



#1 (41), 2019 część 2

Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe

(Warszawa, Polska)

Czasopismo jest zarejestrowane i publikowane w

Polsce. W czasopiśmie publikowane są artykuły ze

wszystkich dziedzin naukowych. Czasopismo

publikowane jest w języku polskim, angielskim,

niemieckim i rosyjskim.

Artykuły przyjmowane są do dnia 30 każdego
miesiąca.

Częstotliwość: 12 wydań rocznie.

Format - A4, kolorowy druk

Wszystkie artykuły są recenzowane

Każdy autor otrzymuje jeden bezpłatny egzemplarz
czasopisma.

Bezpłatny dostęp do wersji elektronicznej
czasopisma.

Zespół redakcyjny

Redaktor naczelny - Adam Barczuk

Mikołaj Wiśniewski

Szymon Andrzejewski

Dominik Makowski

Paweł Lewandowski

Rada naukowa

Adam Nowicki (Uniwersytet
Warszawski)

Michał Adamczyk (Instytut Stosunków
Międzynarodowych)

Peter Cohan (Princeton University)

Mateusz Jabłoński (Politechnika
Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)

Piotr Michałak (Uniwersytet
Warszawski)

Jerzy Czarnecki (Uniwersytet
Jagielloński)

Kolub Frennen (University of
Tübingen)

Bartosz Wysocki (Instytut Stosunków
Międzynarodowych)

Patrick O'Connell (Paris IV Sorbonne)

Maciej Kaczmarczyk (Uniwersytet
Warszawski)

#1 (41), 2019 part 2

East European Scientific Journal

(Warsaw, Poland)

The journal is registered and published in Poland. The
journal is registered and published in Poland.

Articles in all spheres of sciences are published in the

journal. Journal is published in **English, German, Polish**
and Russian.

Articles are accepted till the 30th day of each month.

Periodicity: 12 issues per year.

Format - A4, color printing

All articles are reviewed

Each author receives one free printed copy of the
journal

Free access to the electronic version of journal

Editorial

Editor in chief - Adam Barczuk

Mikołaj Wiśniewski

Szymon Andrzejewski

Dominik Makowski

Paweł Lewandowski

The scientific council

Adam Nowicki (Uniwersytet
Warszawski)

Michał Adamczyk (Instytut Stosunków
Międzynarodowych)

Peter Cohan (Princeton University)

Mateusz Jabłoński (Politechnika
Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)

Piotr Michałak (Uniwersytet
Warszawski)

Jerzy Czarnecki (Uniwersytet
Jagielloński)

Kolub Frennen (University of
Tübingen)

Bartosz Wysocki (Instytut Stosunków
Międzynarodowych)

Patrick O'Connell (Paris IV Sorbonne)

Maciej Kaczmarczyk (Uniwersytet
Warszawski)

**Dawid Kowalik (Politechnika
Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)**
**Peter Clarkwood(University College
London)**
Igor Dziedzic (Polska Akademia Nauk)
**Alexander Klimek (Polska Akademia
Nauk)**
**Alexander Rogowski (Uniwersytet
Jagielloński)**
Kehan Schreiner(Hebrew University)
**Bartosz Mazurkiewicz (Politechnika
Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)**
Anthony Maverick(Bar-Ilan University)
**Mikołaj Żukowski (Uniwersytet
Warszawski)**
**Mateusz Marszałek (Uniwersytet
Jagielloński)**
**Szymon Matysiak (Polska Akademia
Nauk)**
**Michał Niewiadomski (Instytut
Stosunków Międzynarodowych)**
Redaktor naczelny - Adam Barczuk

1000 kopii.

**Wydrukowano w «Aleje Jerozolimskie
85/21, 02-001 Warszawa, Polska»**

**Wschodnioeuropejskie Czasopismo
Naukowe**

**Aleje Jerozolimskie 85/21, 02-001
Warszawa, Polska**

E-mail: info@eesa-journal.com ,

<http://eesa-journal.com/>

**Dawid Kowalik (Politechnika
Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)**
**Peter Clarkwood(University College
London)**
Igor Dziedzic (Polska Akademia Nauk)
**Alexander Klimek (Polska Akademia
Nauk)**
**Alexander Rogowski (Uniwersytet
Jagielloński)**
Kehan Schreiner(Hebrew University)
**Bartosz Mazurkiewicz (Politechnika
Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)**
Anthony Maverick(Bar-Ilan University)
**Mikołaj Żukowski (Uniwersytet
Warszawski)**
**Mateusz Marszałek (Uniwersytet
Jagielloński)**
**Szymon Matysiak (Polska Akademia
Nauk)**
**Michał Niewiadomski (Instytut
Stosunków Międzynarodowych)**
Editor in chief - Adam Barczuk

1000 copies.

**Printed in the "Jerozolimskie 85/21, 02-
001 Warsaw, Poland»**

East European Scientific Journal

**Jerozolimskie 85/21, 02-001 Warsaw, Po-
land**

E-mail: info@eesa-journal.com ,

<http://eesa-journal.com/>

СОДЕРЖАНИЕ

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

Shadlinski V.B., Abdullayev A.S.

STRUCTURAL FEATURES OF THE LABIAL SALIVARY GLANDS OF NEWBORNS AND CHILDREN UP TO 1 YEAR..... 4

Жерлицина Л.И.

ЗНАЧЕНИЕ ЭКСТРАКАРДИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В ГЕНЕЗЕ АТИПИЧНОЙ СТЕНОКАРДИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА. ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ 8

Марковский В.Д., Зверева И.С.

ВПЛИВ МАТЕРИНСЬКОЇ СТАФИЛОКОКОВОЇ ІНФЕКЦІЇ НА ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ НАЩАДКІВ.....16

Козлова М.В., Мкртумян А.М., Белякова А.С., Сухоруких М.О.

ОСОБЕННОСТИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ПОЛНЫМ ОТСУТСТВИЕМ ЗУБОВ И ОСТЕОПОРОЗОМ23

Лискина И.В., Терешкович А.В., Загаба Л.М.

ТКАНЕВЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ CD68+ КЛЕТОК И АНТИГЕНОВ *M. TUBERCULOSIS* ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ИССЛЕДОВАНИЯ ОПЕРАЦИОННОГО МАТЕРИАЛА ПРИ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ.....28

Мамедов Ф.Ю., Расулова М.А., Алиева Е.Р., Мамедов Р.М., Оруджев А.Г.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСНОВНЫХ НАПРАВЛЕНИЙ ОРГАНИЗАЦИИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ПСИХИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ37

Пирогова В.И., Ошуркевич О.О.

ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА И ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ УГРОЗЫ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ РЕТРОХОРИАЛЬНОЙ ГЕМАТОМОЙ41

Савранский Ф. З., Чигарина С. Е., Гришин П. О.,

Хайкин М. Б., Калининкова Е. А., Симахов Р. В.,

АНТРОПОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД ПРИ ИЗУЧЕНИИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К КАРИЕСУ ЗУБОВ.45

Железов Д.М., Салех О.С.

АКУШЕРСЬКІ РИЗИКИ ПРИ МІОМІ МАТКИ: ВІКОВИЙ АСПЕКТ.50

Степанова С. В., Фесенко В.І.,

ВИКОРИСТАННЯ ІМУНОТРОПНИХ ПРЕПАРАТІВ В ПАРОДОНТОЛОГІЇ52

Яковцова.И. И., Титов.Е. В., Ивахно.И. В., Данилюк.С. В., Абдуллаева.А. Б.

ЭКСПРЕССИЯ ВИМЕНТИНА, Е-КАДГЕРИН, TGF- β , ЦИТОКЕРАТИНОВ 7 И 20 В НЕИНВАЗИВНЫХ УРОТЕЛИАЛЬНЫХ РАКАХ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ, КАК МАРКЕРЫ ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ И КРИТЕРИИ ПРОГНОЗА ЗАБОЛЕВАНИЯ.....56

Вишнева Е.М., Шамбатов М.А.

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ПРОФИЛАКТИКА: ФАКТОРЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА СРЕДИ ВРАЧЕЙ И СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА.....60

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

Shadlinski V.B., Abdullayev A.S.

head of department, member of RAMS,

Azerbaijan Medical University, Department of Human anatomy, doctor in medicine, professor

associate professor, PhD in Medicine

Azerbaijan Medical University, Department of Human anatomy,

STRUCTURAL FEATURES OF THE LABIAL SALIVARY GLANDS OF NEWBORNS AND CHILDREN UP TO 1 YEAR

Summary. Preparations of the upper and lower lips of 12 newborns and 5 children up to 1 year were used. In newborns the largest salivary glands are located in the upper lip, where they are located in the submucosal layer of 3-4 rows, mainly along the branching vessels and nerves. The size of the inferior labial gland is significantly smaller than the upper labial glands. The difference in the number of glands of the upper lip in children under 1 year and newborns is not statistically significant. The size of the upper labial glands increases significantly compared with the previous age period.

The morphological and functional properties of the mucous membrane of the upper and lower lips are largely predetermined by the fact that, because of their anatomical location, they come into contact with food and inhaled air before their other organs of the oral cavity and by their secretion are not only involved in the initial stages of splitting carbohydrates, but also have a significant effect on some physiological processes occurring in the oral cavity [1, c.4-6; 2, p.157-162; 3, p.71-75; 4, p.146-154].

