарт. [GOST 17768-90. Medicine remedies. Packing, marking, transportation and storage. Interstate standard. (In Russ.)]. Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/1200022257>. Ссылка активна на 12.02.2020.
5. Патент на изобретение RU № 2617238 C1. Ножики на Н.Н., Симонян Е.В., Синицкий А.И., и др. Способ получения лекарственного средства с кислотой янтарной и цетилпиридиний хлоридом местного действия. [Patent RUS № 2617238 C1. Nozhkina NN, Simonyan EV, Sinitsky AI, et al. Sposob polucheniya lekarstvennogo sredstva s kislotoy yantarnoy i tsetilpiridiniy khloridom mestnogo deystviya. (In Russ.)]. Доступно по: https://yandex.ru/patents/doc/RU2617238C1_20170424. Ссылка активна на 12.02.2020.
6. Ушаков Р.В., Царев В.Н. Антимикробная терапия в стоматологии. – М.: Практическая медицина, 2019. – 238 с. [Ushakov RV, Tsarev VN. Antimicrobial therapy in stomatology. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2019. 238 p. (In Russ.)]

■ Информация об авторах

Наталья Николаевна Ножкина — старший преподаватель кафедры фармации и химии фармацевтического факультета, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск. E-mail: nozhkina.natalya@mail.ru.

Елена Владимировна Симонян — кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой фармации и химии фармацевтического факультета, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск. E-mail: elenasimonian@yandex.ru.

Антон Иванович Синицкий — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой биохимии им. Р.И. Лифшица, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск. E-mail: sinitskiyai@yandex.ru.

■ Information about the authors

Nataliya N. Nozhkina — Senior Lecturer, Department of Pharmacy and Chemistry, Pharmaceutical Faculty, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia. E-mail: nozhkina.natalya@mail.ru.

Elena V. Simonyan — Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pharmacy and Chemistry, Pharmaceutical Faculty, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia. E-mail: elenasimonian@yandex.ru.

Anton I. Sinitsky — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Biochemistry named after R.I. Lifshits, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia. E-mail: sinitskiyai@yandex.ru.

ИЗУЧЕНИЕ ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА ПЛОДОВ ОВСА ПОСЕВНОГО (*AVENA SATIVA* L.)

Д.Х. Нуруллаева, Н.Т. Фарманова

Ташкентский фармацевтический институт, Ташкент, Республика Узбекистан

Для цитирования: Нуруллаева Д.Х., Фарманова Н.Т. Изучение элементного состава плодов овса посевного (*Avena sativa* L.) // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 1–2. – С. 142–145. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.142-145>

Поступила: 22.01.2020

Одобрена: 19.02.2020

Принята: 16.03.2020

■ В статье приводятся результаты изучения элементного состава плодов овса посевного (*Avena sativa* L.), заготовленного на территории Республики Узбекистан. Определение элементного состава проводили методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ICP-MS). Результаты анализа показали, что калий, кальций, магний, натрий являются доминирующими элементами в сырье. Такие элементы, как алюминий, железо, марганец, стронций, цинк, медь и свинец, также присутствуют в исследуемом сырье. Наличие необходимых элементов в определенной степени повышает биологическую активность плодов овса, что обусловлено их комплексным действием в сочетании с основными действующими веществами.

■ **Ключевые слова:** микроэлементы; макроэлементы; минералы; масс-спектрометр; овес посевной (*Avena sativa* L.).

STUDY OF THE ELEMENTAL COMPOSITION OF THE COMMON OAT (*AVENA SATIVA* L.) FRUIT

D.Kh. Nurullaeva, N.T. Farmanova

Tashkent Pharmaceutical Institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan

For citation: Nurullaeva DKh, Farmanova NT. Study of the elemental composition of the common oat (*Avena sativa* L.) fruit. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya*. 2020;(1-2):142-145. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.142-145>

Received: 22.01.2020

Revised: 19.02.2020

Accepted: 16.03.2020

■ The article presents the results of a study of the elemental composition of the fruits of common oat (*Avena sativa* L.) harvested in the Republic of Uzbekistan. The elemental composition was determined by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS). The results of the analysis have shown that potassium, calcium, magnesium, sodium are the dominant elements in the raw material. The elements such as aluminum, iron, manganese, strontium, zinc, honey and lead also present in the studied raw material. The presence of essential elements to a certain degree increases the biological activity of the oat fruit. It is caused by their complex action in combination with main active substances.

■ **Keywords:** microelements; macroelements; minerals; mass spectrometer; common oat (*Avena sativa* L.).

Введение

Как известно, макро- и микроэлементы являются важной составляющей минерального питания растений, животных и человека. Многие из них являются жизненно необходимыми, так как выполняют разнообразные каталитические и регуляторные функции метаболических процессов — поглощения, транспорта, окисления-восстановления, биосинтеза органических соединений, передачи генетической информации. Недостаточность сведений о содержании макро- и микроэлементов в лекарственном растительном сырье может служить серьезным препятствием на пути его рационального использования. Другим важным

аспектом необходимости изучения данной группы вещества является установленный факт, что растения служат одними из лучших накопителей макро- и микроэлементов, которые оказывают несомненный терапевтический эффект при лечении различных заболеваний [1].

Кроме этого, лекарственные растения можно рассматривать как естественные источники минеральных комплексов (макро- и микроэлементов), которые находятся в них в органически связанной, то есть наиболее доступной и усвояемой, форме, а также в наборе, скомпанованном природой [2].

Ранее нами было изучено содержание токсичных тяжелых металлов — Pb и Cd

в плодах овса посевного (*Avena sativa* L.) методом атомно-абсорбционной спектроскопии. В результате было установлено, что содержание токсичных тяжелых металлов, подлежащих первоочередному контролю, в плодах овса посевного не превышает допустимых значений [3].

Учитывая, что плоды овса посевного используются в качестве пищевого сырья, а также для получения лекарственных форм, определение макро- и микроэлементов имеет и практическое значение.

Цель работы — изучение элементного состава плодов овса посевного методом индуктивно связанной плазмы масс-спектрометрии.

Материалы и методы

Объектом исследования служили плоды овса посевного, заготовленные на территории Республики Узбекистан в 2017–2018 гг. Пробы для анализа отбирали методом квартования.

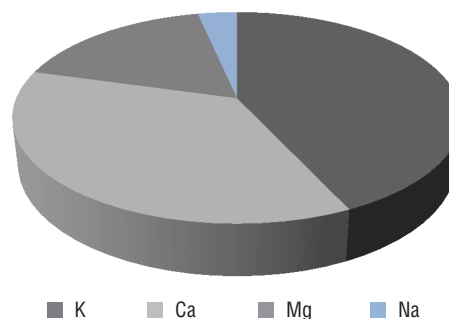
Определение элементного состава проводили методом индуктивно связанной плазмы на масс-спектрометре ИСП MC NEXION-2000 (Германия) — методом исследования вещества, основанном на определении отношения массы к заряду ионов, образующихся при ионизации представляющих интерес компонентов пробы, одном из мощнейших способов качественной идентификации веществ, допускающих также и количественное определение. В методе ИСП-МС источником возбужденных ионов служит также аргоновая плазма, но каждый химический элемент периодической системы имеет уникальный ряд стабильных изотопов, что позволяет точно идентифицировать присутствие данного элемента в пробе методом масс-спектрометрии [4].

Пробу сырья подготавливали по методике, указанной в ПНД Ф 16.1:2.3:3.11-98, «Количественный химический анализ почв. Методика выполнения измерений содержания металлов в твердых объектах методом спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой» [5]. Навеску анализируемой пробы массой 0,5 г поместили во фторопластовый вкладыш микроволновой печи и добавили 10 см³ концентрированной азотной кислоты. Далее вставили фторопластовый вкладыш в автоклав в соответствии с Руководством по эксплуатации (Operation manual) микроволновой печи, соблюдая все меры предосторожности. Автоклавы поместили в микроволновую печь, установили программу разложения пробы рекомендованную фирмой изготовителем микроволновой печи и приведенной в Руководстве. Для проб применили следующий

Количественное содержание микро- и макроэлементов в плодах овса посевного

The quantitative content of micro and macro elements in the fruit of oat

Элемент	Количественное содержание, мг/кг
Макроэлементы	
Калий, K	2180,099
Кальций, Ca	1838,682
Магний, Mg	876,334
Натрий, Na	171,028
Микроэлементы	
Алюминий, Al	114,159
Железо, Fe	83,176
Марганец, Mn	32,929
Стронций, Sr	9,774
Цинк, Zn	9,522
Медь, Cu	7,854
Ультрамикроэлементы	
Барий, Ba	4,042
Никель, Ni	3,089
Хром, Cr	0,530
Литий, Li	0,140
Галлий, Ga	0,181
Висмут, Bi	0,040
Кобальт, Co	0,059
Ванадий, V	0,079
Цезий, Cs	0,013
Рубидий, Rb	0,148
Селен, Se	0,055
Уран, U	0,043
Индий, In	0,036



Соотношение количественного содержания доминирующих элементов в плодах овса посевного

The ratio of quantitative content of dominant elements in the fruit of oat

режим нагрева: подъем температуры до 210 °С в течение 25 мин, выдерживание в течение 10 мин при температуре 210 °С, охлаждение до температуры 45 °С. Охлажденный автоклав осторожно встряхивали для перемешивания содержимого и приоткрыли крышку для уравнивания давления (качественно разложенная проба после отгона окислов азота должна представлять собой бесцветный или желтоватый прозрачный раствор, без нерастворившихся частиц на дне и на стенках фторопластового вкладыша). Затем охлажденный до комнатной температуры раствор количественно перенесли в мерную колбу вместимостью 50 или 100 см³ в зависимости от ожидаемого содержания элемента в пробе, обмыли стенки вкладыша небольшими порциями очищенной воды, довели до метки и тщательно перемешали. «Холостую пробу» готовили параллельно с партией анализируемых проб, выполняя все указанные выше операции, и она содержит те же реактивы и в тех же количествах, что и анализируемые пробы.

Для измерения массовых концентраций элементов в растворах анализируемые растворы проб при помощи перистальтического насоса подали в распылительную камеру масс-спектрометра, и в токе аргона образовавшаяся аэрозоль попадает в горелку, в которой происходит ионизация атомов. После получения данных истинное количественное содержание вещества в исследуемом образце прибор автоматически вычисляет и вводит в виде мг/кг или мкг/г с пределами ошибки — RSD в %.

Результаты и обсуждение

Результаты исследований количественного определения содержания микро- и макроэлементов в плодах овса посевного методом индуктивно связанной плазмы масс-спектрометрии представлены в таблице и на рисунке. Проведенный анализ изучения макро- и микроэлементов показал богатый элементный состав плодов овса посевного. В исследуемом сырье обнаружено 24 жизненно важных элемента, 4 из которых являются макроэлементами, 7 — микроэлементами и 16 — ультрамикроэлементами. Как видно из таблицы и рисунка, доминирующими в количественном соотношении являются калий, кальций, магний, натрий.

Выводы

Впервые был изучен элементный состав плодов овса посевного, культивируемого в Узбекистане, методом индуктивно связанной

плазмы масс-спектрометрии. Исследуемое сырье в качестве доминирующих элементов, содержит калий, кальций, магний, натрий, присутствуют также алюминий, железо, марганец, стронций, цинк, медь, свинец. Наличие эссенциальных элементов в определенной степени способствует повышению биологической активности плодов овса посевного, в связи с комплексным действием его с основными действующими веществами.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Дементьева Т.М., Компанцева Е.В., Санникова Е.Г., Фролова О.О. Макро- и микроэлементы коры и побегов некоторых видов ивы, произрастающих на Северном Кавказе // Дальневосточный медицинский журнал. — 2017. — № 3. — С. 56–59. [Dementieva TM, Kompantseva EV, Sannikova EG, Frolova OO. Macro- and microelements of the bark and shoots of some willow species growing in the North Caucasus. *Far Eastern medical journal*. 2017;(3):56-59. (In Russ.)]
2. Нуруллаева Д.Х., Фарманова Н.Т. Содержание остаточных количеств пестицидов в плодах овса посевного / Материалы международной научно-практической конференции «Вклад Абу Али Ибн Сино в развитие фармации и актуальные проблемы современной медицины», Ташкент, 11 мая 2018. — Ташкент, 2018. — С. 102–104. [Nurullaeva DKh, Farmanova NT. The residual content of pesticides in the fruits of oats Scientific-practical conference. (Conference proceedings) The contribution of Abu Ali Ibn Sino to the development of pharmacy and promising issues of modern medicine; Tashkent, 2018 May 11. Tashkent; 2018. P. 102-104. (In Russ.)]
3. МУК 4.1.1483-03. Определение содержания химических элементов в диагностируемых биосубстратах, препаратах и биологически активных добавках методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной аргонной плазмой: методические указания. [MUK 4.1.1483-03. Opredeleniye soderzhaniya khimicheskikh elementov v diagnostiruyemykh biosubstratakh, preparatakh i biologicheskii aktivnykh dobavkakh metodom mass-spektrometrii s induktivno svyazannoy argonovoy plazmoy. metodicheskiye ukazaniya. (In Russ.)]. Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/1200032531>. Ссылка активна на 15.12.2019.
4. ПНД Ф 16.1:2.3:3.11-98. Количественный химический анализ почв. Методика выполнения измерений содержания металлов в твердых объектах методом спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой. — М., 1998. [PND F 16.1:2.3:3.11-98. Kolichestvennyy khimicheskiy analiz pochv. Metodika vypolneniya izmereniy soderzhaniya metallov v tverdykh ob"yektakh

metodom spektrometrii s induktivno-svyazannoy plazmoy. Moscow; 1998. (In Russ.)). Доступно по: <https://files.stroyinf.ru/Data2/1/4293777/4293777593.htm>. Ссылка активна на 15.12.2019.

5. Сливкин А.И., Тринеева О.В. Исследование элементного состава лекарственного растительного сырья методом масс-спектрометрии (на примере листьев крапивы двудомной и плодов облепихи

крушиновидной) // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2016. – № 1. – С. 152–155. [Slivkin AI, Trineeva OV. Studies of the elemental composition of medicinal plants by mass spectrometry (for example, Nettle Leaves and Fruits of Sea Buckthorn). *Proceeding of Voronezh state university. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy*. 2016;(1):152-155. (In Russ.)]

■ Информация об авторах

Дилобар Хамид кизи Нуруллаева — базовый докторант, Ташкентский фармацевтический институт, Ташкент, Республика Узбекистан. E-mail: aurum_dilobar.pp@mail.ru.

Нодира Тахировна Фарманова — кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии, Ташкентский фармацевтический институт, Ташкент, Республика Узбекистан. E-mail: farmanovan70@mail.ru.

■ Information about the authors

Dilobar Khamid kizi Nurullaeva — PhD student of the Department of Pharmacognosy, Tashkent Pharmaceutical Institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan. E-mail: aurum_dilobar.pp@mail.ru.

Nodira T. Farmanova — Associate Professor, Department of Pharmacognosy, Tashkent Pharmaceutical Institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan. E-mail: farmanovan70@mail.ru.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ 6-[(1-НАФТИЛМЕТИЛ)ТИО]-4-ХЛОРПИРАЗОЛО[3,4-*d*]ПИРИМИДИНОВ**Е.С. Офицерова, Л.Н. Алексеева, А.А. Шкляренко, И.П. Яковлев**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Офицерова Е.С., Алексеева Л.Н., Шкляренко А.А., Яковлев И.П. Биологическая активность новых 6-[(1-нафтилметил)тио]-4-хлорпиразоло[3,4-*d*]пиримидинов // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 1–2. – С. 146–151. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.146-151>

Поступила: 17.12.2019

Одобрена: 29.01.2020

Принята: 16.03.2020

■ **Актуальность.** В настоящей статье представлены результаты исследования биологической активности новых синтезированных 6-[(1-нафтилметил)тио]-4-хлорпиразоло[3,4-*d*]пиримидинов, острую токсичность которых определяли экспериментально на нелинейных белых мышах-самцах общей массой 16–20 г. Для экспериментальной оценки аналгезирующей активности использовали модель генерации уксуснокислых «корчей» у мышей-самцов. Экспериментально было подтверждено, что синтезированные новые соединения нетоксичны и обладают выраженной аналгезирующей активностью. **Цель работы:** изучение биологической активности новых синтезированных 6-[(1-нафтилметил)тио]-4-хлорпиразоло[3,4-*d*]пиримидинов. **Материалы и методы.** Прогноз вероятных видов биологической активности осуществляли с помощью компьютерной программы PASS. Острую токсичность 6-[(1-нафтилметил)тио]-4-хлорпиразоло[3,4-*d*]пиримидинов определяли экспериментально на нелинейных белых мышах-самцах. Анальгезирующую активность устанавливали на модели уксуснокислых «корчей» у мышей. **Результаты.** 6-[(1-нафтилметил)тио]-4-хлорпиразоло[3,4-*d*]пиримидины были отнесены к классу нетоксичных веществ (LD_{50} — 2000 мг/кг). Анальгезирующая активность у исследуемых соединений была выше препарата сравнения. **Заключение.** Синтезированные новые 6-[(1-нафтилметил)тио]-4-хлорпиразоло[3,4-*d*]пиримидины нетоксичны и обладают выраженной аналгезирующей активностью.

■ **Ключевые слова:** 6-[(1-нафтилметил)тио]-4-хлорпиразоло[3,4-*d*]пиримидины; биологическая активность; программа PASS; острая токсичность; аналгезирующая активность.

BIOLOGICAL ACTIVITY OF NEW 6-[(1-NAPHTHYLMETHYL)THIO]-4-CHLOROPYRAZOLO[3,4-*d*]PYRIMIDINES**E.S. Ofitserova, L.N. Alekseeva, A.A. Shklyarenko, I.P. Yakovlev**

Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Ofitserova ES, Alekseeva LN, Shklyarenko AA, Yakovlev IP. Biological activity of new 6-[(1-naphthylmethyl)thio]-4-chloropyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya*. 2020;(1-2):146-151. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.146-151>

Received: 17.12.2019

Revised: 29.01.2020

Accepted: 16.03.2020

■ **Topicality.** This article presents the results of the study of the biological activity of newly synthesized 6-[(1-naphthylmethyl)thio]-4-chloropyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines. The acute toxicity of 6-[(1-naphthylmethyl)thio]-4-chloropyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines was determined experimentally on non-linear white male mice with a total weight of 16–20 g. A generation model was used to experimentally evaluate the analgesic activity acetic “writhing” in male mice. It was experimentally confirmed that the new synthesized 6-[(1-naphthylmethyl)thio]-4-chloropyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines were non-toxic and had pronounced analgesic activity. **Aim:** to study the biological activity of the new synthesized 6-[(1-naphthylmethyl)thio]-4-chloropyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines. **Materials and methods.** The prediction of the likely types of biological activity was carried out with the use of PASS computer program. The acute toxicity of

6-[(1-naphthylmethyl)thio]-4-chloropyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines was determined experimentally on non-linear white male mice. Analgesic activity was established on a model of acetic acid “writhing” in mice. **Results.** 6-[(1-naphthylmethyl)thio]-4-chloropyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines were classified as non-toxic substances (LD_{50} — 2000 mg/kg). The analgesic activity of the test compounds was higher than that of the reference drug. **Conclusion.** The new synthesized 6-[(1-naphthylmethyl)thio]-4-chloropyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines are non-toxic and have pronounced analgesic activity.

■ **Keywords:** 6-[(1-naphthylmethyl)thio]-4-chloropyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines; biological activity; PASS program; acute toxicity; analgesic activity.