Despite the relatively small size, the large number of labial glands, localized in the submucosa and opening with its ducts to the epithelial surface of the mucous membrane of the lips prevents it from drying out, besides their secret restores cracks and abrasions on the lips, which, with reduced secretion, can have malignant transformations, performs epithelial function [5, c.90-93; 6, c.122-128; 7, c.28-31; 8, p.869-877; 9, p.802-809]. The growth of interest in morphologists in their studies of the labial salivary glands is obvious [10, p.934-938; 11, p. 847-856]. This is due, first of all, to specific topography and easily involvement of labial glands in many systemic and local pathological processes [12, p.717-721]. Using immunohistochemical methods, it has been established that secretor immunoglobulin A is produced in the labial glands, which participates in the immunology of the oral cavity [13, c.27-30; 14, p.223-232; 15, p.407-411; 16, p.167-177]. In recent years, the salivary glands have become the object of research in connection with the study of the correlation between their fatty infiltration and age, obesity and diabetes [17, p.537-542; 18, p.685-689]. The first of these studies found that age is correlated, although obesity also plays a significant role in changes. In the second study, it is argued that susceptibility to pathologies of the oral cavity in diabetes is associated with a decrease in secretion by the labial glands of statherin.

Researches has established that the labial glands themselves can become the etiological cause of lip cancer and in terms of the frequency of tumors of the salivary glands, the rank second, second only to the parotid gland [19, p.370-373; 20, p.275-280; 21, p.128-132]. The topography of the labial glands is of great importance for the normal functioning of the teeth of the

frontal group – canines and incisors, their periodontium, for the development of caries in them and processes of stone formation and dental deposits [22, p.525-528; 23, p.234-242].

However, in our opinion, the morphological features of the labial glands in the early stages of postnatal ontogenesis, in particular, in the neonatal period and in children up to 1 year old, require closer attention. It is during this period that the main adaptive mechanisms of the mucous membrane of the upper and lower lips in children are laid and develop; the secretion carried out by the labial glands plays a significant role in this.

The labial glands of children with cleft lip were used in the study [24, p.502-510]. Along with adults, the labial glands of 3-year-old children were also studied [25, p.535-539]. Also, despite the abundance of literary sources on the morphology of the labial glands, it is necessary to note some contradictory data, especially regarding the amount of secretion produced by the minor salivary glands of the oral cavity; the work indicates that the small salivary glands produce half of the total oral cavity secret [26, p.243-254], whereas, there are studies in which this figure is defined as less than 10% [12, p.717-721]. This once again proves the importance of studying the quantitative indices of the glands, especially in the early periods of postnatal ontogenesis. There are some works related to this subject, however, the morphological and morphometric features of the labial glands in the early stages of postnatal life have not been studied in detail.

The purpose of the study was to study the structural organization of the salivary glands of the upper and lower lips based on histological, histochemical and morphometric research methods.

Material and methods. For microscopic examination, preparations of the upper and lower lips of 12 newborns and 5 children up to 1 year were used. At the same time, the upper and lower lips in the middle divided from the side of the skin into two parts - right and left. On the upper lip, an incision was made in the middle of the philtrum. Then both the right and left parts of the upper and lower lips were once again divided into two parts - the medial and lateral, i.e. the part closer to the corner of the mouth. Thus, a total of 8 pieces were

obtained. The sizes of the pieces were as follows: length 10-15 mm, width 5-10 mm, thickness 3-4 mm, which corresponds to the general rules for taking material for fixation. Taking into account the specifics of the forthcoming study, the pieces intended for light-optical study were fixed in a 10% solution of acid formalin, dehydrated in alcohols of ascending concentration and housed into paraffin. Microtome sections with a thickness of 5 μ m were stained both with trivial histological (hematoxylin-eosin, van Gieson's stain, thionin) and selective histochemical methods (PAS-reaction). To clarify the relationship of the labial glands with the nerve structures of this area, silver impregnation method (according to Rasskazova) was applied. The arithmetic data obtained was subjected to statistical processing by methods of variation statistics. The nonparametric Wilcoxon U-test (Mann-Whitney) was used.

The results of the investigation and their discussion. The total number of salivary glands of the upper

lip in newborns reaches 73.0 (64-79). The lower labial glands in newborns are statistically significantly higher with a level of probability $p < 0.001$; at average number of 87.58, they have a minimum value of 77 and a maximum of 101 (table). In the lateral parts of the lower lip, 45.75 glands were found (31-58). The difference in the number of glands from the lateral areas of the lower and upper lips has a significant difference ($p < 0.001$). In this age, compared with the previous one, no noticeable changes in the topography and the shape of the glands are observed. Some increase in the size of these glands should be noted. The largest salivary glands are located in the upper lip, where they are located in the submucosal layer of 3-4 rows, mainly along the branching vessels and nerves. The upper lip gland occupies an average area of 0.15 cm^2 . The size of the inferior labial gland is significantly smaller than the upper and reaches an average value of 0.13 cm^2 ($p < 0.001$).

Table

of ratios of the number and area of the salivary glands of the upper and lower lips in newborns.

The salivary glands (n=12)		The parts of lips		Total
		Medial	Lateral	
Number of glands	Upper lip	38.42 (33-43)	34.58 (29-43)	73.0 (64-79)
	p1		<0.05	
	Lower lip	41.83 (34-48)	45.75 (31-58)	87.58 (77-101)
	p1		Statistically not significant	
	P2	<0.05	<0.001	<0.001
Area (square centimeter)	Upper lip	0.14 (0.1327-0.1468)	0.160 (0.1524-0.1681)	0.15 (0.1451-0.1575)
	p1		<0.001	
	Lower lip	0.140 (0.1317-0.1479)	0.120 (0.1127-0.1252)	0.13 (0.1252-0.1328)
	p1		<0.001	
	P2	Statistically not significant	<0.001	<0.001

Note: p – the statistical significance of the differences in the corresponding indices of the salivary glands of the lip according to the Wilcoxon criterion (Mann-Whitney) : p1 – the middle and angle of the lip; p2 – upper and lower lips.

In some glands the size and number of several lobules located along the length of the main excretory duct also increase. In the region of the lower lip, the secretor parts of the glands consist of 3-5 relatively large lobes, closely adjacent to one another. They have a rounded or oval shape and are located at the initial section and lateral branches of the main excretory duct. Their common duct is relatively wide, straight and opens on the epithelial surface of the mucous membrane with a funnel-shaped hole. In the area near the angles of the mouth among the glands, there are also bunch-form glands, looking like grapes. The main sections of them consist of a large number (from 10 to 14) of small, rounded lobules located on the lateral branches of their relatively narrow common excretory duct. According to its histological structure, the labial salivary glands of newborns are complex mixed (tubular-alveolar) glands, consisting of mucosal and serous cells. Each mucosal cell is bordered by a serous demilunes or crescents of

Giannuzzi. Both types of cells are cylindrical in shape; single granular inclusions are located on the apical part of the cytoplasm.

The nucleus with poorly developed chromatin is localized at the base of the cells. Outside, the glands are braided by dark-crumbled, basket-shaped myoepithelial cells. The nuclei of these cells are oval, localized in the center of the cells. Excretory ducts lined by one, sometimes two-layer epithelium of cylindrical shape. Only occasionally in the cytoplasm of cells of the excretory ducts is determined perpendicular, very weakly pronounced striation. The common excretory ducts are lined with 3-layer epithelium with sharp borders and cylindrical cells.

Histologically in the glands are detected myelin and non-myelin nerves, following along the vessels and ducts. They form the nerve endings in the walls of blood vessels, on the end sections and in the excretory ducts of the glands. In some places in the lamina propria

of the mucous membrane, a mildly expressed nerve plexus is revealed, from which the nerve fibers depart to epithelium. Nerve fibers entering the epithelium branch out among the epithelial cells and end with free nerve endings.

Children up to 1 year. In children up to 1 year, the total number of labial salivary glands is individual and varies. In the upper lip, the number of glands varies from 59 to 93 and has an average value of 75.6. The difference in the number of glands of the upper lip in children under 1 year and newborns is not statistically significant. The size of the upper labial glands increases significantly compared with the previous age period and reaches 0.192 cm² ($p < 0.001$).

The lower labial glands, at 88.0, have minimum and maximum values of 68 and 105, respectively. In the central areas of the lower lip, an average of 42.0 glands are found (29-52), and in the lateral areas 46.0 glands (36-58). The area occupied by the lower labial glands is 0.159 cm² and is significantly less than the area of the upper labial glands ($p < 0.01$). The lobes of the main sections of such glands, in turn, consist of lobules of various sizes and shapes, rather closely adjacent to one another. The excretory ducts of these glands are somewhat narrower, but longer than the ducts of the glands of the upper lip and often in the middle part of them are dilated in the form of an ampoule.

The ducts of the glands of the upper and lower lips are mostly straight, facing the cleft of mouth and perforate the mucosa for the most part at a right angle. The shape of the glands on the border of the lips and cheeks, near the angles of the mouth is different from the shape of the glands of the lips. The labial glands near the angles of the mouth have a complex, somewhat retracted shape. The ducts of such glands are long and narrow, are located in the center of the body of the gland and represent the main highway, from which narrow, short side branches extend at an acute angle to both sides (from 12 to 17). One part of such lateral branches of the main duct ends in lobes of a rounded shape, each of which consists of several small lobules of various shapes. Another part of the lateral branches is blunt, curved, short tubules.

Some main ducts of the glands of the magistral branching type are slightly curved near their openings and narrowed within the openings themselves and perforate the mucous membrane at an acute angle. Microscopic examination of the mucous membrane of the lips consists of loose unformed fibrous connective tissue. Proper plate forms microscopic size of papilla and is covered with stratified squamous epithelium.