Введение

Пиразолопиримидины представляют собой конденсированные гетероциклические системы, структурно напоминающие производные пуринов [5]. Простейшими представителями данного класса соединений являются аллопуринол и его метаболит оксипуринол, активно применяемые в терапии гиперуриемии [8]. Среди пиразолопиримидинов были выявлены вещества, проявляющие противовирусную [9, 6], противомикробную [3, 12], противовоспалительную [10] активности. В последние несколько десятилетий интерес к этим соединениям продолжает расти благодаря открытию их противоопухолевой активности [7, 11]. В связи с чем авторы приняли решение о поиске новых пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов и изучении их биологической активности.

Новые 6-[(1-нафтилметил)тио]-4-хлорпиразоло[3,4-*d*]пиримидины получают взаимодействием 4,6-дихлор-2-[(1-нафтилметил)тио]пиримидин-5-карбальдегида (I) с замещенным бензгидразидом (II) (или замещенным фенилгидразином гидрохлоридом) в тетрагидрофуране при нагревании и перемешивании в течение 10–15 ч. Реакционную

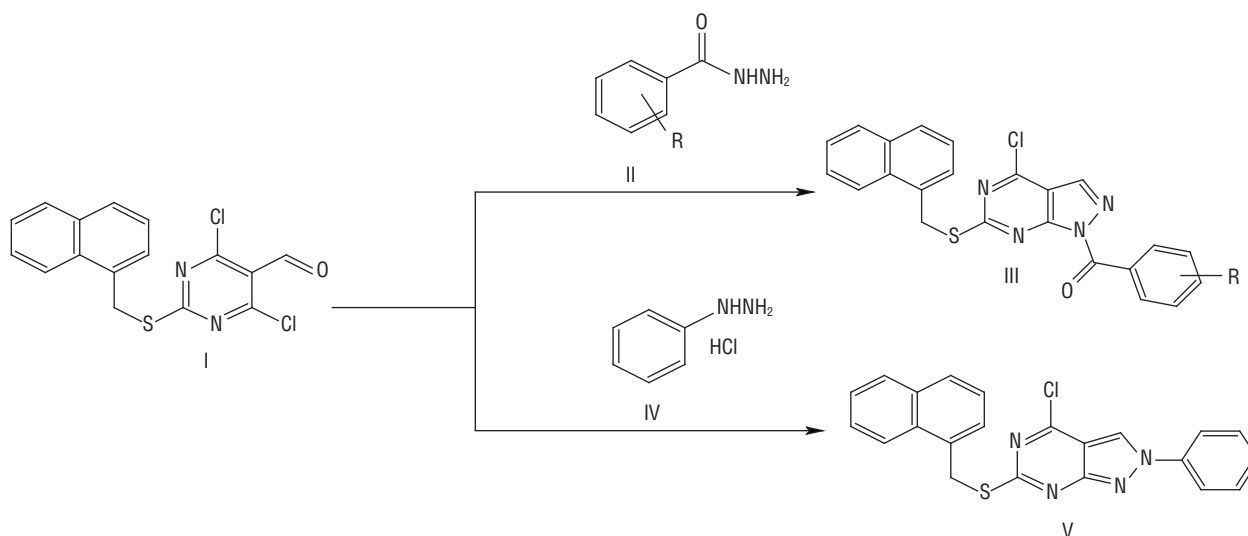
массу разбавляют водой и перемешивают. Полученный осадок фильтруют и промывают небольшим количеством воды. Выход продуктов составляет 50–85 % (см. рисунок).

Цель работы — изучение биологической активности новых синтезированных 6-[(1-нафтилметил)тио]-4-хлорпиразоло[3,4-*d*]пиримидинов.

Методы и материалы

На 1-м этапе исследования *in vivo* полученных соединений был осуществлен прогноз вероятных видов биологической активности с помощью компьютерной программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), используя веб-сервис <http://pharmaexpert.ru/passonline>.

Острую токсичность синтезированных 6-[(1-нафтилметил)тио]-4-хлорпиразоло[3,4-*d*]пиримидинов определяли на нелинейных белых мышах-самцах массой тела 16–20 г. Животных распределяли на равные части по численности и массе тела в группы, по 5 животных в каждой. 6-[(1-нафтилметил)тио]-4-хлорпиразоло[3,4-*d*]пиримидины вводили однократно, внутривбрюшинно в интервале доз от 1 до 2000 мг/кг в виде суспензии в смеси



Синтез 6-[(1-нафтилметил)тио]-4-хлорпиразоло[3,4-*d*]пиримидинов

Synthesis of 6-[(1-naphthylmethyl)thio]-4-chloropyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines

ДМСО – вода (1 : 5) с использованием стабилизатора — твин-80. Выживаемость животных определяли через 24 и 48 ч от момента введения исследуемого соединения. Наблюдения осуществляли в течение 72 ч. Регистрировали развитие основных симптомов и время гибели животных. Расчет среднесмертельных доз LD₅₀ веществ проводили с помощью экспресс-метода В.Б. Прозовского [2] и пробит-анализа по методу Миллера – Тейнтера [1].

Анальгезирующую активность 6-[(1-нафтилметил)тио]-4-хлорпиразоло[3,4-*d*]пиримидинов устанавливали на модели укусно-кислых «корчей» у мышей-самцов массой 16–20 г. Вещества вводили однократно внутривентриально в дозе 1/10 от LD₅₀, которая составляла 200 мг/кг. Препарат сравнения — метамизол натрия — вводили аналогично в дозе 25 мг/кг. Контрольные животные получали дистиллированную воду. Химическое раздражение вызывали внутривентриальным введением 3 % раствора уксусной кислоты. Исследуемые соединения вводили за 40 мин до введения уксусной кислоты. Подсчитывали количество корчей у каждой мыши в течение 20 мин.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладной программы Microsoft Excel и экспресс-метода по Прозовскому [2].

Общая методика синтеза соединений IIIa–с. В круглодонную колбу емкостью 25 мл загружают 0,5 г (1,43 ммоль) 4,6-дихлор-2-[(1-нафтилметил)тио]пиримидин-5-карбальдегида (I) и 10 мл тетрагидрофурана, затем добавляют (1,43 ммоль) замещенный бензгидразид (II) и 0,24 мл триэтиламина (1,72 ммоль). Реакционную смесь кипятят при активном перемешивании. Охлаждают, заливают 30 мл воды и перемешивают в течение 3 ч. В ходе перемешивания происходит перерождение осадка. В результате выпадает осадок почти белого цвета. Смесь отфильтровывают и промывают небольшими порциями воды очищенной.

1-(3-Метоксибензоил)-6-[(1-нафтилметил)тио]-4-хлор-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин (IIIa). Кипячение 10 ч. Получен порошок светло-желтого цвета, выход 80 %. Т. пл. 110 °С (разлож.). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 4,60 с (2H, CH₂), 4,95 с (3H, CH₃), 6,85 д (1H, H_{аром.}, *J* = 6,52 Гц), 7,75 д (2H, H_{аром.}, *J* = 7,03 Гц), 7,84 д (1H, H_{аром.}, *J* = 8,28 Гц), 7,91 д (2H, H_{аром.}, *J* = 8,28 Гц), 7,99 д (3H, H_{аром.}, *J* = 8,03 Гц), 8,24 д (2H, H_{аром.}, *J* = 7,27 Гц), 8,35 с (1H, H_{аром.}). Найдено, %: C 62,51; H 3,71; N 12,13; O 6,97. C₂₄H₁₇ClN₄O₂S. Вычислено, %: C 62,54; H 3,72; N 12,16; O 6,96.

6-[(1-Нафтилметил)тио]-1-(4-хлорбензоил)-4-хлор-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин (IIIb). Кипячение 15 ч. Получен светло-желтый порошок, выход 52 %. Т. пл. 245 °С (разлож.). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 4,62 с (2H, CH₂), 6,85 д (1H, H_{аром.}, *J* = 7,28 Гц), 7,37–7,41 м (1H, H_{аром.}), 7,48–7,52 м (2H, H_{аром.}), 7,76 д (1H, H_{аром.}, *J* = 6,53 Гц), 7,85 д (1H, H_{аром.}, *J* = 8,29 Гц), 8,00 д (3H, H_{аром.}, *J* = 8,03 Гц), 8,22–8,25 м (2H, H_{аром.}), 10,64 с (1H, H_{аром.}). Найдено, %: C 59,31; H 3,00; N 12,02; O 3,42. C₂₃H₁₄Cl₂N₄OS. Вычислено, %: C 59,36; H 3,03; N 12,04; O 3,44.

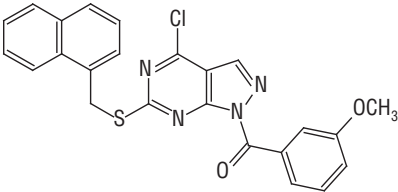
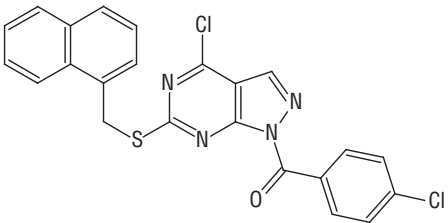
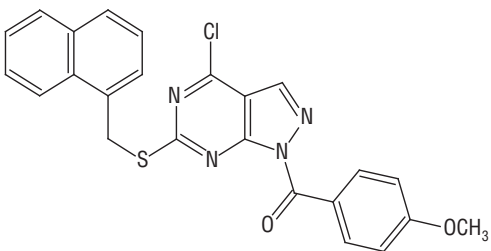
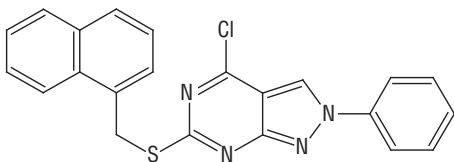
1-(4-Метоксибензоил)-6-[(1-нафтилметил)тио]-4-хлор-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин (IIIc). Кипячение 10 ч. Получен мелкокристаллический порошок желтого цвета, выход 85 %. Т. пл. 230 °С (разлож.). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 4,62 с (3H, CH₃), 4,96 с (2H, CH₂), 6,86 д (1H, H_{аром.}, *J* = 6,78 Гц), 7,37–7,41 м (1H, H_{аром.}), 7,48–7,51 м (2H, H_{аром.}), 7,75 д (1H, H_{аром.}, *J* = 6,27 Гц), 7,85 д (1H, H_{аром.}, *J* = 8,28 Гц), 7,92 д (2H, H_{аром.}, *J* = 8,28 Гц), 7,99 д (3H, H_{аром.}, *J* = 8,03 Гц), 8,26 с (1H, H_{аром.}). Найдено, %: C 62,52; H 3,70; N 12,13; O 6,94. C₂₄H₁₇ClN₄O₂S. Вычислено, %: C 62,54; H 3,72; N 12,16; O 6,96.

Синтез 6-[(1-нафтилметил)тио]-4-хлор-2-фенил-2*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидина (V). В круглодонную колбу емкостью 25 мл загружают 0,5 г (1,43 ммоль) 4,6-дихлор-2-[(1-нафтилметил)тио]пиримидин-5-карбальдегида (I) и 10 мл тетрагидрофурана, затем добавляют 0,21 г (1,43 ммоль) фенилгидразина солянокислого (IV) и 0,44 мл триэтиламина (3,15 ммоль). Реакционную смесь кипятят при активном перемешивании в течение 12 ч. Охлаждают, заливают 30 мл воды и перемешивают в течение 3 ч. В ходе перемешивания происходит перерождение осадка. В результате выпадает осадок почти белого цвета. Смесь отфильтровывают и промывают небольшими порциями воды очищенной. Получили порошок светло-желтого цвета, выход 76 %. Т. пл. 220 °С (разлож.). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 4,61 с (2H, CH₂), 6,86 д (1H, H_{аром.}, *J* = 7,27 Гц), 7,37–7,47 м (1H, H_{аром.}), 6,75 д (1H, H_{аром.}, *J* = 6,27 Гц), 7,85 д (1H, H_{аром.}, *J* = 8,28 Гц), 7,91–7,95 м (3H, H_{аром.}), 7,99 д (1H, H_{аром.}, *J* = 8,03 Гц), 8,21–8,26 м (2H, H_{аром.}), 10,52 с (1H, H_{аром.}). Найдено, %: C 65,54; H 3,72; N 13,88. C₂₂H₁₅ClN₄S. Вычислено, %: C 65,58; H 3,75; N 13,90.

Результаты и обсуждение

Результаты предварительного скрининга биологической активности, проведенные с помощью программы PASS, показали анальгези-

Анальгезирующая активность 6-[(1-нафтилметил)тио]-4-хлорпиразоло[3,4-*d*]пиримидинов
 Analgesic activity of 6-[(1-naphthylmethyl)thio]-4-chloropyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines

Соединение		Доза ^{1/10} от LD ₅₀ , мг/кг	Время начала судорог, мин	Количество судорог, наблюдаемых в течение 20 мин		Прирост к контролю, %
				число	%	
Контроль		–	3,8 ± 0,3	101 ± 2	100	–
Метамизол натрия		250	5,2 ± 0,3	39,99 ± 1	38,94	61,06
 1-(3-Метоксибензоил)-6-[(1-нафтилметил)- тио]-4-хлор-1<i>H</i>-пиразоло[3,4-<i>d</i>]пиримидин	IIIa	>2000	8,5 ± 0,2	2 ± 1	1,98	98,02
 6-[(1-Нафтилметил)тио]-1-(4-хлорбензоил)- 4-хлор-1<i>H</i>-пиразоло[3,4-<i>d</i>]пиримидин	IIIб	>2000	4,6 ± 0,2	16,2 ± 1	16,04	83,96
 1-(4-Метоксибензоил)-6-[(1-нафтилметил)- тио]-4-хлор-1<i>H</i>-пиразоло[3,4-<i>d</i>]пиримидин	IIIc	>2000	1,5 ± 0,1	9,6 ± 1	9,5	90,5
 6-[(1-Нафтилметил)тио]-4-хлор-2-фенил- 2<i>H</i>-пиразоло[3,4-<i>d</i>]пиримидин	V	>2000	2,6 ± 0,1	9 ± 1	8,9	91,1

рующую активность с вероятностью P_a от 0,19 до 0,22. Дальнейшим этапом работы стало экспериментальное подтверждение данных видов активности.

В экспериментах была установлена острая токсичность при внутривенном введении. Для 6-[(1-нафтилметил)тио]-4-хлорпиразоло[3,4-*d*]пиримидинов LD_{50} составила 2000 мг/кг, поэтому соединения по классификации токсичности препаратов К.К. Сидорова

были отнесены к классу практически нетоксичных веществ [4].

При подсчете количества корч у мышей при установлении анальгезирующей активности оказалось, что полученные 6-[(1-нафтилметил)тио]-4-хлорпиразоло[3,4-*d*]пиримидины приводят к уменьшению числа судорог у животных на 83–98 %, по сравнению с препаратом сравнения метамизолом натрия, активность которого составляет 61 % (см. таблицу).

Заключение

Экспериментально показано, что синтезированные новые 6-[(1-нафтилметил)тио]-4-хлорпиразоло[3,4-*d*]пиримидины по классификации токсичности препаратов К.К. Сидорова относятся к классу практически нетоксичных веществ и обладают выраженной анальгезирующей активностью. Использование компьютерной программы PASS позволило быстро, без существенных экспериментальных затрат, определить биологическую активность полученных новых соединений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Измеров И.Ф., Саночкий И.В., Сидоров К.К. Параметры токсикометрии промышленных ядов. – М.: Медицина, 1977. – 240 с. [Izmerov IF, Sanotsky IV, Sidorov KK. Parametry toksikometrii promyshlennykh yadov. Moscow: Meditsina; 1977. 240 p. (In Russ.)]
2. Прозоровский В.Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – Т. 7. – № 3. – С. 2090–2120. [Prozorovskiy VB. Statistic processing of data of pharmacological investigations. *Psychopharmacology and Biological Narcology*. 2007;7(3):2090-2120. (In Russ.)]
3. Bakavoli M, Bagherzadeh G, Vaseghifar M, et al. Molecular iodine promoted synthesis of new pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine derivatives as potential antibacterial agents. *Eur J Med Chem*. 2010;45(2):647-650. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.10.051>.
4. Bhardwaj S, Gupta D. Study of acute, sub acute and chronic toxicity test. *IJARPB*. 2012;1(2):103-129.
5. Chauhan M, Kumar R. Medicinal attributes of pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines: a review. *Bioorg Med Chem*. 2013;21(18):5657-5668. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.07.027>.
6. Holla BS, Mahalinga M, Karthikeyan MS, et al. Synthesis of some novel pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine derivatives as potential antimicrobial agents. *Bioorg Med Chem*. 2006;14(6):2040-2047. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.10.053>.
7. Mavrova AT, Wesselinova D, Tsenov YA, et al. Synthesis, cytotoxicity and effects of some 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives on immunocompetent cells. *Eur J Med Chem*. 2009;44(1):63-69. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2008.03.006>.
8. Rashad AE, Hegab MI, Abdel-Megeid RE, et al. Synthesis and anti-HSV-1 evaluation of some pyrazoles and fused pyrazolopyrimidines. *Eur J Med. Chem*. 2009;44(8):3285-3292. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.02.012>.
9. Rashad AE, Hegab MI, Abdel-Megeid RE, et al. Synthesis and antiviral evaluation of some new pyrazole and fused pyrazolopyrimidine derivatives. *Bioorg Med Chem*. 2008;16(15):7102-7106. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.06.054>.
10. Rzeski W, Matysiak J, Kandefer-Szerszen M. Anticancer, neuroprotective activities and computational studies of 2-amino-1,3,4-thiadiazole based compound. *Bioorg Med Chem*. 2007;15(9):3201-3207. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.02.041>.
11. Tamta H, Sukirti K, Mukhopadhyay AK. Biochemical characterization of some pyrazolopyrimidine based inhibitors of xanthine. *Biochemistry (Moscow)*. 2006;71 Suppl 1:S49-S54. <https://doi.org/10.1134/S0006297906130086>.
12. Trivedi AR, Dholariya BH, Vakhariya CP, et al. Synthesis and anti-tubercular evaluation of some novel pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine derivatives. *Med Chem Res*. 2012;21(8):1887-1891. <https://doi.org/10.1007/s00044-011-9712-3>.

Информация об авторах

Екатерина Сергеевна Офитерова — аспирант кафедры органической химии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: OfiterovaES@mail.ru.

Лилия Николаевна Алексеева — кандидат фармацевтических наук, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: lilia.ovsyannikova@pharminnotech.com.

Information about the authors

Ekaterina S. Ofiterova — Postgraduate student, Department of Organic Chemistry, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: OfiterovaES@mail.ru.

Lilia N. Alekseeva — Candidate of Pharmaceutical Sciences, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: lilia.ovsyannikova@pharminnotech.com.

Артём Александрович Шкляренко — аспирант кафедры органической химии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: tjema@yandex.ru.

Игорь Павлович Яковлев — доктор химических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: nauka@spsra.ru.

Artem A. Shklyarenko — Postgraduate student, Department of Organic Chemistry, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: tjema@yandex.ru.

Igor P. Yakovlev — Doctor of Chemical Sciences, Professor, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: nauka@spsra.ru.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ СПИРТОВЫХ ИЗВЛЕЧЕНИЙ КОРЫ И ПОЧЕК ДУБА ЧЕРЕШЧАТОГО

Н.А. Рябов, В.А. Куркин, В.М. Рыжов, А.В. Лямин, А.В. Жестков, А.А. Сохина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара

Для цитирования: Рябов Н.А., Куркин В.А., Рыжов В.М., и др. Определение антимикробной активности спиртовых извлечений коры и почек дуба черешчатого // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 1–2. – С. 152–157. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.152-157>

Поступила: 22.01.2020

Одобрена: 24.02.2020

Принята: 16.03.2020

■ Изучена антимикробная активность спиртовых извлечений из надземных органов — коры и почек дуба черешчатого *Quercus robur* L. — представителя семейства Буковые (*Fagaceae*). Определение минимальной ингибирующей концентрации (МИК) проводили с помощью метода двойных серийных разведений в бульоне [6, 7]. В качестве тестовых культур использовали следующие микроорганизмы: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Bacillus cereus*, *Candida albicans*. По результатам микробиологического анализа было установлено, что спиртовые извлечения из коры и почек дуба черешчатого оказывают антимикробное действие в отношении всех указанных штаммов при однократном разведении (кроме антимикробной активности в отношении *Staphylococcus aureus* при 70 % извлечении коры дуба). В частности, относительно высокая антимикробная активность наблюдалась у извлечений из почек дуба на 40, 70 и 96 % этиловом спирте в отношении *Candida albicans* при разведении 2, 4 и 8 раз и *Escherichia coli* при разведении 4, 8 и 16 раз. Наибольшим антимикробным действием в отношении *Pseudomonas aeruginosa* обладают извлечения из коры и почек всех исследуемых концентраций спирта. Значительным выраженным антимикробным действием в отношении *Escherichia coli* обладает 40 % извлечение почек дуба при разведении в 2, 4, 8, 16, 32 и 64 раза. Полученные результаты могут быть использованы как обоснование для внедрения нового вида сырья — почек дуба черешчатого, а также препаратов на его основе — в Государственную фармакопею Российской Федерации в качестве антибактериальных средств.

■ **Ключевые слова:** *Quercus robur* L.; *Fagaceae*; спиртовые извлечения; кора; почки; антимикробная активность.

DETERMINATION OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF ALCOHOL EXTRACTS OF BARK AND BUDS OF *QUERCUS ROBUR* L.

N.A. Ryabov, V.A. Kurkin, V.M. Rizhov, A.V. Lyamin, A.V. Zhestkov, A.A. Sokhina

Samara State Medical University, Samara, Russia

For citation: Ryabov NA, Kurkin VA, Rizhov VM, et al. Determination of antimicrobial activity of alcohol extractions of bark and buds of *Quercus robur* L. *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya*. 2020;(1-2):152-157. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.152-157>

Received: 22.01.2020

Revised: 24.02.2020

Accepted: 16.03.2020

■ Antimicrobial activity of alcoholic extractions from the aboveground organs like bark and buds of *Quercus robur* L. was studied. The determination of the minimum inhibitory concentration (MIC) was performed with the use of double serial dilution in broth. The following microorganisms were used as test cultures: *Bacillus cereus*, *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*. It has been revealed that alcoholic extractions of the bark of *Quercus robur* have the widest spectrum of antibacterial activity in relation to *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* and *Candida albicans*. Results of microbiological analysis show that alcoholic extractions from the bark and buds have an antimicrobial effect on all of these strains with a single dilution (except for antimicrobial activity against *Staphylococcus aureus* with 70% extractions of bark of *Quercus robur*). In particular, relatively high antimicrobial activity was observed in alcoholic extracts of all buds concentrations against *Candida albicans* at a dilution of 2, 4 and 8 times and *Escherichia coli* at a dilution of 4, 8 and 16 times. The greatest antimicrobial effect against *Pseudomonas aeruginosa* has extracts from the bark and buds in all the studied concentrations of alcohol. A significant antimicrobial effect against *Escherichia coli* has 40% of extractions from the buds of *Quercus robur* when diluted by

2, 4, 8, 16, 32 and 64 times. The results can be used as justification for the introduction of a new type of raw material that is buds of *Quercus robur*, as well as drugs based on it in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation as antibacterial phytopharmaceuticals.

■ **Keywords:** *Quercus robur* L.; *Fagaceae*; bark; buds; alcohol extractions; antimicrobial activity.

Введение

В настоящее время в медицине наблюдается возрастающий интерес к препаратам растительного происхождения. Это связано с широким спектром биологически активных соединений (БАС), содержащихся в лекарственных растениях, и безопасностью их применения. По литературным данным известно, что извлечения из коры дуба черешчатого обладают антимикробной и противовоспалительной активностью ввиду высокого содержания фенольных соединений, в частности — дубильных веществ [1–4]. В настоящее время фармакопейным сырьем дуба черешчатого является только кора [1, 2], однако целесообразным является изучение и других надземных органов с целью обнаружения и подтверждения антимикробной активности. В данном аспекте интерес представляют такие надземные органы дуба черешчатого, как почки.

Целью исследования являлось скрининговое изучение антибактериальной активности спиртовых извлечений из надземных органов дуба черешчатого — коры и почек.

Результаты и их обсуждение

Объектами исследования являлись спиртовые извлечения из надземных органов представителя семейства Буковые (*Fagaceae*). Использовались кора и почки дуба череш-

чатого *Quercus robur* L. Кора промышленного образца (АО «Красногорсклексредства» г. Красногорск) и почки (Самарская обл., Похвистневский р-н, с. Первомайск, 2018 г.).

В качестве тестовых культур для определения антимикробной активности образцов настоек нами были использованы следующие микроорганизмы: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Bacillus cereus*, *Candida albicans*.

Для проведения эксперимента были получены настойки из коры и почек дуба черешчатого *Quercus robur* L. по классической технологии.

Определение минимальной ингибирующей концентрации проводили методом двойных серийных разведений в бульоне в соответствии с МУК 4.2.1890-04 [6, 9].

По результатам микробиологического анализа было установлено, что 40 % спиртовое извлечение из коры дуба черешчатого фармакопейного вида оказывает антимикробное действие в отношении всех указанных штаммов при однократном разведении. В частности, *Candida albicans* при разведении в 2 раза. Наибольшее антимикробное действие в отношении *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli* при разведении в 2, 4, 8, и 16 раз (табл. 1).

Для 70 % спиртового извлечения коры дуба черешчатого наблюдалась активность относительно следующих штаммов: для *Staphylococcus*

Таблица 1 / Table 1

Антимикробная активность спиртового извлечения из коры дуба черешчатого (40 %)
Antimicrobial activity of alcohol extraction from the bark of *Quercus robur* (40%)

Штамм микроорганизма	Порядковый номер разведения											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост
<i>Staphylococcus aureus</i>	Роста нет	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост
<i>Escherichia coli</i>	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост
<i>Bacillus cereus</i>	Роста нет	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост
<i>Candida albicans</i>	Роста нет	Роста нет	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост

Таблица 2 / Table 2

Антимикробная активность спиртового извлечения из коры дуба черешчатого (70 %)
Antimicrobial activity of alcohol extraction from the bark of *Quercus robur* (70%)

Штамм микроорганизма	Порядковый номер разведения											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост
<i>Staphylococcus aureus</i>	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост
<i>Escherichia coli</i>	Роста нет	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост
<i>Bacillus cereus</i>	Роста нет	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост
<i>Candida albicans</i>	Роста нет	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост

Таблица 3 / Table 3

Антимикробная активность спиртового извлечения из коры дуба черешчатого (96 %)
Antimicrobial activity of alcohol extraction from the bark of *Quercus robur* (96%)

Штамм микроорганизма	Порядковый номер разведения											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост
<i>Staphylococcus aureus</i>	Роста нет	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост
<i>Escherichia coli</i>	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост
<i>Bacillus cereus</i>	Роста нет	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост
<i>Candida albicans</i>	Роста нет	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост

Таблица 4 / Table 4

Антимикробная активность спиртового извлечения из почек дуба черешчатого (40 %)
Antimicrobial activity of alcohol extraction from the buds of *Quercus robur* (40%)

Штамм микроорганизма	Порядковый номер разведения											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост
<i>Staphylococcus aureus</i>	Роста нет	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост
<i>Escherichia coli</i>	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост
<i>Bacillus cereus</i>	Роста нет	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост
<i>Candida albicans</i>	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост

Таблица 5 / Table 5

Антимикробная активность спиртового извлечения из почек дуба черешчатого (70 %)
Antimicrobial activity of alcohol extraction from the buds of *Quercus robur* (70%)

Штамм микроорганизма	Порядковый номер разведения											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост
<i>Staphylococcus aureus</i>	Роста нет	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост
<i>Escherichia coli</i>	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост
<i>Bacillus cereus</i>	Роста нет	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост
<i>Candida albicans</i>	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост

aureus антимикробной активности при данной концентрации спиртового извлечения не выявлено; *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Bacillus cereus*, *Candida albicans* при однократном разведении. При дальнейшем разведении извлечения сохранялась активность в отношении *Pseudomonas aeruginosa* (до разведения в 16 раз). Начиная с шестого по порядку разведения наблюдался рост всех тестируемых микроорганизмов (табл. 2).

Извлечение на 96 % этиловом спирте из коры дуба черешчатого проявляло антибактериальную активность в отношении всех указанных штаммов. В частности, установлено, что данное спиртовое извлечение активно в отношении всех перечисленных штаммов при однократном разведении. При дальнейшем разведении наблюдалось проявление антимикробной активности в отношении *Escherichia coli* — при разведении в 2, 4 и 8 раз и наибольшее антимикробное действие в отношении *Pseudomonas aeruginosa* — при разведении в 2, 4, 8 и 16 раз (табл. 3).

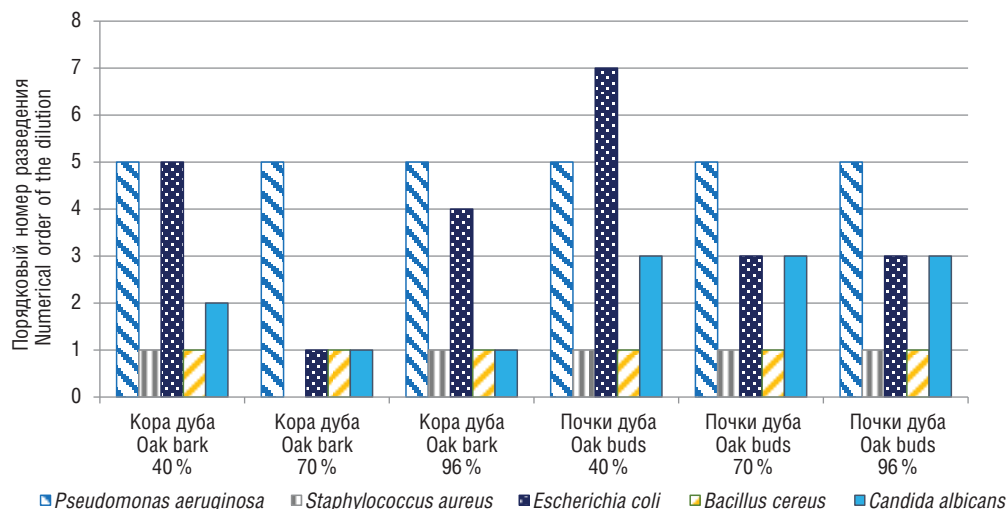
По результатам анализа для извлечения из почек дуба черешчатого на основе 40 % спиртом выявлена антибактериальная активность в отношении всех указанных штаммов. В частности, для *Staphylococcus aureus* и *Bacillus cereus* отмечена антимикробная активность при однократном разбавлении. Для *Candida albicans* — при разбавлении в 2 и 4 раза. Сравнительно высокая антимикробная активность наблюдалась у *Pseudomonas aeruginosa* — при разбавлении в 2, 4, 8 и 16 раз. Наибольшая антимикробная активность отмечена для *Escherichia coli* — при разведении в 2, 4, 8, 16 и 32 раза (табл. 4).

По результатам анализа извлечения почек дуба черешчатого на основе 70 % спирта

выявлена антибактериальная активность в отношении всех указанных штаммов. В частности, для *Staphylococcus aureus* и *Bacillus cereus* отмечена антимикробная активность при однократном разбавлении. Для *Candida albicans* и *Escherichia coli* — при разбавлении в 2 и 4 раза. Сравнительно высокая антимикробная активность наблюдалась в отношении *Pseudomonas aeruginosa* — при разбавлении в 2, 4, 8 и 16 раз (табл. 5).

Аналогичные результаты анализа получены для извлечения из почек дуба черешчатого на 96 % спирте. В частности, для *Staphylococcus aureus* и *Bacillus cereus* отмечена антимикробная активность при однократном разбавлении. Для *Candida albicans* и *Escherichia coli* — при разбавлении в 2 и 4 раза. Сравнительно высокая антимикробная активность наблюдалась у *Pseudomonas aeruginosa* — при разбавлении в 2, 4, 8 и 16 раз.

В сравнительном аспекте спиртовые извлечения коры и почек дуба черешчатого обладают наиболее широким спектром антимикробного действия. Согласно результатам анализа выявлено, что наиболее широким спектром антибактериальной активности обладают спиртовые извлечения почек дуба черешчатого в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* и *Candida albicans*, из которых извлечение на 40 % спирте в большей степени подавляет рост штамма кишечной палочки (*Escherichia coli*). Для спиртовых извлечений коры дуба характерно узконаправленное действие в отношении *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli*. Все спиртовые извлечения всех концентраций проявляют сходную активность и подавляют рост всех представленных штаммов (кроме 70 % извлечения в отношении *Staphylococcus aureus*) (см. рисунок).



Сравнительная диаграмма антибактериальной активности спиртовых извлечений коры и почек дуба черешчатого

Comparative diagram of the antibacterial activity of alcohol extractions from the bark and buds of *Quercus robur*

Заключение

Таким образом, было проведено скрининговое исследование антибактериальной активности спиртовых извлечений коры и почек дуба черешчатого *Quercus robur* L., представителя семейства *Fagaceae*. Выявлено, что наиболее широким спектром антибактериальной активности обладают спиртовые извлечения из коры и почек дуба черешчатого в отношении *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli*. Характерно узконаправленное действие в отношении *Escherichia coli* спиртового 40 % извлечения почек дуба. Не было выявлено антимикробной активности извлечения на 70 % этиловом спирте из коры дуба в отношении *Staphylococcus aureus* (см. рисунок).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. Вып. 2. XIV изд. – М.: Медицина, 2018. – С. 2327–2348. [Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiiskoy Federatsii. Issue 2. XIVth ed. Moscow: Meditsina; 2018. P. 2327–2348. (In Russ.)]
2. Государственная фармакопея Российской Федерации. Вып. 4. XIV изд. – М.: Медицина, 2018. – С. 6494–6500. [Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiiskoy Federatsii. Issue 4. XIVth ed. Moscow: Meditsina; 2018. P. 6494–6500. (In Russ.)]

3. Куркин В.А. Основы фитотерапии: учебное пособие для студентов фармацевтических вузов. – Самара: Офорт, 2009. – 963 с. [Kurkin VA. Osnovy fitoterapii: uchebnoe posobie dlya studentov farmatsevticheskikh vuzov. Samara: Ofort; 2009. 963 p. (In Russ.)]
4. Куркин В.А. Фармакогнозия: учебник для студентов фармацевтических вузов. Изд. 2-е, перераб. и доп. – Самара: Офорт, 2007. – 1239 с. [Kurkin VA. Farmakognoziya: uchebnik dlya studentov farmatsevticheskikh vuzov. 2nd revised and updated. Samara: Ofort; 2007. 1239 p. (In Russ.)]
5. Муравьева Д.А., Самылина И.А., Яковлев Г.П. Фармакогнозия: учебник. – М.: Медицина, 2002. – 656 с. [Murav'eva DA, Samylina IA, Yakovlev GP. Farmakognoziya: uchebnik. Moscow: Meditsina; 2002. 656 p. (In Russ.)]
6. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Методические указания. МУК 4.2.1890-04 // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2004. – Т. 6. – № 4. – С. 306–359. [The definition of the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs. Guidelines. MUK 4.2.1890-04. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2004;6(4):306-359. (In Russ.)]
7. Tomczyk M, Latte KP. Potentilla — A review of its phytochemical and pharmacological profile. *J Ethnopharmacology*. 2009;122(2):184-204. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.12.022>.
8. Tomczyk M, Leszczynska K, Jakoniuk P. Antimicrobial activity of Potentilla species. *Fitoterapia*. 2008;79(7-8): 592-594. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2008.06.006>.

Информация об авторах

Николай Анатольевич Рябов — аспирант кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: ryabov.nikolay.2014@mail.ru.

Information about the authors

Nikolay A. Ryabov — Postgraduate student, Department of Pharmacognosy with Botany and Bases of Phytotherapy, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: ryabov.nikolay.2014@mail.ru.

Владимир Александрович Куркин — доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: kurkinvladimir@yandex.ru.

Виталий Михайлович Рыжов — кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: lavr_rvm@mail.ru.

Артем Викторович Лямин — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: avlyamin@rambler.ru.

Александр Викторович Жестков — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: avzhestkov2015@yandex.ru.

Анна Аркадьевна Сохина — кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. Email: annasohina381@gmail.com.

Vladimir A. Kurkin — Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmacognosy with Botany and Bases of Phytotherapy, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: kurkinvladimir@yandex.ru.

Vitaliy M. Ryzhov — Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy with Botany and Bases of Phytotherapy, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: lavr_rvm@mail.ru.

Artem V. Lyamin — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: avlyamin@rambler.ru.

Alexander V. Zhestkov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: avzhestkov2015@yandex.ru.

Anna A. Sokhina — Candidate of Pharmaceutical Sciences, Senior lecturer of the Department of Pharmaceutical Technology, Samara State Medical University, Samara, Russia. Email: annasohina381@gmail.com.

РАЗРАБОТКА ПОДХОДОВ К СТАНДАРТИЗАЦИИ ЛИСТЬЕВ СИРЕНИ ОБЫКНОВЕННОЙ

А.Д. Серебрякова, В.А. Куркин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара

Для цитирования: Серебрякова А.Д., Куркин В.А. Разработка подходов к стандартизации листьев сирени обыкновенной // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 1–2. – С. 158–163. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.158-163>

Поступила: 19.12.2019

Одобрена: 27.01.2020

Принята: 16.03.2020

▪ Работа посвящена вопросам фитохимического изучения листьев сирени обыкновенной (*Syringa vulgaris* L.) в качестве перспективного вида сырья, содержащего флавоноиды. В результате исследования были определены оптимальные условия экстракции флавоноидов в листьях сирени обыкновенной: экстрагент — 70 % этиловый спирт; соотношение «сырье – экстрагент» — 1 : 50; время экстракции — 45 мин; степень измельчения — 1 мм. Разработана методика количественного определения суммы флавоноидов в листьях сирени обыкновенной методом дифференциальной спектрофотометрии с использованием государственного стандартного образца рутина при длине волны 412 нм. Содержание суммы флавоноидов для листьев сирени обыкновенной варьирует от 2,76 до 3,89 % (в пересчете на рутин). Ошибка единичного определения с доверительной вероятностью 95 % составляет $\pm 6,12$ %.

▪ **Ключевые слова:** сирень обыкновенная (*Syringa vulgaris* L.); листья; флавоноиды; рутин; стандартизация; спектрофотометрия.

THE DEVELOPMENT OF APPROACHES TO THE STANDARDIZATION OF THE *SYRINGA VULGARIS* LEAVES

A.D. Serebryakova, V.A. Kurkin

Samara State Medical University, Samara, Russia

For citation: Serebryakova AD, Kurkin VA. The development of approaches to the standardization of the *Syringa vulgaris* leaves. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya*. 2020;(1-2):158-163. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.158-163>

Received: 19.12.2019

Revised: 27.01.2020

Accepted: 16.03.2020

▪ The article studies the problems of phytochemical research of *Syringa vulgaris* L. leaves, which are a perspective raw material containing flavonoids. As a result of the study, the optimal conditions for the extraction of flavonoids in the leaves of *Syringa vulgaris* were determined: 70% ethanol was used as an extragent; the ratio “raw material – extragent” was 1 : 50; extraction time was 45 min; the degree of fineness was 1 mm. The method of quantitative determination of the total flavonoids in the leaves of *Syringa vulgaris* by means of differential spectrophotometry with the use of state standard sample of rutin at a wave length of 412 nm was developed. The content of the total flavonoids for *Syringa vulgaris* leaves varies from 2,76% to 3,89% (calculated with reference to rutin). The error of a single determination with a 95% confidence probability is 6,12%.