In the submucosal layer of the lips, a significant number of labial glands are noted, which, in the form of their secretor parts, belong to complex tubular-alveolar formations. The structural features of the labial glands are mixed, but with a predominance of mucosal secretor sections and have the crescents of Giannuzzi. Mucosa cells larger in comparison with serous occupy the central part of the secretor section. The nuclei of mucosal cells are always located at their base, they are flattened. The cytoplasm of mucocytes has a cellular structure.

Intercellular secretor canaliculi are located between the glandular cells. Outside of the mucocytes are myoepithelial cells. Striated ducts are moderately developed, they are long and branching. There are often narrowings and balloon-like extensions found in them. The cylindrical epithelium lining them has mild basal striation.

In the postnatal period, the nervous apparatus of the mucous membrane of the lips undergoes further differentiation due to the changed conditions of existence and the way of feeding. In a well vascularized mucous membrane, predominantly the myelin nerve fibers along the vessels are passed. At the base of the papillae of the lips and salivary glands, receptor devices are found in the form of encapsulated glomeruli. The myelin nerve fiber enters the papilla and the secretor section of the glands, its covering expands as a bulb.

As noted, interest in the study of the morphology of the labial salivary glands is steadily increasing and the clinical significance of these studies is quite large. It is noted that in the postnatal period, the epithelial layer of the mucous membrane of the lips increases in thickness by two times and reaches up to 600 microns by the puberty period [27, c.19]. The glands of the lips increase significantly in childhood. However, in the childhood period, as indicated in the study, labial glands are characterized by lability of structural and functional differentiation, which lasts up to 14-15 years. It should be noted that the researchers did not associate the reason for such a lability of structural differentiation with the changed living conditions and nutritional patterns in children compared with the preterm intrauterine period. When studying the serous secretory parts of the labial glands in newborns and children, it was established that in the first serous acini consists of cells with basophilic cytoplasm [28, p.7-10]. In children, the secretory cells of the serous regions contain PAS-positive apical granules. Further, in the cytochemical relation, an increase in sialomucins and sulfomucins in these cells is observed. In addition to the qualitative changes in secretory cells, it is necessary to note the different features of the topography of the labial glands, namely the differences in their localization in the medial and lateral parts of the lips, finding them also between the muscle bundles, especially near the corners of the mouth. Our data are consistent with other studies on this issue [29, p.1552-1556].

Thus, given the importance of the secretion of the labial glands when restoring the mucous membrane of the upper and lower lips and taking into account our data on topographic-anatomical features, relationships with nerves and blood vessels, areas of the highest concentration of the salivary glands of the lips, more gentle surgical interventions are recommended. In the clinics of the maxillofacial, plastic surgery for the removal of tumors, congenital defects in order to preserve the integrity of the structure of the glands.

References.

1. Гемонов В.В., Могильный М.Л. Защитные свойства поверхностных слоев эпителия слизистой оболочки полости рта. Стоматология, 1996, №3, с.4-6

2. Idris A.M, Warnakulasuriya K.A, Ibrahim Y.E, Hartley R, Paterson K, Patel B, Nilsen R, Johnson N.W. Characterization of an amorphous deposit in the lamina propria in oral snuff users in the Sudan as collagen. *J.Oral Pathol Med*, 1998, vol.27, № 4, p.157-162.
3. Sewerin G.B. The contact zone of human lips. *Acta Odont.Scand.*, 1974, vol.32, №1, p.71-75.
4. Shin Chin Jin, Kazutaka Kasai, Tadamasa Iwasawa, Eisaku Kanazawa. Lip form responses to changes in maxillar position. *J.Nihon Univ. Sch.Dent.*, 1996, vol.38, №3/4, p.146-154.
5. Банченко Г.В, Рабинович И.М, Терехова Н.В, Филоненко О.Ф. Анатомо-физиологическая характеристика малых слюнных желез слизистой оболочки полости рта. *Стоматология*, 1992, №2, с.90-93.
6. Варшавский А.И, Губерская Т.А, Панченко К.И. Сравнительная клинико-морфологическая характеристика регионарного кровообращения околоушных и губных слюнных желез при болезни Шегрена и хроническом паренхиматозном паротите. *Терапевтический архив*, 1992, т.64, №3, с.122-128.
7. Гаубеншток Л.М, Леонтьев В.К. Количественно-топографическая характеристика малых слюнных желез губ. *Стоматология*, 1990, №6, с.28-31.
8. Daniels T.E, Whitcer I.P. Association of patterns of labial salivary gland inflammation with kerato conjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum.*, 1994, №37, p.869-877.
9. Wallaert B, Janin A, Lasselle P, Copin M.C, Devisme L, Gosset P, Gosselin B, Tonnel A.B. Airway-like inflammation of minor salivary gland in bronchial asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1994, vol. 150, №3, p.802-809.
10. Hryn V.H, Sherstyuk O.O, Svintsytska N.L, Piliuhin A.V, Ustenko R.L. *Wiad Lec.* 2017; 70 (5): 934-938.
11. Andreadis D, Bakopoulou A, Leyhausen G, Epivatianos A, Volk J, Markopoulos A, Geurtsen W. *ClinOral Investig.* 2014 Apr; 18 (3) : 847-856.
12. Nowak J.K, Grulkowski I, Karnowski K, Wojtkowski M, Wolkowiak J. Optical coherence tomography of the labial salivary glands reveals age-related differences in women. *Clin Transl Sci.* 2015 Dec; 8(6) : 717-721.
13. Рабинович И.М, Белецкая Л.В, Куренкова Л.Г, Банченко Г.В. Иммунологический анализ слизистой оболочки рта и малых слюнных желез в норме. *Здравоохранение Туркменистана*, 1990, №7, с.27-30.
14. Nair P.N, Schroeder H.E. Architecture of associations of minor salivary gland ducts and lymphoid follicles in *Macaca fascicularis*. An ultrastructural study. *Cell and Tissue Research*, 1985, vol.240, №1, p.223-232.
15. Nair P.N, Zimmerli I, Schroeder H.E. Minor salivary gland duct-associated lymphoid tissue (DALT) changes with age. *Journal of Dental Research*, 1987, vol.66, №2, p.407-411.
16. Tandler B, Pinkstaff C.A, Riva A. Histochemistry of human labial salivary glands. *Anatomical Record*, 1994, vol.240, №2, p.167-177.
17. Katona K, Elekes E, Farkas N, Kneif M, Sütő G, Tornoczky T. Image analysis of fatty infiltration in labial salivary gland biopsies: extent and its correlation to age, obesity and diabetes. *J Oral Pathol Med* 2017 Aug; 46 (7) : 537-542.
18. Isola M, Lantini M, Solinas P, Diana M, Isola R, Loy F, Cossu M. *Oral Dis.* 2011 Oct; 17 (7) : 685-689.
19. De Sousa S.O, Sesso A, de Araujo N.S, de Araujo V.C. Inverted ductal papilloma of minor salivary origin: morphological aspects and cytokeratin expression. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 1995, vol.252, №6, p.370-373.
20. Gualact Domenech F, Molina Mira A, Gonzales Martinez M.A, Pons Rocher F., Mompoto Romero L, Serrano Badio E. Adenomatoid hyperplasia of minor salivary glands. *Anales Otorrinolaringologicos Iberoamericanos*, 1994, vol.21, №3, p.275-280.
21. Kusama K, Iwanari S. Intraoral minor salivary gland tumors: a retrospective study of 129 cases. *The Journal of Nihon University School of Dentistry*, 1997, vol.34, №3, p.128-132.
22. Gaubenstock L.M. Dental caries and the secretory activity of human labial minor salivary glands. *Archives of Oral Biology*, 1995, vol.40, №6, p.525-528.
23. Thuer U. Pressure from the lips on the teeth and malocclusion. *Amer.J.Orthodont.* 1986, vol.90, №3, p.234-242.
24. Stoeckelhuber M, Denys J. Loeffelbein, Olzowy B, Schmitz C, Koerdt S, Marco R. Kesting. Labial salivary glands in infants: histochemical analysis of cytoskeletal; and antimicrobial proteins. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 2016, vol.64(8): 502-510.
25. Sonesson M, Eliasson L, Matsson L. Minor salivary gland secretion in children and adults. *Arch Oral Biol.* 2003 Jul; 48 (7) : 535-539.
26. Geerling G, Raus P, Murube J. Minor salivary gland transplantation. *Dev Ophthalmol.* 2008; 41: 243-254.
27. Галкин Г.Н. Гистологическое и гистохимическое исследование эпителия преддверия рта человека в онтогенезе и экспериментальных условиях на животных. Автореф.канд. диссерт. Куйбышев, 1971, с.19.
28. Samar M.E, de Ferraris M.E, Avila R.E, de Fabro S.P. Grunberg K. Cytochemical variations of human labial salivary glands. *Revista de la Facultad de Ciencias Medicas-Universidad Nacional de Cordoba*, 1991, vol.49, №1, p.7-10.
29. Sumi M, Yamada T, Takagi Y, Nakamura T. MR imaging of labial glands. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007 Sep; 28 (8): 1552-1556.

Zherlitsina L.I.