▪ **Keywords:** *Syringa vulgaris* L.; leaves; flavonoids; rutin; standardization; spectrophotometry.

Введение

Сирень обыкновенная (*Syringa vulgaris* L.) является одним из лекарственных видов растений, не включенных в Государственную фармакопею Российской Федерации XIV издания: в качестве лекарственного растительного сырья (ЛРС) зарегистрирована кора (ВФС 42-2106-92). Препараты на основе коры сирени обладают широким спектром

фармакологической активности: иммуномодулирующим, адаптогенным, анксиолитическим и антидепрессивным действием. Кора сирени обыкновенной является источником получения ГСО сирингина (ВФС 42-2088-92 «Сирингин-стандартный образец»), который находит применение в стандартизации сырья и препаратов элеутерококка колючего (*Eleutherococcus senticosus* Rupr. et Maxim) — элеутерозид В [3–5]. Также в коре сирени обыкновенной

новенной были обнаружены и выделены другие фенилпропаноиды (кониферин, актеозид, форзитиазид), фенольные соединения (тирозол, гидрокситирозол, салидрозид) и иридоид (олеуропеин) [3, 5]. Разработаны методики качественного и количественного анализа сырья «Сирени обыкновенной кора» и препаратов «Сирени настойка» и «Сирени сироп» с использованием ГСО сирингина методами тонкослойной хроматографии, прямой спектрофотометрии и высокоэффективной жидкостной хроматографии [3–7]. На наш взгляд, не менее интересными с точки зрения источника биологически активных соединений (БАС) являются и другие части растения, в том числе листья сирени обыкновенной, в которых среди потенциальных биологически активных соединений являются флавоноиды [8]. Известен опыт народного применения листьев сирени в качестве средства, обладающего противовоспалительными и антибактериальными свойствами, однако в настоящее время степень изученности химического состава данного вида сырья является недостаточной.

С целью введения листьев сирени обыкновенной в Государственную фармакопею Российской Федерации необходимо проведение комплекса фармакогностических исследований, включая разработку нормативной документации, подтверждающей качество ЛРС [2].

Цель настоящего исследования — разработка методики количественного определения суммы флавоноидов в листьях сирени обыкновенной.

В **задачи** исследования входило:

- разработка методики количественного анализа суммы флавоноидов в листьях сирени обыкновенной;
- определение содержания суммы флавоноидов для изучаемого вида сырья;
- определение нижнего предела содержания действующих веществ для листьев сирени обыкновенной.

Результаты и их обсуждение

Сирень обыкновенная — *Syringa vulgaris* L. — быстро растущее, широко распространенное растение на территории Российской Федерации [5].

Особый интерес, наряду с фармакопейным сырьем — корой, представляют листья данного растения, содержащие флавоноиды. Так, ранее из листьев были выделены производные кверцетина и кемпферола — рутин, изокверцетрин, кверцетрин и афзелин [8].

Объектом исследования служили листья сирени обыкновенной, заготовленные в мае

и октябре 2015–2018 гг. в ботаническом саду Самарского университета, в г. Уральск, г. Тольятти и в Пензенской области.

В ходе разработки методики количественного определения суммы флавоноидов в листьях сирени обыкновенной изучены ультрафиолетовые (УФ) спектры растворов водно-спиртовых извлечений из данного сырья (рис. 1 и 2). Определено, что в УФ-спектре водно-спиртового извлечения сирени обыкновенной наблюдается bathochromный сдвиг длинноволновой полосы флавоноидов (рис. 1), как и в случае рутина (рис. 2). Изучение УФ-спектров Государственного стандартного образца (ГСО) рутина показало, что раствор данного стандарта в присутствии алюминия хлорида имеет максимум поглощения при длине волны 412 нм (рис. 2). В УФ-спектре водно-спиртового извлечения из листьев сирени обыкновенной в дифференциальном варианте максимум поглощения обнаруживается также при длине волны 412 нм максимум поглощения (рис. 3), который соответствует максимуму поглощения раствора рутина.

Таким образом, рутин может быть использован в методике анализа в качестве ГСО.

С целью разработки методики количественного определения суммы флавоноидов нами определены оптимальные условия экстракции флавоноидов в листьях сирени обыкновенной: экстрагент 70 % этиловый спирт; соотношение «сырье – экстрагент» — 1 : 50;

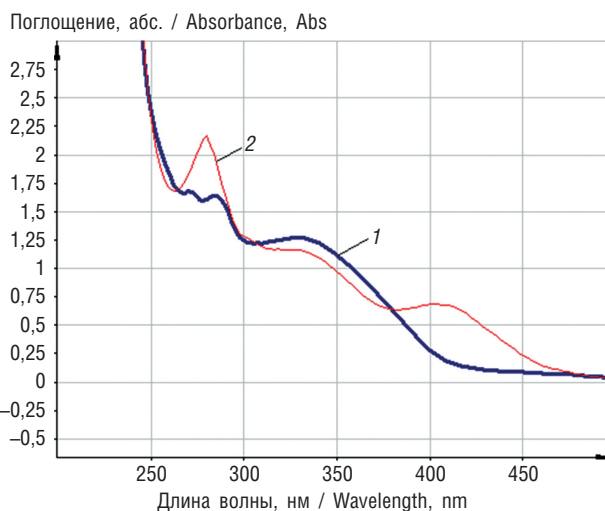


Рис. 1. Электронные спектры растворов водно-спиртового извлечения из листьев сирени обыкновенной: 1 — раствор извлечения; 2 — раствор извлечения с добавлением алюминия хлорида

Fig. 1. Electronic spectra of solutions of water-alcohol extraction from *Syringa vulgaris* leaves: 1 — solution of extraction; 2 — solution of extraction with aluminium chloride

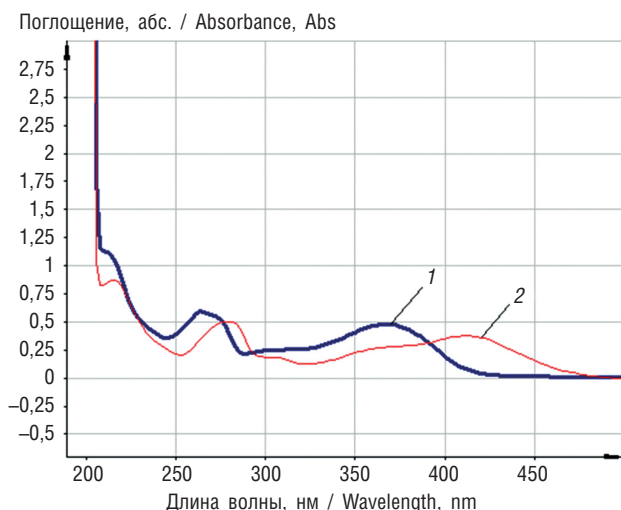


Рис. 2. Электронные спектры спиртовых растворов рутина: 1 — исходный раствор; 2 — раствор с добавлением алюминия хлорида

Fig. 2. Electronic spectra of alcohol solutions of rutin: 1 — original solution; 2 — solution with aluminium chloride

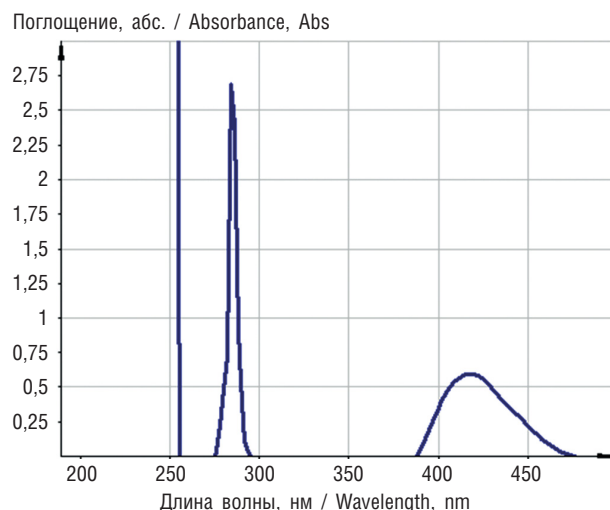


Рис. 3. Электронный спектр раствора водно-спиртового извлечения из листьев сирени обыкновенной (дифференциальный вариант)

Fig. 3. The electronic spectrum of the solution of the water-alcohol extraction from the leaves of *Syringa vulgaris* (differential version)

Таблица 1 / Table 1

Зависимость полноты извлечения суммы флавоноидов из листьев сирени обыкновенной

Dependence of the recovery rate of total flavonoids from the leaves of *Syringa vulgaris*

Экстрагент	Соотношение сырье : экстрагент	Время экстракции, мин	Степень измельчения, мм	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин и абсолютно сухое сырье, %
40 % этиловый спирт	1:30	60 мин	2	2,65 ± 0,16
60 % этиловый спирт	1:30	60 мин	2	3,10 ± 0,19
70 % этиловый спирт	1:30	60 мин	2	3,36 ± 0,21
80 % этиловый спирт	1:30	60 мин	2	3,27 ± 0,20
90 % этиловый спирт	1:30	60 мин	2	3,01 ± 0,18
70 % этиловый спирт	1:30	30 мин	2	2,64 ± 0,16
70 % этиловый спирт	1:30	45 мин	2	3,63 ± 0,22
70 % этиловый спирт	1:30	90 мин	2	3,11 ± 0,19
70 % этиловый спирт	1:30	120 мин	2	3,04 ± 0,19
70 % этиловый спирт	1:30	45 мин	2	3,26 ± 0,20
70 % этиловый спирт	1:20	45 мин	2	2,78 ± 0,17
70 % этиловый спирт	1:50	45 мин	2	3,38 ± 0,21
70 % этиловый спирт	1:50	45 мин	1	3,31 ± 0,20
70 % этиловый спирт	1:50	45 мин	2	2,79 ± 0,17
70 % этиловый спирт	1:50	45 мин	3	2,41 ± 0,15

время экстракции — извлечение на кипящей водяной бане в течение 45 мин; степень измельчения — 1 мм (табл. 1).

Методика количественного определения суммы флавоноидов в листьях сирени обыкновенной. Аналитическую пробу сырья измельчают до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 1 мм. Около 1 г измельченного сырья (точная навеска) помещают в колбу со шлифом вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл 70 % этилового спирта. Колбу закрывают пробкой и взвешивают на тарированных весах с точностью до $\pm 0,01$. Колбу присоединяют к обратному холодильнику и нагревают на кипящей водяной бане (умеренное кипение) в течение 45 мин. Затем колбу охлаждают в течение 30 мин, закрывают той же пробкой, снова взвешивают и восполняют недостающий экстрагент до первоначальной массы. Извлечение фильтруют через бумажный фильтр (красная полоса). Испытуемый раствор готовят следующим образом: 1 мл полученного извлечения помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 1 мл 3 % спиртового раствора алюминия хлорида и доводят объем раствора до метки 96 % этиловым спиртом (испытываемый раствор А). Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре при длине волны 412 нм через 40 мин после приготовления. В качестве раствора сравнения используют раствор, полученный следующим образом: 1 мл извлечения (1 : 50) помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объем раствора 96 % этиловым спиртом до метки.

Примечание: Приготовление раствора рутина-стандартного образца. Около 0,020 г (точная навеска) рутина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 30 мл 70 % этилового спирта при нагревании на водяной бане. После охлаждения содержимого колбы до комнатной температуры доводят объем раствора 70 % этиловым спиртом до метки (раствор А рутина). 1 мл раствора А рутина помещают в мерную колбу на 25 мл, прибавляют 1 мл 3 % спиртового раствора алюминия хлорида и доводят объем раствора до метки 96 % этиловым спиртом (испытываемый раствор Б рутина). Измеряют

оптическую плотность раствора Б на спектрофотометре при длине волны 412 нм. В качестве раствора сравнения используют раствор, который готовят следующим образом: 1 мл раствора А рутина помещают в мерную колбу на 25 мл и доводят объем раствора до метки 96 % этиловым спиртом (раствор сравнения Б рутина).

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин и абсолютно сухое сырье в процентах (x) вычисляют по формуле:

$$x = \frac{D \cdot m_o \cdot 50 \cdot 25 \cdot 1 \cdot 100 \cdot 100}{D_o \cdot m \cdot 50 \cdot 25 \cdot (100 - W)},$$

где D — оптическая плотность испытуемого раствора; D_o — оптическая плотность раствора ГСО рутина; m — масса сырья, г; m_o — масса ГСО рутина, г; W — потеря в массе при высушивании, %.

В случае отсутствия стандартного образца рутина целесообразно использовать теоретическое значение удельного показателя поглощения — 240.

$$x = \frac{D \cdot 50 \cdot 25 \cdot 100}{m \cdot 240 \cdot (100 - W)},$$

где D — оптическая плотность испытуемого раствора; m — масса сырья, г; m_o — масса ГСО рутина, г; 240 — удельный показатель поглощения ($E_{1\text{ см}}^{1\%}$) ГСО рутина при 412 нм; W — потеря в массе при высушивании, %.

Метрологические характеристики методики количественного определения содержания суммы флавоноидов в листьях сирени обыкновенной представлены в табл. 2. Результаты статистической обработки проведенных опытов свидетельствуют, что ошибка единичного определения суммы флавоноидов в листьях сирени обыкновенной с доверительной вероятностью 95 % составляет $\pm 6,12$ %.

Валидационная оценка разработанной методики проводилась по показателям: специфичность, линейность, правильность и воспроизводимость. Специфичность методики определялась по соответствию максимумов поглощения комплекса флавоноидов листьев сирени обыкновенной и рутина с алюминием хлоридом. Линейность методики определяли для серии растворов рутина (с концентрациями

Таблица 2 / Table 2

Метрологические характеристики методики количественного определения суммы флавоноидов в листьях сирени обыкновенной

Metrological characteristics of the method of quantitative determination of total flavonoids in the leaves of *Syringa vulgaris*

f	$\bar{X}, \%$	S	$P, \%$	$t(P, f)$	$\pm X$	$E, \%$
15	3,05	0,3367	95	2,13	$\pm 0,19$	$\pm 6,12$

Таблица 3 / Table 3

Содержание суммы флавоноидов в образцах листьев сирени обыкновенной
The content of total flavonoids in samples of *Syringa vulgaris* leaves

№ образца	Характеристика образца сырья	Содержание суммы флавоноидов в абсолютно сухом сырье (%) в пересчете на рутин
1	Ботанический сад Самарского университета, г. Самара (май 2015 г.)	3,79 ± 0,23
2	г. Уральск (октябрь 2016 г.)	2,94 ± 0,18
3	Ботанический сад Самарского университета, г. Самара (май 2016 г.)	3,89 ± 0,24
4	г. Тольятти (май 2018 г.)	2,76 ± 0,17
5	Пензенская обл., Никольский р-н (май 2019 г.)	3,12 ± 0,19

в диапазоне от 0,00880 до 0,03520 мг/мл). Коэффициент корреляции составил 0,98953.

Правильность методики определяли методом добавок раствора рутина с известной концентрацией (25, 50 и 75 %) к испытуемому раствору. При этом средний процент восстановления составил 98 %.

С использованием разработанной методики нами проанализирован ряд образцов листьев сирени обыкновенной (табл. 3) и при этом определено, что содержание суммы флавоноидов варьирует от 2,76 до 3,89 %, что позволяет рекомендовать в качестве нижнего предела для сырья данного растения содержание суммы флавоноидов не менее 2,5 %.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о целесообразности стандартизации листьев сирени обыкновенной путем определения суммы флавоноидов методом спектрофотометрии при аналитической длине волны 412 нм в пересчете на рутин.

Выводы

1. Разработана методика количественного определения суммы флавоноидов в листьях сирени обыкновенной методом дифференциальной спектрофотометрии с использованием ГСО рутина при аналитической длине волны 412 нм.
2. Содержание суммы флавоноидов для листьев сирени обыкновенной варьирует от 2,76 до 3,89 %. Ошибка единичного определения с доверительной вероятностью 95 % составляет ±6,12 %.
3. Результаты проведенных исследований позволяют рекомендовать для листьев сирени обыкновенной нижний предел содержания суммы флавоноидов не менее 2,5 %.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Белов Н.П., Гайдукова О.С., Панов И.А., и др. Лабораторный спектрофотометр для ультрафиолетовой области спектра // Известия высших учебных заведений. Приборостроение. – 2011. – Т. 54. – № 5. – С. 81–87. [Belov NP, Gaidukova OS, Panov IA, et al. Laboratory spectrophotometer for ultraviolet spectral region. *Proceedings of higher educational institutions. Instrument making*. 2011;54(5):81-87. (In Russ.)]
2. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. – М.: Медицина, 2018. [Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiiskoy Federatsii. XIV ed. Moscow: Meditsina; 2018. (In Russ.)]
3. Климова И.Ю. Аналитические и технические исследования по разработке новых препаратов на основе коры сирени обыкновенной. – Самара, 2005. – 159 с. [Klimova IYu. Analiticheskiye i tekhnicheskiye issledovaniya po razrabotke novykh preparatov na osnove kory sireni obyknovennoy. Samara; 2005. 159 p. (In Russ.)]
4. Куркин В.А., Маевская О.В., Браславский В.Б., и др. К вопросу о стандартизации лекарственного сырья, содержащего флавоноиды и фенилпропаноиды // Применение хроматографии в пищевой, микробиологической и медицинской промышленности: материалы Всесоюзной конференции, Геленджик, 8–12 окт. 1990 г. – М.: Б. и., 1990. – С. 85–86. [Kurkin VA, Mayevskaya OV, Braslavsky VB, et al. K voprosu o standartizatsii lekarstvennogo syr'ya, soderzhashchego flavonoidy i fenilpropanoidy. (Conference proceedings) *Primeneniye khromatografii v pishchevoy, mikrobiologicheskoy i meditsinskoy promyshlennosti: materialy Vsesoyuznoy konferentsii*, Gelendzhik, 1990 October 8-12. Moscow: B. i.; 1990. P. 85-86. (In Russ.)]
5. Куркин В.А. Фармакогнозия: учебник для студентов фармац. вузов. Изд. 4-е, перераб. и доп. – Самара: Офорт, 2019. – 1278 с. [Kurkin VA. Pharmacognosy: A textbook for students pharmaceutical universities. 4th revised and updated. Samara: Ofort; 2019. 1278 p. (In Russ.)]
6. Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Гриненко Н.А. Иридоиды коры *Syringa vulgaris* // Химия природных соединений. – 1990. – № 5. – С. 695–697. [Kurkin VA,

- Zapsochnaya GG, Grinenko NA. Iridoids of the bark of *Syringa vulgaris*. *Chemistry of Natural compounds*. 1990;(5):695-697. (In Russ.)]
7. Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Гриненко Н.А., и др. Фенольные соединения коры *Syringa vulgaris* // Химия природных соединений. – 1989. – № 4. – С. 581–582. [Kurkin VA, Zapsochnaya GG, Grinenko NA, et al. Phenolic compounds of the bark of *Syringa vulgaris*. *Chemistry of Natural compounds*. 1989;(4):581-582. (In Russ.)]
 8. Запесочная Г.Г., Куркин В.А., Кривенчук П.Е. Флавоноиды и маннит из листьев *Syringa vulgaris* // Химия природных соединений. – 1980. – № 3. – С. 418–419. [Zapsochnaya GG, Kurkin VA, Krivenchuk PE. Flavonoids and mannitol from the leaves of *Syringa vulgaris*. *Chemistry of Natural compounds*. 1980;(3):418-419. (In Russ.)]

■ Информация об авторах

Анастасия Дмитриевна Серебрякова — аспирант кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: lazymoon93@mail.ru.

Владимир Александрович Куркин — доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: kurkinvladimir@yandex.ru.

■ Information about the authors

Anastasiya D. Serebryakova — Postgraduate student, Department of Pharmacognosy with Botany and Bases of Phytotherapy, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: lazymoon93@mail.ru.

Vladimir A. Kurkin — Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmacognosy with Botany and Bases of Phytotherapy, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: kurkinvladimir@yandex.ru.

МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ СТРОЕНИЯ ПЛОДОВ БОЯРЫШНИКА ПОЛУМЯГКОГО (*CRATAEGUS SUBMOLLIS* SARG.)

И.Х. Шайхутдинов¹, В.А. Куркин¹, О.Е. Правдивцева¹, В.М. Рыжов¹, Л.В. Тарасенко¹, В.В. Стеняева¹, Т.М. Жавкина², С.А. Розно²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара;

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева» (Самарский университет), Самара

Для цитирования: Шайхутдинов И.Х., Куркин В.А., Правдивцева О.Е., и др. Морфолого-анатомическое исследование особенностей строения плодов боярышника полумягкого (*Crataegus submollis* Sarg.) // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 1–2. – С. 164–170. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.164-170>

Поступила: 24.01.2020

Одобрена: 28.02.2020

Принята: 16.03.2020

■ **Актуальность.** Плоды растения рода Боярышник (*Crataegus* L., сем. Розоцветные — *Rosaceae*) успешно применяются в медицинской практике Российской Федерации в качестве источника кардиотонических средств. Одним из перспективных видов для заготовки сырья является боярышник полумягкий (*Crataegus submollis* Sarg.), который культивируется повсеместно как пищевое и декоративное растение. Приведенные ранее исследования показали, что препараты плодов боярышника полумягкого обладают диуретической активностью и антидепрессантным действием. Поэтому, на наш взгляд, боярышник полумягкий представляет интерес как новый источник лекарственного растительного сырья, плоды которого могут быть использованы как в высушенном, так и в свежем виде. **Цель** — изучение морфолого-анатомических особенностей свежих плодов боярышника полумягкого. **Материалы и методы.** Материалом исследования являлись свежие и замороженные плоды боярышника полумягкого, собранные в сентябре – октябре 2018 г. в ботаническом саду Самарского университета (г. Самара). Исследования проводили методом световой микроскопии в проходящем и отраженном свете на светлом поле. **Результаты.** Проведенный анализ позволил выявить особенности строения плодов боярышника полумягкого: строение клеток эпидермиса, отсутствие в эпидермисе устьичных аппаратов, наличие чечевичек на поверхности плода, особенности опушения, особенности строения семени. **Заключение.** Полученные данные позволят в дальнейшем разработать раздел «Микроскопические признаки» фармакопейной статьи «Боярышника полумягкого плоды свежие».

■ **Ключевые слова:** боярышник полумягкий (*Crataegus submollis* Sarg.); морфолого-анатомическое исследование; плоды; эпидермис.

FRUITS OF *CRATAEGUS SUBMOLLIS* SARG.: MORPHOLOGICAL AND ANATOMICAL STUDY

I.Kh. Shaikhutdinov¹, V.A. Kurkin¹, O.E. Pravdivtseva¹, V.M. Ryzhov, L.V. Tarasenko¹, V.V. Stenyaeva¹, T.M. Zhavkina², S.A. Rozno²

¹ Samara State Medical University, Samara, Russia;

² Samara National Research University, Samara, Russia

For citation: Shaikhutdinov IKh, Kurkin VA, Pravdivtseva OE, et al. Fruits of *Crataegus submollis* Sarg.: Morphological and anatomical study. *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya*. 2020;(1-2):164-170. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.164-170>

Received: 24.01.2020

Revised: 28.02.2020

Accepted: 16.03.2020

■ **Actuality.** Fruit of *Crataegus* L. are successfully used in medicine in the Russian Federation as a source of cardio-tonic substances. One of the sources of raw material is *Crataegus submollis* Sarg., which is cultivated as an edible and ornamental plant everywhere. Previous studies revealed that preparations from fruit of *Crataegus submollis* Sarg. show diuretic activity and antidepressant action. Therefore, we consider *Crataegus submollis* Sarg. to be of interest as a new source of medicinal plant raw material, its fruit can be used both fresh and dried. **Purpose.** The aim of the article is to study the morphological and anatomical features of fresh fruit of *Crataegus submollis* Sarg. **Materials and methods.** The material of the study was the fresh and frozen fruit of *Crataegus submollis* Sarg. collected in

September – October 2018 in the Botanical garden of Samara University (Samara). The research was carried out by the method of light microscopy in transmitted and reflected light in the light background. **Results.** Performed analysis allowed to reveal structural characteristics of fruit of *Crataegus submollis* Sarg. which included cellular structure of the epidermis, lack of stomatal apparatus in epidermis, presence of cortical pores, trichome characteristics, and seed constitution. **Conclusion.** Our findings allow to develop the section “Microscopic Signs” of the pharmacopoeial monograph “Fresh Fruit of *Crataegus submollis* Sarg.”.

■ **Keywords:** *Crataegus sumollis* Sarg.; morphological and anatomical study; epidermis fruit.

Введение

Препараты на основе плодов растения рода Боярышник (*Crataegus* L., сем. Розоцветные — *Rosaceae*) широко применяются в медицинской практике Российской Федерации, обладающих кардиотоническим действием. В настоящее время в Российской Федерации используется сырье, заготавливаемое от 12 видов растений рода Боярышника, из которых лишь некоторые широко произрастают на территории нашей страны в диком виде [3]. Боярышник полумягкий (мягковатый) — *Crataegus submollis* Sarg. является североамериканским видом и широко культивируется в России в качестве пищевого и декоративного растения. Этот вид отличается быстрым ростом, морозоустойчивостью и высокими стабильными урожаями [2]. Проведенные ранее исследования показали, что плоды боярышника полумягкого превышают по содержанию действующих веществ плоды боярышника кроваво-красного (*Crataegus sanguinea* Pall.) [6]. На наш взгляд, боярышник полумягкий представляет интерес в качестве нового источника лекарственного растительного сырья. Работа по изучению нового вида лекарственного растительного сырья начинается с изучения его морфолого-

анатомических особенностей. Плоды боярышника полумягкого возможно использовать для получения лекарственных препаратов как в свежем, так и высушенном виде.

Цель работы — изучение морфолого-анатомических особенностей свежих плодов боярышника полумягкого.

Материалы и методы

Материалом исследования являлись свежие и замороженные плоды боярышника полумягкого, собранные в августе – октябре 2018 г. в ботаническом саду Самарского университета (г. Самара) в период полного созревания. Видовую специфичность объекта подтверждали с помощью определителей [3].

Анатомо-гистологическое исследование объектов проводили в проходящем и отраженном свете с помощью микроскопа марки Motic (Корея) и бинокля марки Motic (Корея) с использованием следующих реактивов: раствора сернистого анилина, реактива судан III.

Приготовление и окраска микропрепаратов осуществлялась в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Российской Федерации XIV издания (ОФС.1.5.3.0003.15) [2].

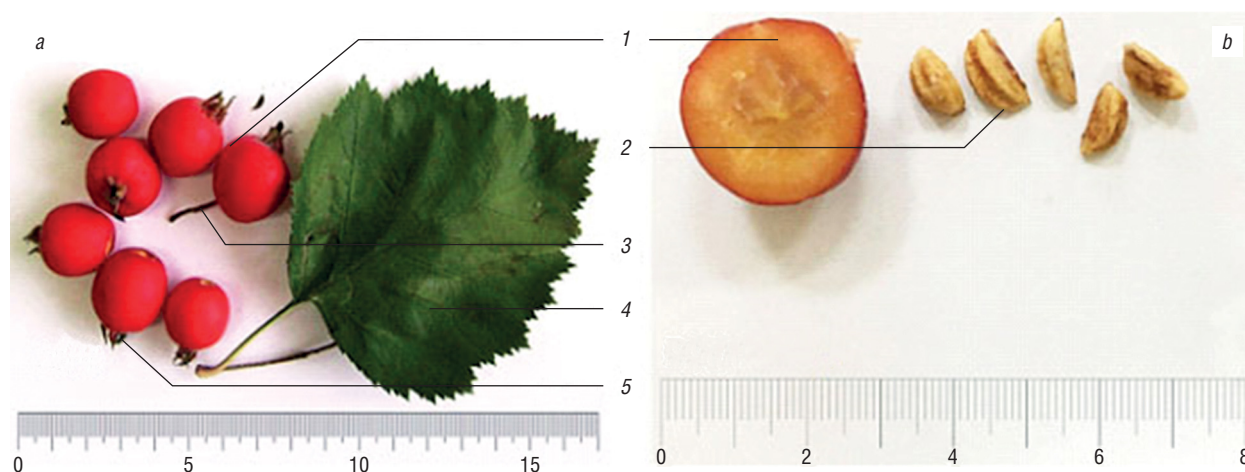


Рис. 1. Боярышник полумягкий *Crataegus submollis* Sarg.: *a* — плоды и лист; *b* — поперечный срез плода и перинарии. Обозначения: 1 — плод; 2 — перинарии; 3 — плодоножка; 4 — лист; 5 — концевая оторочка

Fig. 1. *Crataegus submollis* Sarg.: *a* — fruit and a leaf; *b* — cross section of the fruit and perinarium. Designations: 1 — fruit; 2 — perinarium; 3 — pedicel; 4 — leaf; 5 — terminal limb

Результаты и их обсуждение

Плоды боярышника полумягкого на территории России созревают, как правило, в третьей декаде августа — начале сентября, имеют кисловатый вкус, сравнительно крупные 10–15 мм в диаметре. Плоды овальные или почти шаровидной формы до 20 мм в длину, ярко-красной окраски с малиновым оттенком, с рассеянными бледными точками (рис. 1, *a*), мякоть плодов желтая, сочная [4]. Плоды синкарпные, сочные, по типу строения «яблочко». Яблочко содержит от 3 до 5 твердых косточек, бороздчатых со спинной стороны и гладких с боков. Каждая косточка содержит одно семя (рис. 1, *b*). Оболочка семени срастается с внутренними слоями оболочки плода — эндокарпием. Такая структура называется угловатым перинарием [1].

Экзокарпий, или эпидермис, оболочки плодов сложен из плотно сомкнутых 5–6-угольных по периметру тонкостенных клеток, местами имеет окончатую структуру, состоящую

из двух клеток. Изредка по всей поверхности эпидермы встречаются чечевички размером 100–200 мкм, сложенные суберинизированными клетками. Верхние слои тканей мезокарпия, залегающие под однослойным эпидермисом, малинового цвета, содержат антоцианы, которые быстро исчезают при пробоподготовке микропрепарата (рис. 2).

Плодоножка и верхушка яблочка на кольцевой оторочке опушены многочисленными спутанными одноклеточными волосками. Каждый волосок имеет расширенное основание и светлое содержимое (рис. 3).

Мякоть плодовой оболочки — мезокарпий — состоит из круглых клеток, с оранжевыми или желто-оранжевыми включениями микрокристаллических каротиноидов (хромопластов). Изредка в мякоти плодов встречаются призматические по форме друзы — кристаллы оксалата кальция. Внутренняя часть плодовой оболочки, эндокарпий, сложен склереидами, овальными по форме каменистыми клетками, с равномерно утолщенными

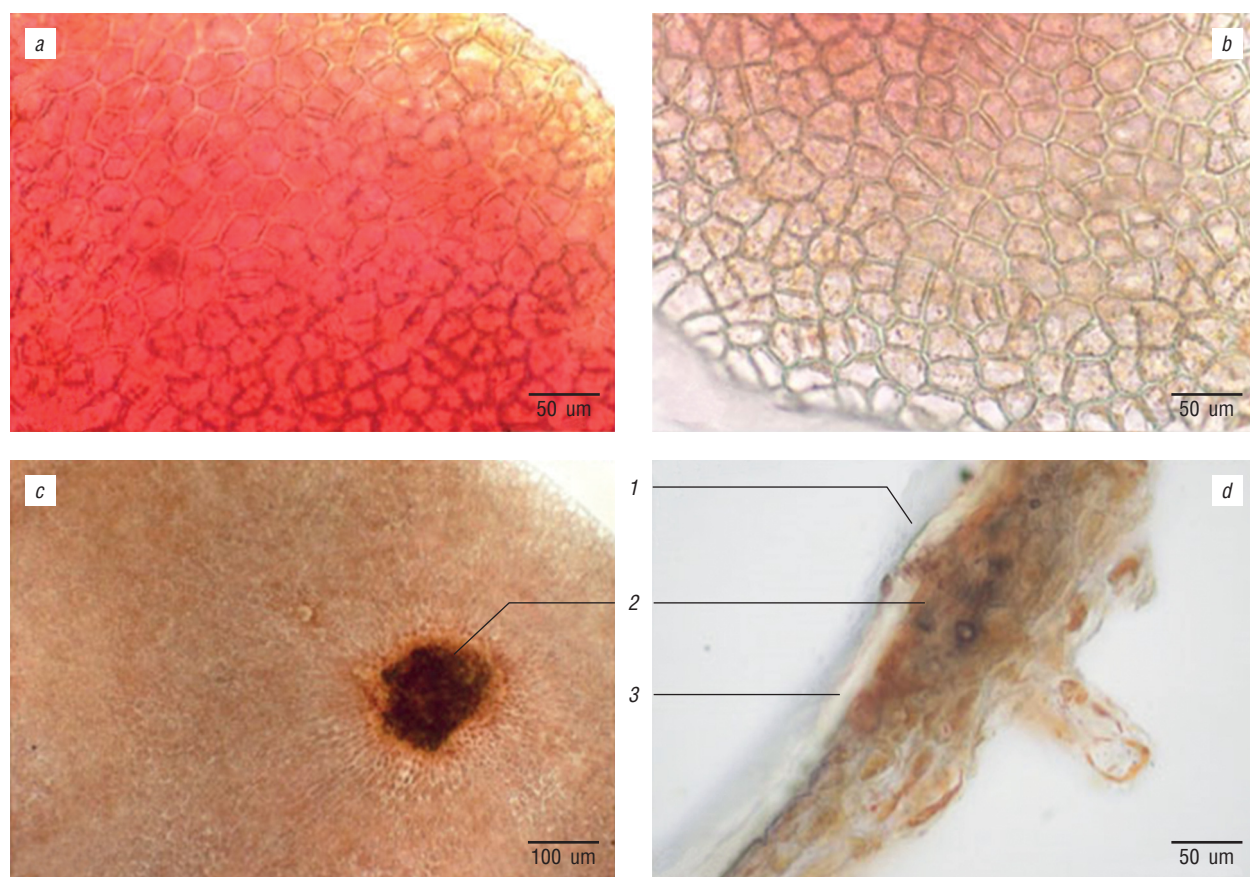


Рис. 2. Эпидермис плода боярышника полумягкого: *a*, *b* — поверхностный срез (×400); *c* — эпидермис с чечевичкой, поверхностный срез (×100); *d* — поперечный срез (×400). Обозначения: 1 — кутикула; 2 — чечевичка; 3 — эпидермис

Fig. 2. Epidermis of the fruit of *Crataegus submollis* Sarg.: *a*, *b* — section of the surface (×400); *c* — epidermis with cortical pore, section of the surface (×100); *d* — cross section (×400). Designations: 1 — cuticle; 2 — cortical pore; 3 — epidermis

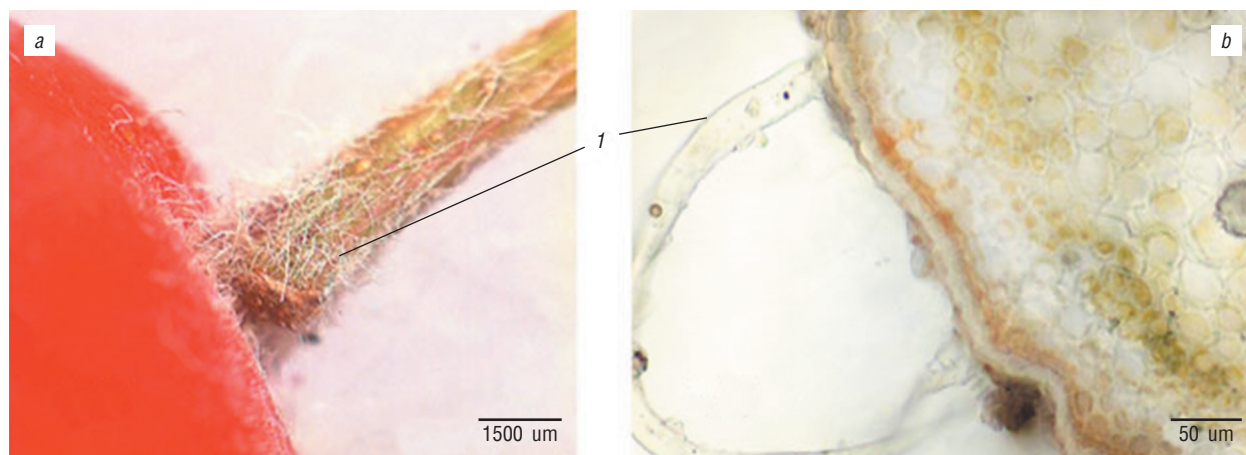


Рис. 3. Трихомы боярышника полумягкого: *a* — плодоножка; *b* — плодоножка, поперечный срез. Обозначения: 1 — простой волосок

Fig. 3. Trichomes of *Crataegus submollis* Sarg.: *a* — pedicel; *b* — pedicel, cross section. Designations: 1 — plain etrichome