*a Dr. habil. in medicine, leading scientific worker of science
department of restorative cardiology of Branch Kislovodsk clinic
Federal State Budgetary Institution PGNIK FMBA of Russia; Kislovodsk
Federal state budgetary institution*

*"Pyatigorsk state scientific research institute of resort study of
Federal medical biological agency" of Russia, Pyatigorsk*

Жерлицина Любовь Ивановна,

*д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник научного отдела восстановительной кардиологии
Филиала Кисловодская клиника ФГБУ ПГНИК ФМБА*

России; г. Кисловодск Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Пятигорский государственный научно-исследовательский институт курортологии

Федерального медико-биологического агентства» России, г. Пятигорск

**ЗНАЧЕНИЕ ЭКСТРАКАРДИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В ГЕНЕЗЕ АТИПИЧНОЙ
СТЕНОКАРДИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА. ОСОБЕННОСТИ
ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ
NONCARDIAC KEY FACTORS IN GENESIS OF ATYPICAL
STENOCARDII WITH PATIENTS SUFFERING FROM CORONARY HEART DISEASE.
FEATURES OF DISEASE MANAGEMENT**

Резюме. Экстракардиальные факторы: шейно-грудной остеохондроз (ШГОХ), дисфункция гипоталамуса, играют важную роль в генезе атипичного сердечно-болевого синдрома у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), видоизменяя клиническую картину и течение ИБС, что ведет к неправильной трактовке расстройств сердечной деятельности. Для выбора адекватной лечебной тактики важно оценить степень участия экстракардиальных факторов в генезе этих расстройств. Курортные лечебные факторы являются методами патогенетической терапии при сочетанной кардио-церебральной сосудистой патологии, вызывая усиление физиологической афферентации с экстеро-, интеро-, проприорецепторов в ретикулярную формацию ствола мозга и кору головного мозга. Но для потенцирования действия их лечебного эффекта, необходимо прервать патологическую рецепцию, сохранив при этом физиологическую. Это достигается физиотерапевтической блокадой симпатических узлов и сплетений. Предложенный комплекс курортного лечения усиливает синергизм позитивного действия на адаптивные системы организма, способствуя регрессу клинической симптоматики у больных ИБС с дисфункцией гипоталамуса, улучшению климатоадаптации, достижению клинической ремиссии, повышению общей эффективности курортного лечения на (30%).

Ключевые слова. Дисфункция гипоталамуса, шейно-грудной остеохондроз, атипичный сердечно-болевой синдром, базисное курортное лечение, углекислые минеральные ванны, терренкур, транскраниальная мезодиэнцефальная модуляция, бегущее магнитное поле.

Summary. Noncardiac factors are cervicothoracic osteochondrosis (CTO), hypothalamus dysfunction. They play an important role in genesis of atypical cordial pain syndrome with patients suffering from ischemic heart disease (IHD) altering clinical performance and course of IHD, which leads to the wrong interpretation of cardiac embarrassment. It is important to assess the extent of implication of noncardiac factors in genesis of the embarrassment to choose a suitable treatment policy. Resort medical factors are methods of pathogenic therapy complicated by combined cardio-cerebral vascular malformations causing strengthening of physiologic afferentation with extero-, intero-, proprioceptor in reticular formation of brain axis and cerebral cortex. However, it is necessary to interrupt pathological reception, at the same time keeping physiological one to succus the effect of their health benefit. It can be reached by physiotherapeutic blockade of sympathetic ganglion and plexus. The suggested complex of resort therapy enhances synergism of positive action on organism adaptive systems and promotes the regress of clinical symptomatology with patients suffering from ischemic heart disease complicated by hypothalamus dysfunction, improves climatic adaptation, achieves clinical remission, increases the overall effectiveness of the resort therapy by (30%).

Key words: Hypothalamus dysfunction, cervicothoracic osteochondrosis, atypical cardiac-pain syndrome, basic resort treatment, carbonic mineral bath, terrainkur, transcranial mesodiencephalic modulation, running magnetic field.

Актуальность. Исследованиями последних десятилетий установлена высокая частота атипичных проявлений ИБС у больных с сочетанной кардиоцеребральной сосудистой патологией (КЦСП) и шейно-грудным остеохондрозом, в генезе которых значимую роль играют дисрегуляторные наруше-

ния [1,2]. В формировании сочетанных кардио - церебральных сосудистых и вертеброгенных нарушений значимую роль играют расстройство центральной регуляции сердечно-сосудистой системы, адаптивных функций лимбико - гипоталамо - стволового уровня (дисфункции) и ирритация симпатической иннервации (симпатических узлов и

сплетений на шейногрудном уровне), в связи с ШГОХ, которая приводит к нарушению адаптационно-трофической функции сердца и вегетативно-метаболического его обеспечения [3]. В условиях возросших темпов, ритмов жизни, погодных аномалий, природных катаклизмов, с увеличением нагрузки на афферентные системы, механизмы регуляции не срабатывают, вплоть до их срыва. По имеющимся данным до 96,2% поступающих в Кисловодскую клинику имеют сочетание ИБС, сосудистой мозговой недостаточности, шейно-грудного остеохондроза (ШГОХ), наличие которых создает условия, когда патологическая афферентация от сердца и дистрофически измененных позвоночно-двигательных сегментов (ПДС) и сама усиливается (ее мультипликация) и усиливает возбуждение гипоталамо-ретикуло-стволовых образований с формирование разнообразных клинических синдромов [1,2,3].

Атипичная стенокардия (АС) - проблема нейро-кардиологическая. С целью индивидуализации лечения сочетанной КЦСП необходимо выделять разные клинико-патогенетические ее варианты. Одним из таких вариантов сочетания являются две клинико-патогенетические формы экстракардиального влияния на сердце при ИБС: гипоталамо-вертеброгенный кардиальный синдром (ГВКС) и вертеброгенный кардиальный синдром (ВКС), которые могут видоизменять клиническую картину ИБС, затрудняя выбор лечебной тактики [3,4]. Вертеброгенные воздействия на сердце уже были описаны ранее под разными названиями: цервикальная кардиалгия, вертеброгенная кардиалгия, псевдостенокардия, симпаталгия, пекталгия и др. При этом возможность включения гипоталамуса в патогенез вертеброгенной патологии сердца четко не очерчивалась.

ГВКС включает ряд взаимосвязанных между собой симптомов и синдромов: кардиальных, церебральных, гипоталамических, корешково-сосудистых, нервно-психической дизадаптации и др., ведущим из которых является атипичный сердечно-болевой синдром, отличающийся от стенокардии при ИБС большей продолжительностью болей (многочасовые, суточные); широкой их иррадиацией (на всю левую половину грудной клетки или большую ее часть); отсутствием положительной реакции на нитраты. Боль при ГВКС бывает настолько интенсивной и длительной, что констатируя неэффективность применяемых нитратов, нередко ставят диагноз острого инфаркта миокарда. Боль при ГВКС возникает в любое время суток, сопровождается гипоталамическими кризами чаще симпатическо-адреналового характера, приступами пароксизмальной мышечной слабости (на фоне непреодолимой тревоги, страха), нарушениями ритма и повышенными колебаниями артериального давления (АД) [5,6]. Все клинические проявления носят пароксизмальный характер и характеризуются вариабельностью течения как у разных лиц, так и у одного и того же больного в течение бо-

лезни. В формировании ГВКС играют роль сосудистые нарушения в вертебробазиллярном бассейне (ВББ) и ШГОХ, роль которого опосредуется ирритацией симпатических узлов и сплетений спинномозговых корешков, постганглионарных симпатических нервов с развитием ангиодистонических реакций позвоночных артерий, нарушением мозгового кровообращения в ВББ как преходящего, так и стойкого характера (инсультов), с дисфункцией гипоталамо-стволовых структур. Дисфункция гипоталамуса возникает в случае снижения порога восприятия афферентной импульсации от пораженных позвоночно-двигательных сегментов (ПДС) и повышения возбудимости структур ствола мозга и больших полушарий. В этих условиях рефлекторная дуга, афферентным звеном которой являются рецепторы и нервы пораженных позвоночно-двигательных сегментов на шейно-грудном уровне замыкается в стволе мозга, в том числе в гипоталамусе. Циркуляция патологической импульсации по замкнутой кольцевой системе (сердце-позвоночник-гипоталамус -КГМ -позвоночник), приводит к широкому полиморфизму клинических проявлений. Дисфункция гипоталамуса может оказывать парадоксальное регулирующее влияние на сердце вызывая нарушение адаптационно-трофической его функции, дисфункцию коронарного кровообращения [7].

ВКС - связан с ирритацией спино-мозговых корешков, вегетативных ганглиев, которые инициируют висцеро-висцеральные рефлексы, дуги которых замыкаются в ганглиях периферической цепи, выполняющих роль периферических центров. Афферентная импульсация (симпатическая и соматическая) поступает в ретикулярную формацию ствола мозга, которая тесно связана с задним гипоталамусом. Афферентная импульсация, по ретикулоспинальным путям поступает в симпатические центры боковых рогов спинного мозга и в составе передних его корешков выходит на соответствующий уровень пограничного симпатического ствола и далее на внутриорганные симпатические узлы. Таким образом, патологическая импульсация замыкается на сегментарно-вегетативном уровне. На периферии (в органах) по мере усиления патологической импульсации, возникает ряд изменений: нарушается адаптация к болевым и термическим раздражителям с резким снижением порога возбудимости, с развитием гуморальных, сосудистых, метаболических нарушений. На периферии создается вторичный очаг раздражения, в свою очередь являющийся источником болей и поддерживающий перераздражение центров. Ведущим клиническим симптомом ВКС являются кардиалгии, симпаталгии. Боли многочасовые, суточные, без широкой иррадиации, чаще по сегментарному типу, не связаны с физической нагрузкой, появляются после длительно фиксированной позы, простуды или при неловком движении. Нитраты не купируют боль, усиливая симпаталгии. Ирритация

симпатических узлов и сплетений при ШГОХ оказывает отрицательный ино- и хронотропный эффект.

Для выбора адекватной лечебной тактики важно оценить степень участия экстракардиальных факторов в генезе сердечно-сосудистых расстройств. Правильная трактовка атипичного сердечно-болевого синдрома и дифференцированный подход к лечению позволит избежать диагностических и тактических ошибок.

Цель. Разработать систему ранней диагностики атипичной стенокардии у больных ишемической болезнью сердца с нарушением экстракардиальных механизмов регуляции для выработки адекватной лечебной тактики.

Материал и методы. Больные с кардио-церебральной патологией атеросклеротического и вертебрального генеза. Методы исследования: ЭКГ, в том числе суточное мониторирование ЭКГ, велоэргометрия, РЭГ, в том числе при однократных воздействиях бегущим магнитным полем на рефлекторно-сегментарные зоны вегетативной иннервации сердца и процедурах транскраниальной мезодизэнцефальной модуляции магнитным полем.

Бегущее магнитное поле с воздействием паравертебрально на рефлекторно-сегментарные зоны вегетативной иннервации сердца (C-V-C-VIII и Th-1-Th-V) по авторской методике [5]; транскраниальная мезодизэнцефальная модуляция с лобно-затылочным расположением электродов по авторской методике [6].

Базовое курортное лечение (БКЛ): санаторно-курортный режим, диетическое питание (диета 10); щадяще-тренирующий режим двигательной активности по маршрутам терренкура (МТ) №1-2; прием питьевых минеральных вод Кисловодского нарзана средней минерализации, углекислых минеральных ванн (УМВ) с содержанием CO_2 - 0,8-1,1 г/л, $t^\circ=35-36^\circ\text{C}$, длительностью 10-15 минут, через день, на курс №8. Полученные результаты обрабатывали методом вариационной статистики с использованием компьютерной программы Microsoft Excel (версия 5).

Результаты. Комплексное обследование (1993-2016гг) 1800 больных ИБС в сочетании с ШГОХ и сосудистой мозговой недостаточностью в ВББ, в возрасте от 30 до 65 лет выявило полиэтиологическую и полипатогенетическую природу атипичной стенокардии у 66,7% больных. Атипичный сердечно-болевой синдром выявлен у 54,1% больных с сосудистой мозговой недостаточностью в ВББ и ШГОХ, в том числе с дисфункцией гипоталамуса и у 12,6% – с раздражением шейных и грудных симпатических образований. У 71,9% больных выявлялись симптомы нервно-психической дизадаптации с преобладанием психо-эмоциональных расстройств обсессивно-фобического и астено-депрессивного характера. Сопоставление патологических изменений на ЭКГ и РЭГ с клиническими особенностями сердечно-болевого синдрома выявило у 51,4% больных сочетание ишемии миокарда с выраженным повышением тонуса внутренних сонных

и левой позвоночной артерий ($p=0,05$) и у 15,3% ($p<0,01$) - диффузные нарушения процессов реполяризации с выраженной межполушарной асимметрией, свидетельствующих о неблагоприятном влиянии на кровоснабжение и метаболизм миокарда. Одним из маркеров гипоталамических и вертеброгенных влияний на сердце служит интервал QT на ЭКГ. Электрофизиологический феномен стартовой дизадаптации при велоэргометрической пробе, характеризующийся удлинением интервала Q-T на 1-й ступени нагрузки – 25 ватт (от 1-й к 3-й минуте) и 75 ватт (от 1-й к 3-й минуте), свидетельствует о недостаточном или неадекватном адренергическом обеспечении перевода систем регуляции (гипоталамуса и ствола мозга) из покоя в деятельное состояние. Он имеет сходство с описанным ранее И.И.Великановым (1991) феноменом атонии ретикулярной формации ствола мозга, при котором наблюдается замедленный переход от состояния покоя к бодрствованию с нарушением функции сердечно-сосудистой системы, вследствие блокады выходящих активирующих влияний РФ на высележащие структуры мозга. Удлинение QT при малой нагрузке коррелировало с урежением пульса ($r=0,68$, $p<0,01$). На 6-й минуте отдыха в восстановительном периоде удлинение интервала QT коррелировало с увеличением ЧСС ($r=0,73$, $p<0,001$). Результаты ЭхоКГ у 73,4% больных выявлена диастолическая дисфункция, концентрическая гипертрофия левого желудочка.

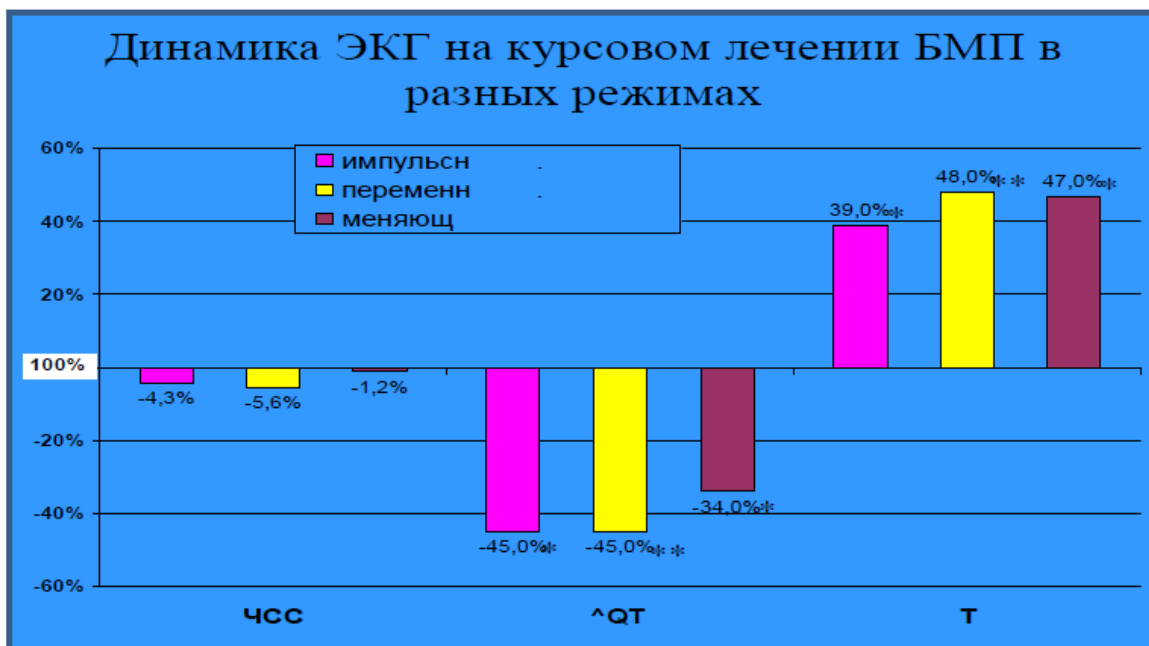
Медикаментозное лечение у больных ИБС в сочетании с ГВКС и ВКС отличается от традиционной терапии при ИБС без указанных синдромов. Нитраты не эффективны, ввиду усиления сосудисто-мозговых нарушений и симпаталгий. Дифференцированно назначались бета-адреноблокаторы, широкое применение находят блокаторы альфа-адренорецепторов (пирроксан, редергин), вегетотропные (беллоид, беллатаминал, белласпон), седативные препараты (адаптол, глицин, фенибут, грандаксин) и по показаниям антидепрессанты.

Курортные лечебные факторы (КЛФ) являются методами патогенетического воздействия при сочетанной КЦСП, усиливая систему саногенеза. Но, учитывая сложность ГВКС, заключающегося в вовлечении в патологический процесс целого ряда органов и систем и патологической рецепции, целесообразно для усиления эффекта КЛФ прервать патологическую рецепцию, сохранив при этом физиологическую. Это достигается физиотерапевтической блокадой симпатических узлов и сплетений.

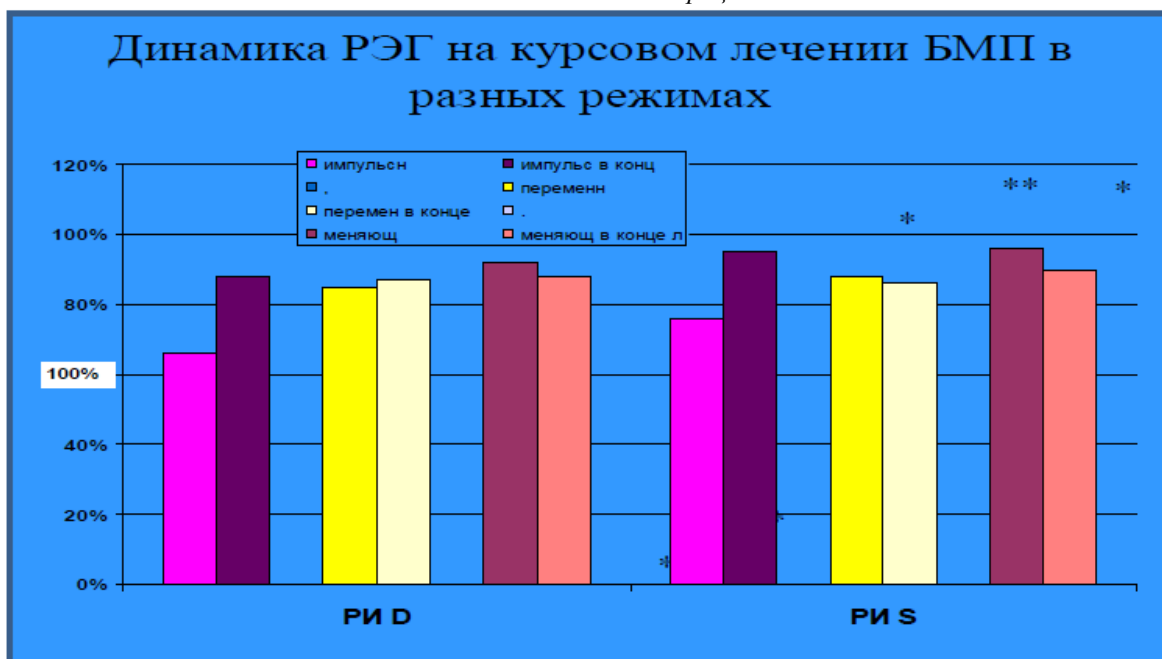
Было отобрано 500 больных, разделенных на 2 группы, которые дополнительно получали физиотерапевтические методы лечения. У 250 чел в дополнение к БКЛ для снятия сердечно-болевого синдрома использовалась физиотерапевтическая блокада сегментарных отделов вегетативной регуляции деятельности сердца с применением БМП с наложением плоских магнитных индукторов паравертебрально с обеих сторон на область (C-VIII-Th-V), шейный отдел позвоночника (+), грудной отдел (-) с подбором оптимального режима