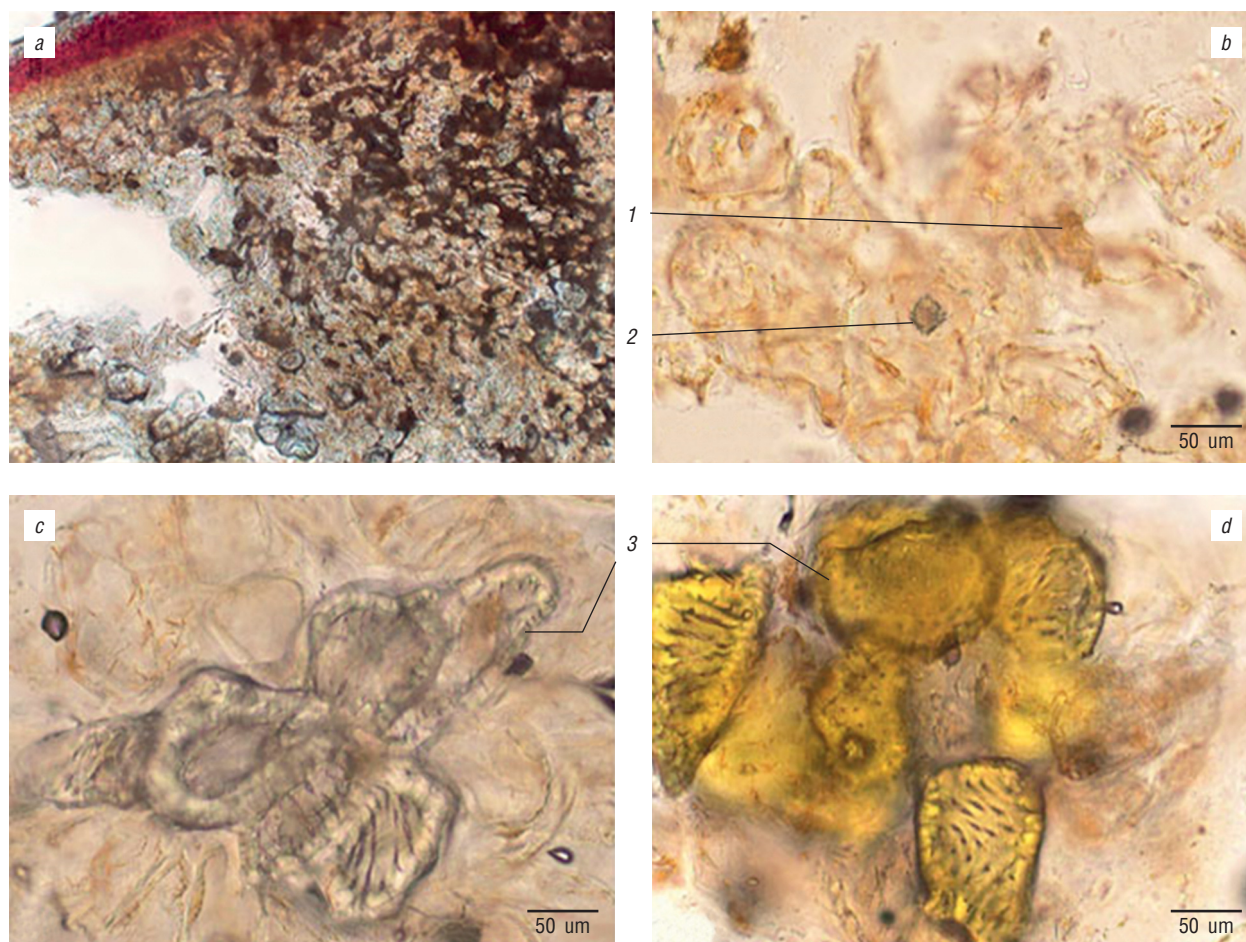


Рис. 4. Мякоть боярышника полумягкого: *a* — поперечный срез (×100); *b* — клетки мякоти, поперечный срез (×400); *c* — каменистые клетки, поперечный срез (×400); *d* — каменистые клетки, окрашенные раствором сернистого анилина, поперечный срез (×400). Обозначения: 1 — включения каротиноидов; 2 — друзы оксалата кальция; 3 — каменистые клетки

Fig. 4. Pulp *Crataegus submollis* Sarg.: *a* — cross section (×100); *b* — pulp cells, cross section (×400); *c* — grit cells, cross section (×400); *d* — grit cells dyed with aniline sulphate solution, cross section (×400). Designations: 1 — carotenoid inclusions; 2 — druse calcium oxalate; 3 — grit cells

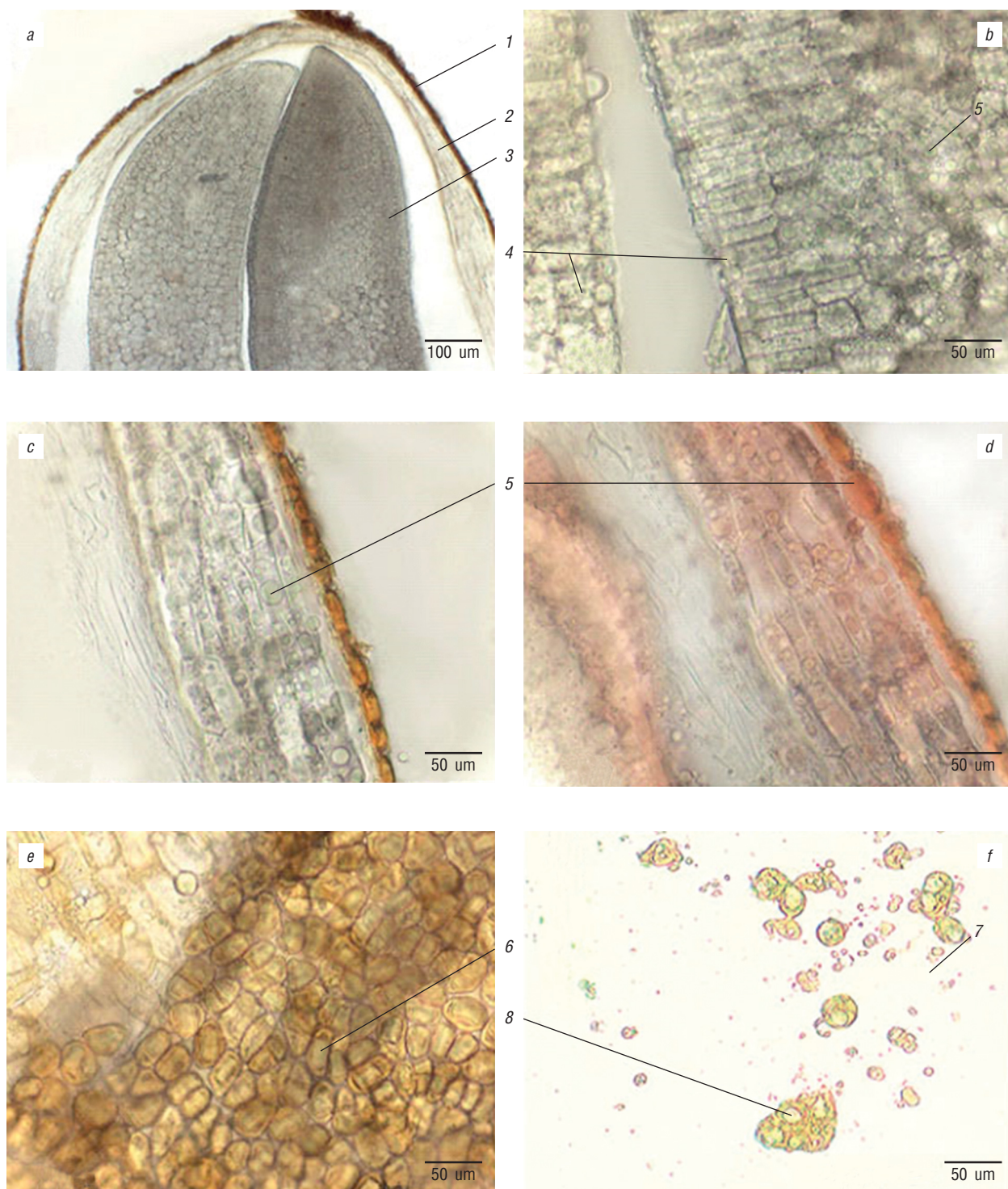


Рис. 5. Фрагмент семени боярышника полумягкого: *a* — фрагмент семядоли, поперечный срез ($\times 100$); *b* — мезофилл семядоли ($\times 400$); *c* — эндосперм, поперечный срез ($\times 400$); *d* — эндосперм, окрашенный раствором судан III, поперечный срез ($\times 400$); *e* — фрагмент оболочки семени, окрашенный раствором сернокислого анилина ($\times 400$); *f* — давленый препарат семени ($\times 400$). Обозначения: 1 — оболочка семени; 2 — эндосперм; 3 — семядоля; 4 — столбчатый мезофилл; 5 — капли жирного масла; 6 — кристаллические включения; 7 — рыхлый мезофилл; 8 — сложные алейроновые зерна

Fig. 5. A fragment of the seed *Crataegus submollis* Sarg.: *a* — fragment of the seed-lobule, cross section ($\times 100$); *b* — mesophyll of the seed-lobule ($\times 400$); *c* — endosperm, cross section ($\times 400$); *d* — endosperm, dyed with solution of Sudan III, cross section ($\times 400$); *e* — fragment of the seed cover, dyed with aniline sulphate solution ($\times 400$); *f* — squash preparation of a seed ($\times 400$). Designations: 1 — seed cover; 2 — endosperm; 3 — seed-lobule; 4 — palisade mesophyll; 5 — elaiosphere; 6 — crystal inclusions; 7 — lacunar mesophyll; 8 — compound aleurone grains

лигнифицированными стенками, которые пронизаны поровыми каналами (рис. 4).

Эндокарпий, частично срастающийся с оболочками семян, состоит из округлых лигнифицированных клеток, содержащих кристаллические включения (рис. 5). Внутри семени залегает маслянистый эндосперм толщиной до 6 клеток. В семядолях зародыша хорошо выражены клетки столбчатого и рыхлого мезофилла. Они содержат в большом количестве капли масла. Клетки мезофилла также заполнены сложными глобоидными по форме алейроновыми зернами, которые под воздействием раствора Люголя приобретают желтый оттенок [5].

Следует отметить, что микроскопические признаки эпидермиса плодов боярышника полумягкого имеют черты сходства с плодами фармакопейных видов растений рода Боярышник [7].

Заключение

Проведенное морфолого-анатомическое исследование свежих плодов боярышника полумягкого позволило выявить признаки, характерные для данного вида сырья. В ходе исследования были получены цифровые микрофотографии плодов изучаемого сырья.

Эпидермис плодов окрашен в красно-малиновый цвет, состоит из плотно сомкнутых тонкостенных клеток с чечевичками, состоящими из суберенизированных клеток. Поверхность плода имеет опушение многочисленными спутанными простыми одноклеточными волосками. Клетки мякоти плодов имеют включения в виде хромопластов оранжевого цвета и кристаллов оксалата кальция. Встречаются также склерейды, стенки которых пронизаны поровыми каналами. В эндосперме семени имеются капли масла и сложные алейроновые зерна.

Полученные данные позволят в дальнейшем разработать раздел «Микроскопические признаки» фармакопейной статьи «Боярышника полумягкого плоды свежие».

Литература

1. Артюшенко З.Т. Атлас по описательной морфологии высших растений: Семья. — Л.: Наука, 1990. — С. 38–39. [Artyushenko ZT. Atlas po opisatel'noy morfologii vysshikh rasteniy: Semya. Leningrad: Nauka; 1990. P. 38-39. (In Russ.)]
2. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2. — М., 2018. — С. 2213–2348. [State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XIV edition. Vol. 2. Moscow; 2018. P. 2213-2348. (In Russ.)]
3. Деревья и кустарники СССР. Т. 3. — Москва; Ленинград: Издание Академии наук СССР, 1954. — 872 с. [Derev'ya i kustarniki SSSR. Vol. 3. Moscow; Leningrad: Izdanie Akademii nauk SSSR; 1954. 872 p. (In Russ.)]
4. Кречетова Н.В., Емлевская А.Г., Сенчукова Г.В., Штейникова В.И. Семена и плоды деревьев и кустарников Дальнего Востока. — М.: Лесная промышленность, 1972. — С. 36–37. [Krechetova NV, Emlevskaya AG, Senchukova GV, Shteynikova VI. Semena i plody derev'yev i kustarnikov Dal'nego Vostoka. Moscow: Lesnaya promyshlennost'; 1972. P. 36-37. (In Russ.)]
5. Куркин В.А. Фармакогнозия: Учебник для студентов фармацевтических вузов (факультетов). — Самара: Офорт, 2016. — 1180 с. [Kurkin VA. Farmakognosiya: Uchebnik dlya studentov farmatsevticheskikh vuzov (fakultetov). Samara: Ofort; 2016. 1180 p. (In Russ.)]
6. Морозова Т.В., Куркин В.А., Правдивцева О.Е., и др. Сравнительное фитохимическое исследование плодов, побегов и цветков некоторых видов рода боярышник // Аспирантский вестник Поволжья. — 2018. — № 1-2. — С. 22–24. [Morozova TV, Kurkin VA, Pravdivtseva OE, et al. Comparative phytochemical study of the fruits, shoots and flowers of some Hawthorn species. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya*. 2018;(1-2):22-24. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/2075-2354.2018.18.22-24>.
7. Самылина И.А., Аносова О.Г. Фармакогнозия. Атлас: учебное пособие в 2-х томах. Т. 2. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — С. 161–162. [Samylina IA, Anosova OG. Farmakognosiya. Atlas: uchebnoe posobie. Vol. 2. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. P. 161-162. (In Russ.)]

■ Информация об авторах

Ильнур Хясяинович Шайхутдинов — аспирант кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: ilshekh@gmail.com.

Владимир Александрович Куркин — доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: Kurkinvladimir@yandex.ru.

■ Information about the authors

Ilmur Kh. Shaikhutdinov — Postgraduate Student, Department of Pharmacognosy with Botany and the Bases of Phytotherapy, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: ilshekh@gmail.com.

Vladimir A. Kurkin — Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmacognosy with Botany and the Bases of Phytotherapy, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: Kurkinvladimir@yandex.ru.

Ольга Евгеньевна Правдивцева — доктор фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: pravdivtheva@mail.ru.

Виталий Михайлович Рыжов — кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: lavr_rvm@mail.ru.

Любовь Владимировна Тарасенко — ассистент кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: lub_vl@mail.ru.

Виктория Викторовна Стеняева — кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: stenyayeva.vv@gmail.com.

Татьяна Михайловна Жавкина — начальник отдела дендрологии ботанического сада, ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева» (Самарский университет), Самара. E-mail: sambg@ssau.ru.

Светлана Алексеевна Розно — кандидат биологических наук, директор ботанического сада, ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева» (Самарский университет), Самара. E-mail: sambg@ssau.ru.

Olga E. Pravdivtseva — Doctor of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Department of Pharmacognosy with Botany and the Bases of Phytotherapy, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: pravdivtheva@mail.ru.

Vitaly M. Ryzhov — Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Department of Pharmacognosy with Botany and the Bases of Phytotherapy, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: Lavr_rvm@mail.ru.

Lubov V. Tarasenko — Assistant of the Department of Pharmacognosy with Botany and the Bases of Phytotherapy, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: lub_vl@mail.ru.

Victoria V. Stenyayeva — Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Department of Pharmacognosy with Botany and the Bases of Phytotherapy, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: stenyayeva.vv@gmail.com

Tatyana M. Zhavkina — Head of the Department of Dendrology of the Botanical Garden, Samara National Research University, Samara, Russia. E-mail: sambg@ssau.ru.

Svetlana A. Rozno — Director of Botanic Garden, Samara National Research University, Samara, Russia. E-mail: sambg@ssau.ru.

ОРГАНИЗАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ДЕЛА (14.04.03)

УДК 616-006:615.12:614.2

<https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.171-178>АНАЛИЗ ПРОБЛЕМ В СФЕРЕ ОБРАЩЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ
В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ

Ф.Р. Пайгин, Е.П. Гладунова, В.В. Тимошук

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, СамараДля цитирования: Пайгин Ф.Р., Гладунова Е.П., Тимошук В.В. Анализ проблем в сфере обращения медицинских изделий в медицинских организациях // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 1–2. – С. 171–178. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.171-178>

Поступила: 15.01.2020

Одобрена: 19.02.2020

Принята: 16.03.2020

▪ Статья посвящена анализу нарушений, допускаемых в медицинских организациях в сфере обращения медицинских изделий. Представлены результаты плановых и внеплановых проверок медицинских организаций Самарской области, результаты отбора образцов медицинских изделий для проведения контрольных испытаний, статистические данные по выявлению незарегистрированных медицинских изделий, с истекшим сроком годности и несоответствующих установленным требованиям.

▪ **Ключевые слова:** медицинские изделия; рынок медицинских изделий; нарушения в сфере обращения медицинских изделий; медицинские организации.

ANALYSIS OF THE PROBLEMS IN THE FIELD OF MEDICAL DEVICES CIRCULATION
IN HEALTHCARE ORGANIZATIONS

F.R. Paigin, E.P. Gladunova, V.V. Tymoshchuk

Samara State Medical University, Samara, Russia

For citation: Paigin FR, Gladunova EP, Tymoshchuk VV. Analysis of the problems in the field of medical devices circulation in healthcare organizations. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya*. 2020;(1-2):171-178. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.171-178>

Received: 15.01.2020

Revised: 19.02.2020

Accepted: 16.03.2020

▪ The article is devoted to the analysis of violations in the field of circulation of medical devices in healthcare organizations. The results of planned and unscheduled inspections of healthcare organizations of the Samara Region, the findings of sampling of medical devices for control tests, statistical data on the identification of unregistered medical devices with expired shelf life and non-conforming to the established requirements are presented.

▪ **Keywords:** medical devices; the market of medical devices; violations in the sphere of circulation of medical devices; healthcare organizations.

Введение

Одной из первостепенных задач здравоохранения является обеспечение безопасности, качества, эффективности медицинских изделий (МИ), поступающих на внутренний рынок и применяемых для оказания медицинской помощи (МП).

Система обращения МИ имеет самое непосредственное отношение к вопросу обеспечения национальной безопасности. Тем не менее российский рынок этой продукции характеризуется достаточной закрытостью, и до сих пор существуют отдельные нерешенные вопросы

в законодательном регулировании, которые приводят к возникновению нарушений [1].

В связи с этим **целью** настоящих исследований явилось изучение нарушений в сфере обращения МИ, допускаемых в медицинских организациях (МО).

Для реализации поставленной цели необходимо было решить следующие **задачи**:

- провести анализ отчетных данных Территориального органа (ТО) Росздравнадзора по результатам плановых и внеплановых проверок МО Самарской области;
- провести анализ количества выявляемых незарегистрированных МИ, МИ с истек-

- выделить основные причины, приводящие к возникновению нарушений в системе обращения МИ в МО.

Источниками информации служили: действующие нормативно-правовые документы в сфере обращения МИ; отчетные данные Территориального органа Росздравнадзора по Самарской области по результатам проверок; информационные письма Росздравнадзора по забракованному, фальсифицированному и контрафактным МИ.

В процессе исследования использовались **методы** контент-анализа, графический и структурно-логический методы.

Обсуждение полученных результатов

Основы государственной политики в сфере обращения МИ в Российской Федерации определяет Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», который обеспечивает наличие системы непрерывного наблюдения (мониторинга) за состоянием МИ на всех стадиях жизненного цикла [1, 3].

В статье 38 Федерального закона определено понятие «медицинские изделия». МИ являются любые инструменты, аппараты, приборы, оборудование, материалы и прочие изделия, применяемые в медицинских целях отдельно или в сочетании между собой, а также вместе с другими принадлежностями, необходимыми для применения указанных изделий по назначению, включая специальное программное обеспечение [3].

Федеральное законодательство четко определяет направления применения МИ: профилактика, диагностика, лечение и медицинская реабилитация заболеваний; мониторинг состояния организма человека; проведение медицинских исследований; восстановление, замещение, изменение анатомической структуры или физиологических функций организма; предотвращение или прерывание беременности.

Важной отличительной чертой МИ является то, что функциональное назначение МИ не может быть реализовано иными видами воздействия на организм человека — фармакологическим, иммунологическим, генетическим или метаболическим [3].

В рамках действующего нормативно-правового регулирования полномочиями по осуществлению государственного контроля за обращением МИ наделена Федеральная служба по надзору в сфере здравоохране-

ния. Существующая система государственного контроля позволяет на каждой из стадий обращения выявлять несоответствия качества, эффективности и безопасности МИ, а также выявлять и изымать из обращения незарегистрированные, недоброкачественные, фальсифицированные и контрафактные МИ [2].

Согласно постановлению Правительства РФ № 970 «Об утверждении Положения о государственном контроле за обращением МИ», проведение плановых проверок деятельности МО должно осуществляться с использованием проверочных листов, содержащих вопросы, позволяющие контролировать выполнение обязательных требований, соблюдение которых нацелено на то, чтобы не допустить возникновения угрозы причинения вреда жизни и здоровью граждан [5].

Приказом Росздравнадзора от 20.12.2017 № 10449 утверждены формы проверочных листов, содержащих контрольные вопросы, используемые Федеральной службой при осуществлении государственного контроля за обращением МИ, в том числе в МО [7].

С точки зрения Росздравнадзора, эти проверочные листы должны активно использоваться МО для самоподготовки с целью снижения количества нарушений обязательных требований в обращении МИ. Однако, несмотря на доступность проверочных листов для всех субъектов обращения МИ, информированность о том, что в ходе проведения плановых проверок ТО Росздравнадзора будут ограничиваться только вопросами, представленными в проверочных листах, в МО выявляется значительное количество нарушений.