БМП на основе однократных воздействий всех 3-х режимов у одного и того же больного: импульсного (с частотой 100 Гц, переменного -50 Гц и меняющегося –со сменой 100 Гц на 50Гц в одной процедуре) – на 1-й, 2-й и 3-й день под ЭКГ и РЭГ контролем и назначения курса лечения в выбранном режиме при одной и той же частоте реверсирования магнитного поля (МП) 1,5Гц, с продолжительностью процедуры 8 минут. На курсовом лечении частота реверсирования МП постепенно увеличивается от 1,5 Гц

до 15Гц, а продолжительность процедуры – от 8 до 15 минут. Напряжение магнитной индукции составляет 30мТл, 3 процедуры назначались ежедневно, остальные через день, на курс 8-10 процедур. Однократное и курсовое воздействие БМП в индивидуально подобранном режиме положительно влияет как на клиническое состояние больных, так и на электрофизиологические процессы в миокарде,

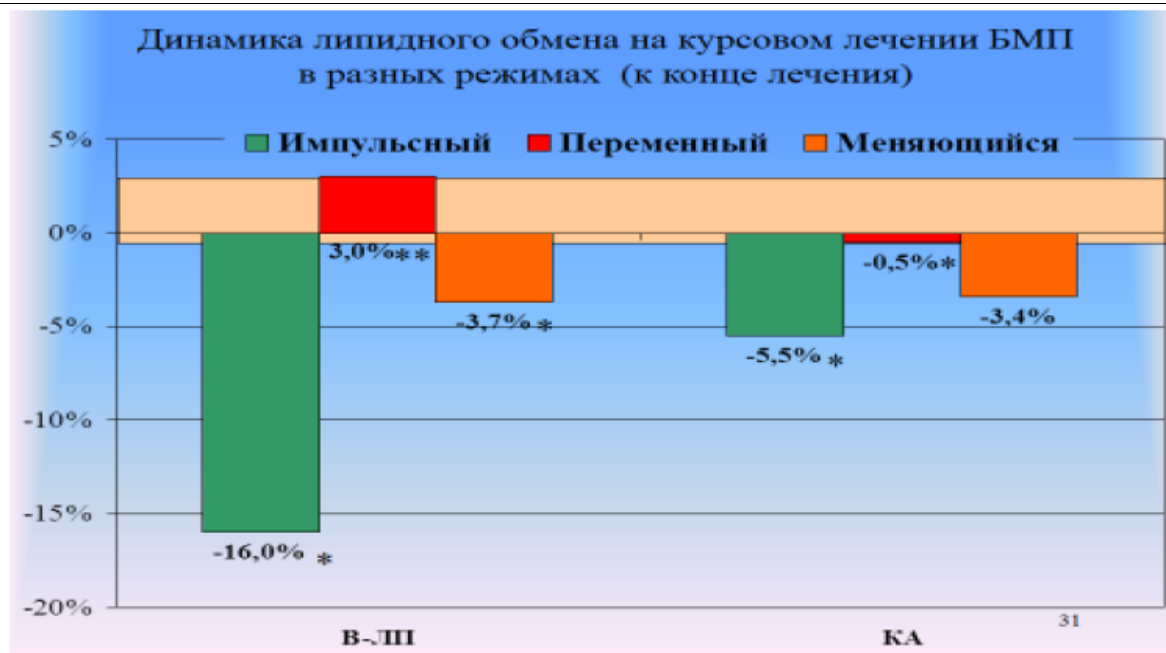


Отмечена большая «тропность» импульсного режима БМП к сосудам мозга, а переменного и меняющегося – к патологии сердца.



Включение БМП в общекурортный комплекс выявило положительный результат лечения у 93% больных, улучшалось как клиническое состояние,

показатели ЭКГ, РЭГ, так и показатели системной гемодинамики, липидного обмена и системы гемостаза.

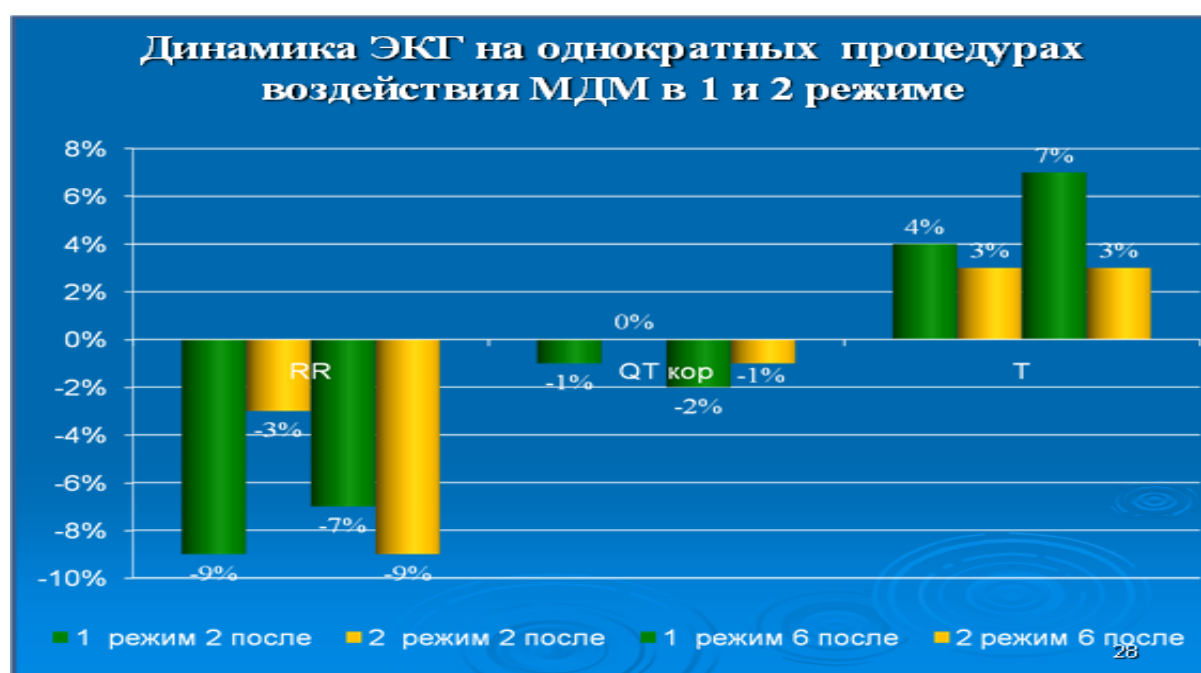


Длительность терапевтического эффекта у больных, получавших лечебный комплекс с БМП (6-11 месяцев) сохранялась у 90,5% больных.

250 человек в дополнение к БКЛ получали процедуры транскраниальной мезодиэнцефальной модуляции (ТКМДМ) с воздействием на пациента по лобно-затылочной методике: катод (+) в области лба, анод (-) на затылке; посредством электрического сигнала (0,1 Ма) импульсами прямоугольной формы, длительностью 4 мс в моно и 2-х фазном режиме в соотношении по амплитуде постоянного и импульсного тока (1:0,5) – 2 режим и (1:1) – 1 режим, с частотой импульсного тока от 70 до 90 Гц

циклически изменяющегося за 1 минуту, от 8 до 16 минут, с увеличением экспозиции на 2 минуты каждые 2 дня, на курс №8-10 процедур.

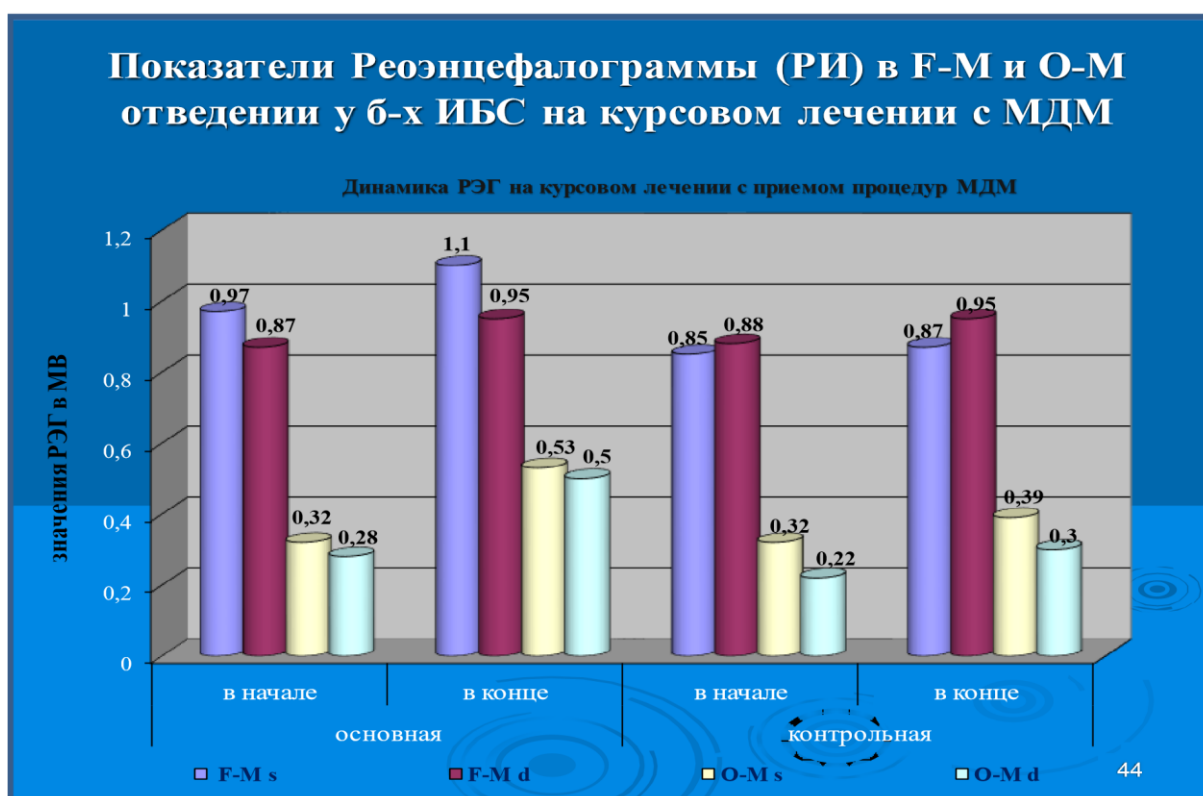
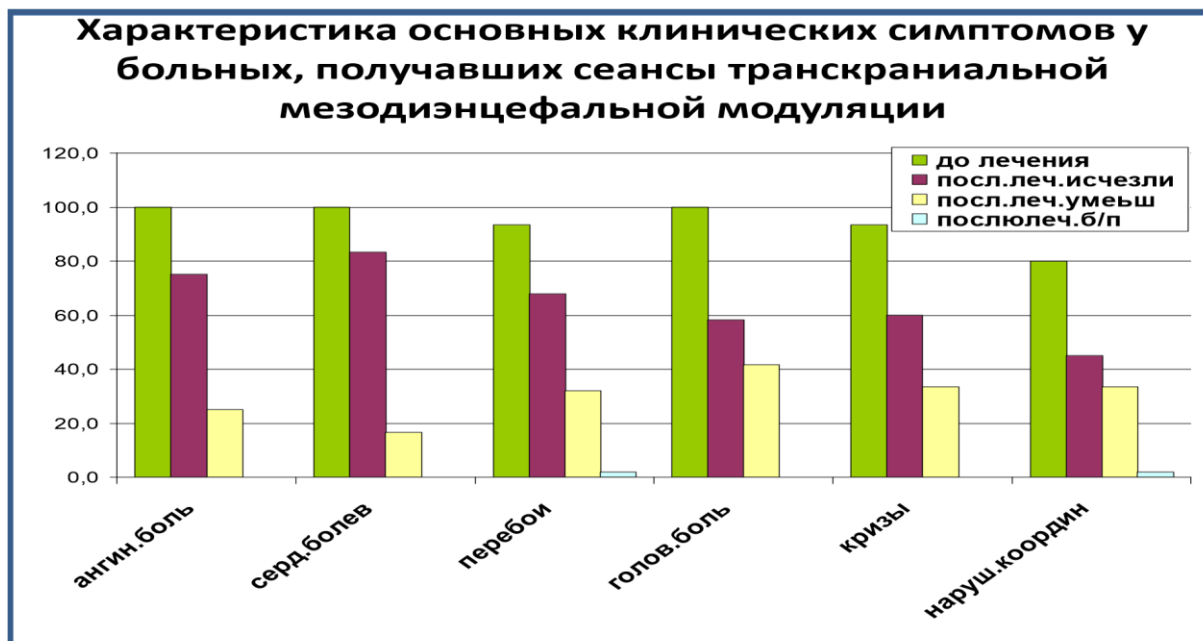
На однократных процедурах ТКМДМ: по показателям ЭКГ в обоих режимах выявлено: улучшение хронотропной функции сердца ($p < 0,05$), уменьшение дисперсии интервала QT ($p < 0,05$), улучшение процессов реполяризации ($p = 0,05$). По показателям ЭКГ лучшими были результаты у больных, получавших 1 режим, по показателям РЭГ – у больных, получавших 2 режим. По показателям АД оба режима оказывали гипотензивное действие, с большим эффектом во 2 режиме.



При курсовом лечении с применением ТКМДМ отмечалась положительная динамика основных клинических симптомов с их регрессией,

улучшалось состояние психо—эмоциональной сферы, стабилизация показателей системной гемодинамики - снижение систолического АД на 26,3%

($p < 0,001$), а диастолического – на 28,3% ($p < 0,05$).



Эффективность лечения с курсовым приемом БМП в БКЛ составила 93,3%; с курсовым приемом ТКМДМ -96,6%. При получении только БКЛ положительные изменения по основным показателям отмечены у 60,3% больных. Оценка отдаленных результатов лечения выявила сохранность терапевтического эффекта (6-11 месяцев) с включением ТКМДМ у 95,3% больных; с включением БМП – у 90% больных. Повторные курсы санаторнокурорт-

ного лечения до 5-7 раз стабилизируют патологический процесс и в 25% случаев наблюдается регрессивное течение заболевания.

Закключение.

При выборе физического фактора важно следует учитывать особенности нервной и нейро-гуморальной регуляции (признаки гиперсимпатикотонии или парасимпатикотонии), состояние ЦНС и характер сопутствующих заболеваний. Адекватно подобранные физические факторы, с учетом клинических вариантов течения заболевания позволяют

добиться стабилизации гемодинамики, пролонгировать период ремиссии в течении ИБС и улучшить качество жизни больных.

Разработанные методики (БМП, ТКМДМ), характеризующиеся увеличением от процедуры к процедуре частоты реверсирования магнитного поля и времени экспозиции, позволяют избежать привыкания к их действию, обеспечивая блокирование патологической импульсации на сердце. Увеличение продолжительности воздействия с каждой процедурой предотвращает адаптацию организма к данному физическому фактору. Теоретическим обоснованием способа является то положение, что импульсный режим с частотой 100 Гц обладает тормозным действием на вегетативные структуры и сосуды (К.Бернар), в то время как, переменный режим (с частотой 50 Гц) обладает в большей степени обезболивающим действием. Указанный технический результат достигается тем, что именно частотная характеристика на основе резонансного эффекта отвечает за информационную сторону воздействия физических факторов с биосистемой (В.М.Боголюбов, С.М.Зубкова, 1998). Преимуществом метода ТКМДМ является комплексный лечебный подход при наличии сочетанности заболеваний.

С целью ускорения и смягчения привыканий к низко- и среднегорным условиям курорта, больным с более отягощенным течением заболевания рекомендуется проведение фармакокоррекции в виде дифференцированной терапии, которая должна быть сбалансированной и осуществляться с применением нескольких препаратов с комплексным механизмом действия.

Выводы.

Воздействие на регуляторные системы преформированными физическими факторами в ранние сроки лечения повышает резервы адаптации. Терапевтический эффект достигается подбором соответствующих частотных характеристик, поскольку именно они на основе резонансного эффекта отвечают за информационную сторону воздействия физических факторов с биосистемой.

Список литературы.