В связи с этим в ходе исследования был проведен анализ нарушений в сфере обращения МИ, выявленных в деятельности МО за период 2014–2018 гг.

Анализ проводился по результатам контрольных мероприятий, осуществленных ТО Росздравнадзора по Самарской области, который осуществляет государственный контроль за обращением МИ по двум основным направлениям: соблюдение субъектами обращения МИ обязательных законодательных требований и проведение мониторинга обращения МИ.

В рамках исполнения государственной функции по осуществлению государственного контроля ТО Росздравнадзора по Самарской области в 2018 г. было проведено 35 плановых и 10 внеплановых проверок. Обращает на себя внимание, что количество плановых проверок снизилось по сравнению с 2017 г. на 7,9 %, а по сравнению с 2014 г. — на 45,3 %, что говорит о существенном снижении «контролирующей»

нагрузки на субъекты обращения МИ, особенно на МО (рис. 1).

Однако показатель «количество внеплановых проверок» значительно возрос по сравнению с 2014, 2015 и 2016 гг. Темп прироста этого показателя составил +150 % по сравнению с 2014 и 2015 гг. и +100 % по сравнению с 2016 г. Это связано с тем, что внеплановые проверки проводились по истечении срока исполнения ранее выданного предписания об устранении выявленных нарушений, а также по заявлениям граждан о нарушении прав потребителей.

Анализ действующих административных регламентов Росздравнадзора по исполнению государственных функций свидетельствует, что в качестве оснований для проведения внеплановых проверок являются: истечение срока исполнения предписания; угроза жизни, здоровью граждан и медицинских работников; требование прокурора; нарушение прав потребителей [4, 8].

В ходе плановых и внеплановых проверок проведен отбор образцов МИ, которые были переданы в ФГБУ «ВНИИИМТ» («Всероссийский научно-исследовательский испытательный институт медицинской техники») для проведения экспертизы и испытаний по вопросам эффективности, безопасности и качества МИ, а также дальнейшего принятия мер в отношении производителей этих МИ в случае выявления нарушений. Если в 2014 г. для проведения исследования было отобрано только 4 образца МИ из 4 МО, то в 2018 г. было отобрано 17 образцов МИ из 10 лечебных учреждений (рис. 2).

По итогам проведения контрольных мероприятий в ходе плановых и внеплановых проверок субъектов обращения МИ были выданы

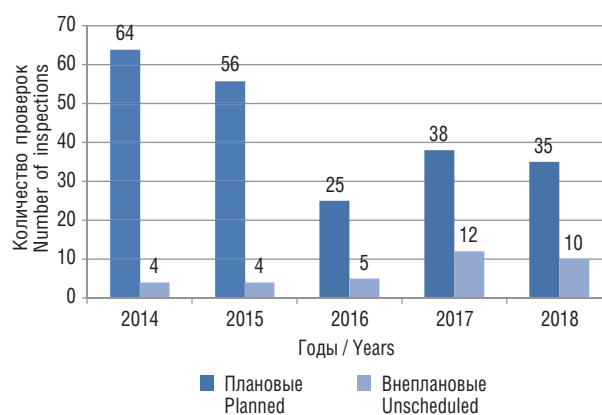


Рис. 1. Контрольные мероприятия ТО Росздравнадзора по Самарской области за 2014–2018 гг.

Fig. 1. Control measures of the local branch of the Federal Healthcare Supervisory Agency in the Samara region over the period of 2014–2018



Рис. 2. Результаты отбора образцов медицинских изделий для проведения контрольных испытаний в 2014–2018 гг.

Fig. 2. Findings of medical devices monitoring tests over the period of 2014–2018

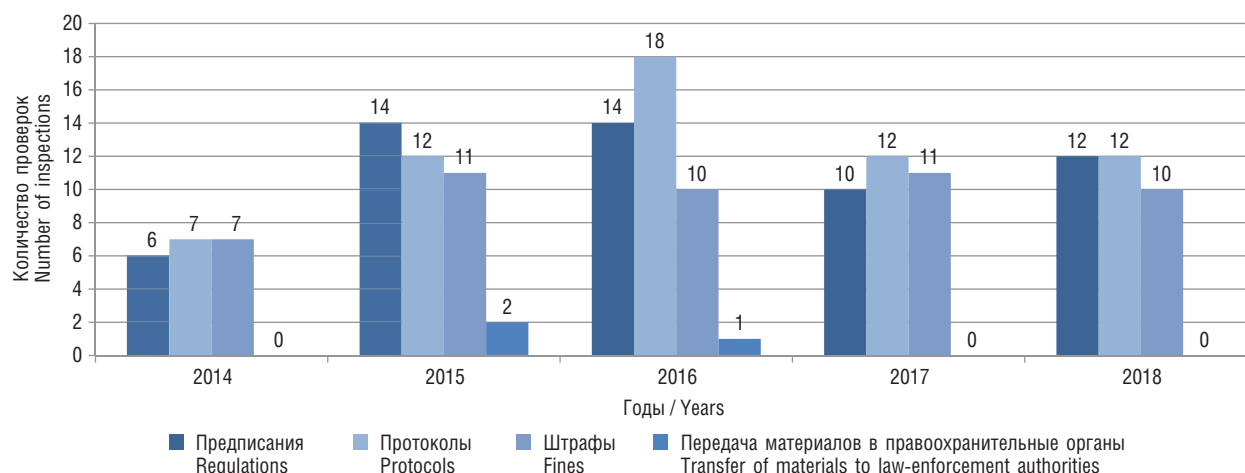


Рис. 3. Результаты контрольных мероприятий ТО Росздравнадзора по Самарской области в 2014–2018 гг.

Fig. 3. Findings of the control measures of the local branch of the Federal Healthcare Supervisory Agency in the Samara region over the period of 2014–2018

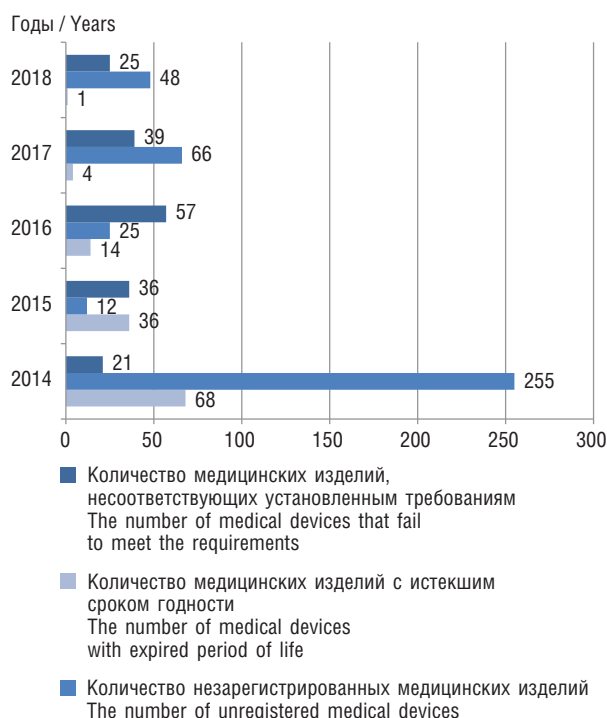


Рис. 4. Статистические данные по выявлению нарушений, связанных с обращением медицинских изделий за период 2014–2016 гг. в Самарской области (количество наименований медицинских изделий)

Fig. 4. Statistical data of violations in the circulation of medical devices over the period of 2014–2016 in the Samara region (the number of medical products names)

предписания об устранении выявленных нарушений, составлены протоколы об административно-правовых нарушениях, приняты решения о наложении административных штрафов, в отдельных случаях материалы проверки направлены в правоохранительные органы. Так, в 2018 г. по сравнению с 2014 г. возросло количество выданных предписаний (в 2018 г. — 12 предписаний, в 2014 г. — 6), составленных протоколов об административных правовых нарушениях (в 2018 г. — 12 протоколов, в 2014 г. — 7), количество наложенных штрафов (в 2018 г. — 10 штрафов, в 2014 г. — 7) (рис. 3).

Если в 2014 г. общая сумма присужденных штрафов составляла 200 тыс. рублей, то в 2018 г. она возросла до 285 тыс. рублей.

Однако следует отметить, что в 2016 г. было зарегистрировано самое значительное количество нарушений в сфере обращения МИ. Именно в этот период было составлено 14 предписаний, 18 протоколов, наложено 10 штрафов на сумму 270 тыс. рублей, и в одном случае материалы проверки были направлены в правоохранительные органы.

Детальный анализ материалов плановых и внеплановых проверок показал основные виды нарушений, которые были допущены субъектами обращения МИ в указанные периоды (рис. 4).

Согласно анализу данных, на территории Самарской области за период с 2014 по 2018 г. наблюдается снижение незарегистрированных, фальсифицированных, не соответствующих установленным требованиям МИ. По сравнению с 2014 г. количество выявленных незарегистрированных МИ в 2018 г. снизилось на 98,5 %. На 81,2 % уменьшилось количество наименований МИ с истекшим сроком годности. Однако на 19 % увеличилось количество наименований МИ, несоответствующих установленным требованиям.

Следует обратить внимание, что представленная закономерность касается именно количества наименований МИ. Если говорить о количестве единиц индивидуальных упаковок МИ, наблюдается более серьезная ситуация (см. таблицу).

Максимальное количество индивидуальных упаковок незарегистрированных МИ было выявлено в 2014 г. Их общее количество составило около 300 тыс. (298 348 индивидуальных упаковок). В последующие периоды этот показатель существенно снизился и в 2018 г. ТО Росздравнадзора по Самарской области были выявлены только 2 индивидуальные упаковки одного наименования МИ. Речь идет о МИ «Набор изделий медицинских MediSet/МедиСет для локальной анестезии в составе» (производства «Пауль Хартманн АГ», Германия), сопровождаемом сведениями о регистрационном удостоверении № ФСЗ 2010/06728 от 11.05.2010, не соответствующем требованиям технической документации производителя, содержащейся в комплекте данной регистрационной документации о применении (письмо Росздравнадзора от 19.06.2018 № 01И-1519/18) [9].

Достаточно сложная ситуация складывается с количеством выявленных индивидуальных упаковок МИ с истекшим сроком годности. В 2018 г. этот показатель существенно ниже, чем в 2014 г., когда было выявлено 394 724 упаковки МИ, однако он остается по-прежнему высоким — 1005 индивидуальных упаковок МИ. Особое внимание следует обратить на то, что все МИ с истекшим сроком годности были выявлены именно в государственных и частных МО, которые обязаны оказывать качественную медицинскую помощь.

Самое большое количество МИ, не отвечающих требованиям законодательства, было выявлено в 2016 г. — 57 наименова-

Статистические данные по выявлению медицинских изделий за период 2012–2018 гг. ТО Росздравнадзора по Самарской области

Statistical data on the medical devices over the period 2012–2018 presented by the local branch of the Federal Healthcare Supervisory Agency in the Samara region

Количество МИ \ Год	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Количество выявленных наименований незарегистрированных МИ	13	15	68	36	14	14	1
Количество выявленных индивидуальных упаковок незарегистрированных МИ	2279	7116	298348	56290	211170	105	2
Количество выявленных наименований МИ с истекшим сроком годности	25	31	255	12	25	66	48
Количество выявленных индивидуальных упаковок МИ с истекшим сроком годности	781	15021	394724	78	595	916	1005
Количество выявленных наименований МИ, несоответствующих установленным требованиям	5	3	21	36	57	39	25
Количество выявленных индивидуальных упаковок МИ, несоответствующих установленным требованиям	1971	10	30260	2134	67903	767	51

Примечание. МИ — медицинские изделия.

ний МИ и 67 903 индивидуальных упаковок МИ. В 2018 г. этот показатель снизился в 2,7 раза по количеству наименований МИ и в 1331,4 раза — по количеству индивидуальных упаковок.

Представляло интерес проведение более детального анализа основных видов нарушений, связанных с несоответствием требованиям законодательства в сфере обращения МИ, которые были выявлены в МО, за период 2014–2018 гг.

Около 30 % нарушений связано с использованием в МО импортных МИ, на которых отсутствует информация на русском языке.

Кроме этого, в МО допускают к использованию МИ, имеющие маркировку, не соответствующую требованиям законодательства.

Решением Комиссии Таможенного союза от 28.05.2010 «О применении санитарных норм в таможенном союзе» (разд. 18, п. 5) установлено, что маркировка, наносимая на само изделие, должна содержать: наименование изготовителя и/или товарный знак; наименование изделия; дату (год) изготовления (для изделий медицинской техники); срок годности или дату окончания срока годности; нормативный документ, требованиям которого соответствует МИ (№ регистрационного удостоверения; знак обращения и другую информацию в соответствии с технической документацией изготовителя [6].

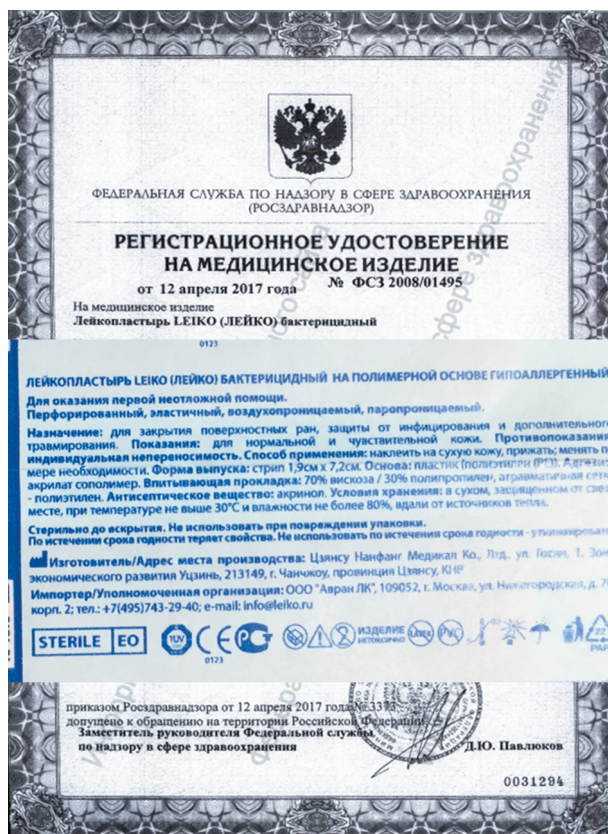
В ходе проведения проверок ТО Росздравнадзора выявил МИ, на маркировке которых отсутствовали номера РУ, сроки годности МИ, наименования изготовителей МИ.

Достаточно часто в МО встречаются МИ, которые имеют несоответствие названия, указанного на маркировке, названию, указанному в регистрационном удостоверении:

- 1) добавление в название МИ слов, расширяющих или изменяющих функциональные характеристики;
- 2) исключение из названия МИ слов, что сужает или изменяет функциональные характеристики (рис. 5).

В 2018 г. было выявлено МИ «Лейкопластырь LEICO (ЛЕЙКО) бактерицидный на полимерной основе гипоаллергенный», на маркировке которого был указан номер регистрационного удостоверения ФСЗ 2008/01495. Однако в самом регистрационном удостоверении ФСЗ 2008/01495 название МИ звучит иначе: «Лейкопластырь LEICO (ЛЕЙКО) бактерицидный». Тем самым производитель заведомо расширил функциональные характеристики МИ, которые не были подтверждены на момент проведения государственной регистрации МИ в соответствии с правилами, утвержденными постановлением Правительства РФ № 1416.

В этот же год было выявлено МИ, на маркировке которого было указано название «Стент с лекарственным покрытием», реги-



Добавление в название МИ слов, расширяющих или изменяющих функциональные характеристики
Adding words to the name of medical devices that expand or change their functional characteristics

Исключение из названия МИ слов, что сужает или изменяет функциональные характеристики
Exclusion of words from the name of medical devices that narrows or changes the functional characteristics

Рис. 5. Нарушения в названиях медицинских изделий, указанных на маркировке, выявленных в медицинских организациях

Fig. 5. Violations in the names of the medical devices indicated on the markings revealed in the healthcare organizations

страционное удостоверение № РЗН 2014/2237. При его проверке в информационной системе на официальном сайте Росздравнадзора было установлено, что в регистрационном удостоверении указано следующее название: МИ — «Стенты коронарные кобальт-хромовые Viva Vesta на системе доставки с лекарственным покрытием».

Такие серьезные нарушения, как несоответствие маркировки МИ регистрационному удостоверению, отсутствие маркировки на русском языке, отсутствие инструкции на русском языке дают основание Росздравнадзору на проведение коррекционных мероприятий в отношении реализованных МИ, на отзыв МИ из обращения, приведение маркировки в соответствие со сведениями комплекта регистрационной документации или внесение изменений в комплект регистрационной документации, а также на прекращение производства таких МИ.

Для реализации этих мероприятий Росздравнадзором издаются соответствующие

информационные письма, которые через официальный сайт доводятся до сведения всех субъектов обращения МИ. Однако, несмотря на издание таких информационных писем, в ходе проверок МО выявляются недоброкачественные МИ. Так, в 2016 г. было выявлено 45 наименований недоброкачественных МИ (1529 индивидуальных упаковок), в том числе 9 наименований по результатам проведенных ФГБУ «ВНИИИМТ» экспертиз отобранных образцов. В 2017 г. было выявлено 29 наименований недоброкачественных МИ (492 индивидуальных упаковок), а в 2018 г. — 16 наименований (37 индивидуальных упаковок).

В 2018 г. в нескольких МО были выявлены недоброкачественные МИ: «Игла пункционная „Стерикан“ 0,80×50 мм (21G×2”)», REF 466550, LOT16B02G8842, производства «Б. Браун Мельзунген АГ», Германия (Письмо Росздравнадзора от 28.02.2018 № 01И-494/18) — в трех МО; «Катетеры под-

рильные „Синтез“ по ТУ 9398-080-004802201-2006» (письмо Росздравнадзора от 29.12.2017 № 01И-3329/17) — в четырех МО; «Перчатки смотровые латексные текстурированные непудренные однократного хлорирования, с валиком, EL1, производства „Коссан Латекс Индастрис“, Малайзия» (письмо Росздравнадзора от 31.08.2018 № 02И-2124/18) — в четырех МО.

Таким образом, результаты проведенного анализа свидетельствуют, что, несмотря на значительное количество нормативных документов, определяющих требования к МИ, открытость информации о контрольных вопросах, используемых Росздравнадзором при проведении проверок, установление мер административной ответственности, самое значительное количество нарушений регистрируется именно в МО. Это свидетельствует об отсутствии разработанной системы управления качеством в сфере обращения ЛС и МИ, а также о ее формальном создании и неадекватности.

Выводы

1. В рамках действующего нормативно-правового регулирования полномочиями по осуществлению государственного контроля за обращением МИ наделена Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.
2. Анализ контрольных мероприятий, проведенных ТО Росздравнадзора Самарской области за 2014-2018 гг., позволил выявить основные виды нарушений, допускаемых МО в сфере обращения МИ: выявление незарегистрированных МИ, МИ с истекшим сроком годности, а также МИ, не соответствующих установленным требованиям.
3. Основными причинами, приводящими к возникновению нарушений в деятельности МО, являются: отсутствие в МО созданной внутренней системы обеспечения качества МИ; нарушения требований законодательства при осуществлении приемки и организации хранения МИ; слабый контроль за обеспечением качества, эффективности и безопасности МИ; отсутствие системы внутреннего аудита обращения МИ и программы профессиональной подготовки специалистов по вопросам законодательного регулирования и обеспечения качества МИ в МО.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Виленский А.В., Деханова А.И. Проблемы и перспективы регулирования в сфере обращения медицинских изделий в России // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники. — 2012. — № 12. — С. 8–13. [Vilensky AV, Dekhanova AI. Challenges and prospects of regulation of medical products marketing in Russia. *Remedium. Zhurnal o rossiyskom rynke lekarstv i meditsinskoj tekhniki*. 2012;(12):8-13. (In Russ.)]
2. Иванов И.В., Астапенко Е.М. Обеспечение безопасности обращения медицинских изделий в медицинской организации // Вестник Росздравнадзора. — 2016. — № 5. — С. 28–31. [Ivanov IV, Astapenko EM. Provision of medical products circulation safety in a medical organization. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2016;(5):28-31. (In Russ.)]
3. Федеральный закон РФ от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». [Federal Law of Russian Federation No. 323-FZ "Ob osnovah ohrany zdorov'ya grazhdan v Rossiyskoy Federatsii", dated 21.11.2011. (In Russ.)]. Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/. Ссылка активна на 01.10.2019.
4. Федеральный закон РФ от 26.12.2008 № 294-ФЗ «О защите прав юридических лиц и индивидуальных предпринимателей при осуществлении государственного контроля (надзора) и муниципального контроля». [Federal Law of Russian Federation No. 294-FZ "O zashchite prav yuridicheskikh lits i individual'nykh predprinimateley pri osushchestvlenii gosudarstvennogo kontrolya (nadzora) i munitsipal'nogo kontrolya", dated 26.12.2008. (In Russ.)]. Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_83079/. Ссылка активна на 01.10.2019.
5. Постановление Правительства РФ от 25.09.2012 № 970 «Об утверждении Положения о государственном контроле за обращением медицинских изделий». [RF Government Regulation No. 970 "Ob utverzhdenii Polozheniya o gosudarstvennom kontrole za obrashcheniyem meditsinskikh izdeliy", dated 25.09.2012. (In Russ.)]. Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_135734/. Ссылка активна на 01.10.2019.
6. Решение Комиссии Таможенного союза от 28.05.2010 «О применении санитарных норм в Таможенном союзе». [Decision of the Customs Union Commission "O primenenii sanitarnykh norm v Tamozhennom soyuze", dated 28.05.2010. (In Russ.)]. Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_101851/. Ссылка активна на 01.10.2019.
7. Приказ Росздравнадзора от 20.12.2017 № 10449 «Об утверждении форм проверочных листов (списков контрольных вопросов), используемых Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и ее территориальными органами при проведении

- плановых проверок при осуществлении государственного контроля за обращением медицинских изделий». [Order of Roszdravnadzor No. 10449 "Ob utverzhdenii form proverochnykh listov (spiskov kontrol'nykh voprosov), ispol'zuyemykh Federal'noy sluzhboy po nadzoru v sfere zdravookhraneniya i eye territorial'nymi organami pri provedenii planovykh proverok pri osushchestvlenii gosudarstvennogo kontrolya za obrashcheniyem meditsinskikh izdeliy", dated 20.12.2017. (In Russ.)]. Доступно по: <https://base.garant.ru/71842228/>. Ссылка активна на 01.10.2019.
8. Приказ Минздрава России от 05.04.2013 № 196н «Об утверждении Административного регламента Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения по исполнению государственной функции по контролю за обращением медицинских изделий».
 - [Order No. 196n Ministry Of Health Russia "Ob utverzhdenii Administrativnogo reglamenta Federal'noy sluzhby po nadzoru v sfere zdravookhraneniya po ispolneniyu gosudarstvennoy funktsii po kontrolyu za obrashcheniyem meditsinskikh izdeliy", dated 05.04.2013. (In Russ.)]. Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_150901/. Ссылка активна на 01.10.2019.
 9. Письмо Росздравнадзора от 19.06.2018 № 01И-1519/18 «О незарегистрированном медицинском изделии». [The Letter of Roszdravnadzor No. 01И-1519/18 "O nezaregistrovannom meditsinskom izdelii", dated 19.06.2018. (In Russ.)]. Доступно по: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=EXP&n=574242#001592420327616284>. Ссылка активна 01.02.2020.

■ Информация об авторах

Фатих Рафикович Пайгин — заочный аспирант кафедры управления и экономики фармации, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: fatikhpaygin@mail.ru.

Елена Павловна Гладунова — доктор фармацевтических наук, профессор кафедры управления и экономики фармации, заведующая аптекой Клиник СамГМУ, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: epg87@mail.ru.

Владислав Владимирович Тимошук — студент педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: gladunov.vlad@yandex.ru.

■ Information about the authors

Fatih R. Paygin — Correspondence Postgraduate student, Department of Management and Economics of Pharmacy, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: fatikhpaygin@mail.ru.

Elena P. Gladunova — Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor at the Department of Management and Economics of Pharmacy, Head of the Pharmacy Clinics, Samara State Medical University, Samara. E-mail: epg87@mail.ru.

Vladislav V. Tymoshchuk — Student of the Pediatric Faculty, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: gladunov.vlad@yandex.ru.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

В «Аспирантский вестник Поволжья» принимаются статьи и сообщения по наиболее значимым вопросам научной и научно-практической, учебной и учебно-методической, лечебно-профилактической и клинической работы в области медицины, а также итоги научных исследований, библиографические обзоры, рецензии, обзоры научных конференций в области философских наук.

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Условия настоящего Договора (далее — Договор) являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «Аспирантский вестник Поволжья» (далее по тексту — Журнал), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия (свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-13193 от 10.07.2002), именуемой в дальнейшем Редакция, и автором и(или) авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем Автор, принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора. Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделе «Оформление рукописей».

При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Рекомендациями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (<http://www.icmje.org/recommendations/>).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала. Множественные и дублирующие публикации (публикации статьи, материалы которой во многом совпадают с уже однажды опубликованными) не допускаются. Не принимаются к печати статьи, в которых представлены результаты исследований, выполненные с нарушением Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований.

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Статьи аспирантов и докторантов публикуются бесплатно.

АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует переданные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи.

Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНТИ, РИНЦ и базах данных, распространение Журнала / авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;

2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;

3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;

4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;

5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;

6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;

7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения одного авторского экземпляра из вышедшего тиража печатного издания с публикацией материалов Автора или получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;

8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна;

9) Редакция вправе издавать Журнал любым тиражом.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «Аспирантский вестник Поволжья» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, то есть полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

1. Рукопись. Направляется в редакцию в электронном варианте. Файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение *.doc, *.docx, *.rtf).

1. Объем полного текста рукописи (оригинальные исследования, лекции, обзоры), в том числе таблицы и список литературы, не должен превышать 10 000 слов. Объем статей, посвященных описанию клинических случаев, не более 7000 слов; краткие сообщения и письма в редакцию — в пределах 2000 слов.

2. Формат текста рукописи. Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,5 pt. Отступы с каждой стороны страницы 2 см. Выделения в тексте можно проводить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «найти и заменить»).

3. Файл с текстом статьи должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы).

II. Структура рукописи должна соответствовать приведенному ниже шаблону (в зависимости от типа работы).

1. Русскоязычная аннотация

• Название статьи.

• **Авторы.** При написании авторов статьи фамилию следует указывать после инициалов имени и отчества (П.С. Иванов, С.И. Петров, И.П. Сидоров).

• **Учреждения.** Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). После названия учреждения через запятую необходимо написать название города, страны. Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и Ф.И.О. авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и после фамилий соответствующих авторов.

• **Резюме статьи** должно быть (если работа оригинальная) структурированным: актуальность, цель, материалы и методы, результаты, заключение. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме должен быть в пределах 100–300 слов.

• **Ключевые слова.** Необходимо указать ключевые слова — от 3 до 10, способствующих индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке.

2. Англоязычная аннотация

• **Article title.** Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

• **Author names.** Ф.И.О. необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN (см. ниже).

• **Affiliation.** Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. Наиболее полный список названий учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ (<https://elibrary.ru/orgs.asp>).

• **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре (Aim, Materials and Methods, Results, Conclusions) полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.

• **Keywords.** Для выбора ключевых слов на английском языке следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США — Medical Subject Headings (MeSH).

3. Полный текст (на русском, английском или обоих языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать общепринятому шаблону и содержать разделы: введение (актуальность), цель, материалы и методы, результаты и их обсуждение, выводы или заключение.

4. Дополнительная информация (на русском, английском или обоих языках)

Информация о конфликте интересов. Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов НЕ является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.

Информация о финансировании. Необходимо указывать источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

Благодарности. Авторы могут выразить благодарность людям и организациям, способствовавшим публикации статьи в журнале, но не являющимся ее авторами.

Информация о вкладе каждого автора (и лиц, указанных в разделе «Благодарности»). Пример:

Авторы выносят благодарность (И.О. Фамилия) за оформление иллюстраций.

5. Список литературы

• **Оформление списка литературы** должно удовлетворять требованиям РИНЦ и международных баз данных. В связи с этим в ссылках на русскоязычные источники необходимо дополнительно указывать информацию для цитирования на латинице. Таким образом:

— англоязычные источники следует оформлять в формате Vancouver в версии AMA (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>) — подробно на странице «Оформление библиографии»;

— русскоязычные источники необходимо оформлять в соответствии с правилами ГОСТ Р 7.0.5-2008; после указания ссылки на первоисточник на русском языке в квадратных скобках должно быть указано описание этого источника на латинице.

ПРАВИЛА ПОДГОТОВКИ ЛАТИНОЯЗЫЧНОЙ (АНГЛОЯЗЫЧНОЙ) ЧАСТИ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ОПИСАНИЙ НЕ АНГЛОЯЗЫЧНЫХ ИСТОЧНИКОВ (В РОМАНСКОМ АЛФАВИТЕ)

Если статья написана на латинице (на английском, немецком, финском, датском, итальянском и т. д.), она должна быть процитирована в оригинальном виде:

• Ellingsen AE, Wilhelmsen I. Sykdomsangst blant medisins- og jusstudenter. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2002;122(8):785-787. (In Norwegian).

Если статья написана НЕ на латинице — на кириллице (в том числе на русском), иероглифами и т. д., если у статьи есть ОФИЦИАЛЬНЫЙ ПЕРЕВОД НАЗВАНИЯ, его нужно вставить в квадратных скобках после оригинального написания библиографической ссылки на источник. Проще всего проверить наличие официального перевода названия статьи можно, отыскав статью на eLibrary.ru. Например:

• Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Андреева Е.Н., Дедов И.И. Планирование беременности у женщин с сахарным диабетом // Вестник репродуктивного здоровья. – 2011. – № 1. – С. 23–31. [Grigoryan OR, Sheremeteva EV, Andreeva EN, Dedov II. Planning of pregnancy in women with diabetes. *Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya*. 2011;(1):23-31. (In Russ.)]

Если у статьи нет ОФИЦИАЛЬНОГО ПЕРЕВОДА, то нужно ПРИВЕСТИ ТРАНСЛИТЕРАЦИЮ всей ссылки в квадратных скобках сразу после правильно оформленной ссылки в оригинальном написании. Англоязычная часть библиографического описания ссылки на русскоязычный источник должна находиться непосредственно после русскоязычной части в квадратных скобках ([...]).

Фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Транслитерацию следует приводить в стандарте BGN (автоматически транслитерация в стандарте BGN производится на странице <https://translit.net/ru/bgn/>)

с сохранением стилевого оформления русскоязычного источника. Далее следует транслитерированное название русскоязычного журнала в стандарте BGN, далее — выходные данные: год;том(номер):страницы.

В самом конце англоязычной части библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации, например: (In Russ.). В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают doi статьи, если таковой имеется. Проверять наличие doi у статьи следует на сайтах <http://search.crossref.org/> или <https://www.citethisforme.com>. Например:

- Алексеев Л.П., Дедов И.И., Хаитов Р.М., и др. Иммуногенетика сахарного диабета I типа — от фундаментальных исследований к клинике // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2012. — Т. 67. — № 1. — С. 75. [Alekseev LP, Dedov II, Khaitov RM, et al. Immunogenetika sakharnogo diabeta I tipa — ot fundamental'nykh issledovaniy k klinike. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2012;67(1):75. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15690/vramn.v67i1.114>.

Примеры правильного оформления ссылок в списках литературы.

СТАТЬИ В ЖУРНАЛАХ

Обычная журнальная ссылка (есть переводной вариант названия)

- Шестакова М.В., Сухарева О.И. Расширение группы препаратов, основанных на действии инкретинов: новый ингибитор ДПП-4 саксаглиптин // Проблемы эндокринологии. — 2010. — Т. 56. — № 5. — С. 52–60. [Shestakova MV, Sukhareva OI. Extension of the group of incretin-targeted preparations: Saxagliptin — a new dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. *Problems of Endocrinology*. 2010;56(5):52-60. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/probl201056552-60>.

- Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002;347(4):284-287. <https://doi.org/10.1056/nejmsb020632>.

Обычная журнальная ссылка (перевода названия нет)

- Сунцов Ю.И., Дедов И.И., Кудрякова С.В. Государственный регистр сахарного диабета: эпидемиологическая характеристика инсулиннезависимого сахарного диабета // Сахарный диабет. — 1998. — Т. 1. — № 1. — С. 41–43. [Suntsov YuI, Dedov II, Kudryakova SV. Gosudarstvennyy registr sakharnogo diabeta: epidemiologicheskaya kharakteristika insulin-nezavisimogo sakharnogo diabeta. *Diabetes mellitus*. 1998;1(1):41-43. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6215>.

КНИГИ И МОНОГРАФИИ

У книги один или несколько авторов

- Гиляревский С.Р. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению. — М.: Медиа Сфера, 2008. [Gilyarevskii SR. Miokardity: sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniyu. Moscow: Media Sfera; 2008. (In Russ.)]

- Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

- Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

У книги один или несколько редакторов

- Инфекции, передаваемые половым путем / Под ред. В.А. Аковбяна, В.И. Прохоренкова, Е.В. Соколовского. — М.: Медиа Сфера, 2007. [Infektsii, peredavaemye polovym putem. Ed. by V.A. Akovbyan, V.I. Prokhorenkov, E.V. Sokolovskiy. Moscow: Media Sfera; 2007. (In Russ.)]

- Operative obstetrics. 2nd ed. Ed. by L.C. Gilstrap, F.G. Cunningham, J.P. VanDorsten. New York: McGraw-Hill; 2002.

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ

- Пархоменко А.А., Дейханова В.М. Оказание медицинской помощи больным, перенесшим инфаркт головного мозга, на амбулаторно-поликлиническом этапе // Всероссийская научно-практическая конференция «Пути развития первичной медико-санитарной помощи»; Ноябрь 13–14, 2014; Саратов. [Parkhomenko AA, Deikhanova VM. Okazanie meditsinskoi pomoshchi bol'nym, pereneshim infarkt golovnogogo mozga, na ambulatorno-poliklinicheskom etape. (Conference proceedings) Vserossiiskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya "Puti razvitiya pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi"; 2014 Nov 13–14; Saratov. (In Russ.)]. Доступно по: <http://medconfer.com/node/4128>. Ссылка активна на 12.12.2014.

- Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13–15; Leeds, UK. Ed. by P. Harnden, J.K. Joffe, W.G. Jones. New York: Springer; 2002.

ТЕЗИСЫ В МАТЕРИАЛАХ КОНФЕРЕНЦИИ

- Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3–5; Kinsdale, Ireland. Ed. by J.A. Foster, E. Lutton, J. Miller, et al. Berlin: Springer; 2002. P. 182–91.

ДИССЕРТАЦИИ

- Бузаев И.В. Прогнозирование изменений центральной гемодинамики и выбор метода пластики левого желудочка при хронических

аневризмах сердца: Дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2006. [Buzaev IV. Prognozirovanie izmenenii tsentral'noi gemodinamiki i vybor metoda plastiki levogo zheludochka pri khronicheskikh anevrizmakh serdtsa. [dissertation] Novosibirsk; 2006. (In Russ.)]. Доступно по: <http://www.buzaev.ru/downloads/disser.pdf>. Ссылка активна на 12.12.2014.

• Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans. [dissertation] Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

III. Английский язык и транслитерация.

При транслитерации рекомендуется использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names / Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press, как British Standard. Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой <https://translit.net/ru/bgn/>.

IV. Таблицы следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны. Таблицы должны иметь заглавие на русском и английском языках.

V. Рисунки (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала минимальный (за исключением работ, где это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подрисуночной подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны. Рисунки должны иметь заглавие на русском и английском языках. Надписи на рисунках также должны быть продублированы на английском языке.

VI. Фотографии, отпечатки экранов мониторов (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации необходимо предоставить в виде файлов формата *.jpeg, *.bmp, *.gif, *.tif (*.doc и *.docx — в случае, если на изображении нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть >300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название,

соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисуночную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в тексте.

VII. Сокращения. Все используемые аббревиатуры и символы необходимо расшифровать в примечаниях к таблицам и подписям к рисункам с указанием на использованные статистические критерии (методы) и параметры статистической вариабельности (стандартное отклонение, стандартная ошибка среднего и пр.). Статистическую достоверность / недостоверность различий данных, представленных в таблицах, рекомендуется обозначать надстрочными символами *, **, #, ##, †, ††, ‡, ‡‡ и т. п.

VIII. Соответствие нормам этики. Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных — соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета).

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Рецензирование рукописей статей, поступающих в редакцию журнала «Аспирантский вестник Поволжья», осуществляется с целью отбора наиболее актуальных и перспективных научных работ, результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, отражающих современное развитие научных отраслей. Рецензированию подлежат все рукописи, поступающие в редакцию журнала «Аспирантский вестник Поволжья». Заместитель главного редактора или ответственный секретарь направляют рукопись на рецензирование членам редакционной коллегии, которые являются признанными специалистами в соответствующей области знаний и имеют в течение последних 3 лет публикации по тематике рецензируемых статей. Рецензенты в срок от 2 до 4 недель проводят экспертизу рукописи и направляют в редакцию журнала (по почте, e-mail) рецензию.

При экспертизе специалист дает оценку структуре, содержанию рукописи, обращая внимание на актуальность, научную новизну, практическую значимость научного исследования, грамотность изложения материала, достоверность полученных результатов, обоснованность выводов, характер иллюстративного материала, стиль текста, оформление списка литературы. Текст рецензии заканчивается рекомендацией рукописи к опубликованию в соответствующем разделе. При наличии замечаний, рукопись возвращается редакцией автору на доработку, после чего отправляется на повторное рецензирование.

После получения рецензии, редакцией журнала принимается решение об опубликовании, о возвращении рукописи автору на доработку либо об отказе в публикации. На основе принятого решения автору (авторам) направляется информационное письмо и копия рецензии. Если статья нуждается в доработке, с учетом замечаний рецензента, то в письме даются рекомендации по доработке. Мотивированный отказ в публикации по результатам рецензирования направляется авторам по электронной почте.

Статья, направленная автором (авторами) в редакцию после доработки, рассматривается в общем порядке. В случаях, если автор статьи не согласен с замечаниями рецензентов, возможно привлечение независимых экспертов из числа ведущих научных сотрудников в соответствующей области знания для проведения повторного рецензирования статьи.

Рецензирование рукописи статей проводится членами редакционной коллегии журнала на общественных началах.

Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией первого варианта статьи. Датой одобрения статьи является дата получения статьи после устранения замечаний рецензента. Датой принятия статьи к печати считается дата одобрения ее членами редакционной коллегии. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и техническая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала с опубликованной рукописью. Авторы, проживающие в Самаре, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородным Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора, ответственного за переписку.

ИНФОРМАЦИЯ

Адрес редакции: 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89. Тел.: +7(846)333-30-86. E-mail: aspvestnik@list.ru, aspirantura_samgmu@mail.ru.

Архив журнала «Аспирантский вестник Поволжья» в сети Интернет: www.aspvestnik.com.