1. Великанов, И.И. Некоторые вопросы патогенеза, клиники и лечения физическими факторами сочетанных церебро-кардиальных нарушений у больных атеросклерозом и шейно-грудным остеохондрозом //И.И.Великанов //«Сочетанная сосудистая патология мозга и сердца и ее лечение физическими факторами». – Пятигорск.- 1991. -С.8-44.
- 2.Великанов И.И. Санаторно-курортное лечение больных ишемической болезнью мозга и сердца в сочетании с шейным и шейно-грудным остеохондрозом //И.И.Великанов, Р.И.Мкртчян /Методические указанияКисловодск, 1983. - 9с.
3. Жерлицина, Л.И. Восстановительное лечение на курорте больных ишемической болезнью сердца в сочетании с гипоталамо-вертеброгенным кардиальным синдромом /Л.И.Жерлицина//Дисс. на соискание ученой степени канд.мед.наук.-Пятигорск.-2000.-147с.
4. Жерлицина Л.И. Атипичная стенокардия у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с гипоталамо-вертеброгенным кардиальным синдромом. Особенности лечебной тактики//Л.И.Жерлицина, И.И.Великанов /Материалы IV Международного Форума кардиологов и терапевтов, 30 марта-1 апреля 2015г, Москва, РАН, 2015.-С.80 и в журнале «Кардиоваскулярная терапия и профилактика».
5. Жерлицина, Л.И. Инфарктоподобный синдром у больных ИБС в сочетании с вертеброгенным кардиальным синдромом. Патогенез. Тактика лечения./Л.И.Жерлицина //Российский кардиологический журнал.-1999.№10С.48-49.
6. Zerlitsina, L.I., Uncontrolled arterial hypertension combined with hypothalamicvertebrogenic cardiac syndrom and its treatmentusing physical factors/L.I.Zerlitsina, I.I.Velikanov //Abstracts esh Satellite symposium «Resistant Hypertension»-St Petersburg-2012-P.-52 www.ESHsymposium2012.org
7. Жерлицина, Л.И. Феномен стартовой дизадаптации вегетативнометаболического обеспечения деятельности сердца при физических нагрузках у больных ИБС в сочетании с гипоталамо-вертеброгенным кардиальным синдромом./Л.И.Жерлицина// Профилактическая медицина.-М.-2007.-№2.-С.95-97.
8. Жерлицина, Л.И. Синдром удлиненного Q-T на ЭКГ у больных с дисфункцией гипоталамуса, шейно-грудным остеохондрозом в сочетании с ИБС./Л.И.Жерлицина, И.И.Великанов//Современные проблемы неврологии, нейрохирургии и пограничной психиатрии. Материалы конгресса: Сб.науч.тр. – Ставрополь, 1998. –С. 67-68.
9. Жерлицина, Л.И. Физические методы лечения больных ИБС в сочетании с гипоталамо-вертеброгенным кардиальным синдромом./Л.И.Жерлицина, И.И.Великанов//Кардиоваскулярная терапия и профилактика.-2006.№6.-С.144-145.
10. Великанов И.И. Способ лечения ИБС в сочетании с вертеброгенным кардиальным синдромом//И.И.Великанов, Л.И.Жерлицина, Д.И.Великанов /Бюлл.№23 «Изобретения (заявки и патенты)».-Патент №2154507.-2000.-54с.
11. Жерлицина, Л.И. Бегущее магнитное поле в реабилитации больных ИБС в сочетании с вертеброгенным кардиальным синдромом./Л.И.Жерлицина, И.И.Великанов //Российский кардиологический журнал.-1999: №10 -С.24.
12. Жерлицина, Л.И. Оптимизация параметров бегущего магнитного поля в повышении эффективности лечения больных ишемической болезнью сердца в сочетании с вертеброгенным кардиальным синдромом /Л.И.Жерлицина, И.И.Великанов//Актуальные вопросы курортной науки в России. Материалы юбилейной научно-практической конференции. Пятигорск 2000 г. С. 193-200.
13. Жерлицина, Л.И. Способ лечения и ранней (экстренной) и плановой профилактики метеопатических реакций у больных ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью I-II стадии с синдромом дизадаптации с использованием метода

транскраниальной мезодиэнцефальной модуляции./Л.И.Жерлицина, Н.В.Ефименко, И.И.Великанов, Н.П.Поволоцкая

//Патент №2422128, зарегистрирован в Гос.реестре изобретений РФ 27 июня 2011.-26с.

References

1. Velikanov, I.I. Some questions of pathogenesis, clinic and treatment by physical factors of the combined cerebro-cardial disorders with patients with atherosclerosis and cervicothoracic osteochondrosis/ I.I. Velikanov// "The combined vascular pathology of a brain and heart and its treatment by physical factors". – Pyatigorsk. - 1991. - P. 8-44.
2. Velikanov I.I. Sanatorium treatment of patients with an ischemic disease of brain and heart in combination with cervical and cervicothoracic osteochondrosis/ I.I. Velikanov, R.I. Mkrtchyan// Methodical instructions Kislovodsk, 1983. - 9 p.
3. Zherlitsina, L.I. Recovery treatment in the resort of patients with coronary heart disease in combination with a hypothalamo-vertebrogenic cardiac syndrome/ L.I. Zherlitsina// Diss. for a scientific degree competition an edging. medical sciences. - Pyatigorsk.- 2000. - 147 p.
4. Zherlitsina L.I. Atypical stenocardia with patients suffering from coronary heart disease in combination with hypothalamo-vertebrogenic cardiac syndrome. Features of medical tactics/ L.I. Zherlitsina, I.I. Velikanov// Materials IV of the International Forum of cardiologists and therapists, on 1st March — 30th April, 2015, Moscow, RAS, 2015. - P. 80 and in the journal "CardiovascularTherapy I Prophylaxis".
5. Zherlitsina, L.I. Heart attack syndrome with patients suffering from IHD in combination with vertebrogeniccardial syndrome. Pathogenesis. Treatment tactics./ L. I. Zherlitsina// Russian cardiological journal:-1999. №10-P.48-49.
6. Zherlitsina, L.I., Uncontrolled arterial hypertension combined with hypothalamo-vertebrogenic cardiac syndrome and its treatment using physical factors/L.I.Zherlitsina, I.I.Velikanov //Abstracts of Satellite symposium «Resistant Hypertension»-St Petersburg-2012-P.-52www.ESHsymposium2012.org
7. Zherlitsina, L.I. Phenomenon of starting disadaptation of vegetative and metabolic ensuring action of the heart at physical activities with patients suffering from IHD in combination with hypothalamo-vertebrogeniccardial syndrome. /L.I. Zherlitsina// Preventive medicine. - M.-2007.-№2. - P. 95-97.
8. Zherlitsina, L.I. Syndrome of the extended Q-T on ECG with patients suffering from hypothalamus dysfunction, cervicothoracic osteochondrosis in combination with IHD./ L.I. Zherlitsina, I.I. Velikanov// Modern problems of neurology, neurosurgery and boundary psychiatry. Materials of the congress: Sb.nauch.tr. – Stavropol, 1998. – P. 67-68.
9. Zherlitsina, L.I. Physical methods of treatment of patients suffering from IHD in combination with hypothalamo-vertebrogeniccardial syndrome./ L.I. Zherlitsina, I.I. Velikanov// Cardiovascular therapy and prevention.-2006.№6. – P. 144-145.
10. Velikanov I.I. A way of treatment of IHD in combination with vertebrogeniccardial syndrome// I.I. Velikanov, L.I. Zherlitsina, D.I. Velikanov/ bulletin № 23 "Inventions (applications and patents)".-Patent № 2154507.-2000. - 54 p.
11. Zherlitsina, L.I. Running magnetic field in rehabilitation of patients suffering from IHD in combination with vertebrogeniccardial syndrome./ L.I. Zherlitsina, I.I. Velikanov// Russian cardiological journal.-1999: № 10 – P. 24.
12. Zherlitsina, L.I. Optimization of parameters of the running magnetic field in increase in efficiency of treatment of patients with ischemic heart disease in combination with vertebrogeniccardial syndrome/ L.I. Zherlitsina, I.I. Velikanov// Topical issues of resort science in Russia. Materials of an anniversary scientific and practical conference. Pyatigorsk 2000, P. 193-200.
13. Zherlitsina, L.I. A way of treatment and early (emergency) and planned prevention of meteoropatic reactions at patients with coronary heart disease, hypertension of the I-II stage with a disadaptation syndrome with use of a method of transcranialmesodiencephalic modulation./ L.I. Zherlitsina, N.V. Efimenko, I.I. Velikanov, N.P. Povolotskaya// Patent No. 2422128, is registered in State. register of inventions of the Russian Federation on June 27, 2011. - 26 p.

Markovskiy V.D.*Doctor of medicine, professor the department of pathological anatomy
Kharkiv National Medical University.***Zvereva I.S.***PhD student in**Kharkiv National Medical University***Марковский Владимир Дмитриевич***доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии
Харьковского национального медицинского университета***Зверева Ирина Сергеевна***заочный аспирант кафедры патологической анатомии
Харьковского национального медицинского университета*

**INFLUENCE OF MATERNAL STAPHYLOCOCCATE INFECTION ON
PATHOMORPHOLOGICAL FEATURES OF PULMONARY ARTERY OF DESCENDANTS.
ВПЛИВ МАТЕРИНСЬКОЇ СТАФІЛОКОКОВОЇ ІНФЕКЦІЇ НА ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ
ОСОБЛИВОСТІ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ НАЩАДКІВ.**

Abstract: Fetal infection is a serious problem in modern perinatal medicine, it is the leading cause of disease rate and mortality of the newborn babies and leads to disability of older children. The immunity of a pregnant woman is reduced, metabolic processes are rebuilt, and the organism becomes more vulnerable to various infections, in particular conditionally pathogenic. Staphylococcus aureus is the most pathogenic type of staphylococcus. Golden staphylococci can cause purulent-inflammatory processes, provoking occurrence of such more dangerous conditions, e.g. septic shock, septicemia, septicopia, meningitis, and peritonitis. This paper is aimed to study pathomorphological features of the pulmonary artery of descendants of rats born from mothers with subacute prolonged infectious and inflammatory process caused by Staphylococcus aureus. Under the influence of this pathological factor certain morphological signs of endothelial dysfunction, sclerotic processes in pulmonary artery walls, increase in the expression of interleukin-6 pro-inflammatory markers and tumor necrosis factor α are witnessed in the vessels. In future, these changes can cause cardiovascular disorders.

Keywords: *pulmonary artery, descendants, staphylococcus, infectious-inflammatory process, endothelial dysfunction.*

Анотація: Внутрішньоутробна інфекція становить серйозну проблему сучасної перинатальної медицини, є провідною причиною захворюваності та смертності новонароджених дітей та призводить до інвалідизації дітей старших вікових груп. У вагітної жінки знижується імунітет, перебудовуються обмінні процеси, внаслідок чого організм стає більш вразливим до різних інфекцій, в тому числі, умовно-патогенних. Найбільш патогенним видом стафілокока, є Staphylococcus aureus. Золотистий стафілокок здатний викликати гнійно-запальні процеси, провокуючи виникнення таких небезпечніших станів, як септичний шок, септицемія, септикопемія, менінгіт, перитоніт. Метою дослідження є вивчення патоморфологічних особливостей легеневої артерії потомства щурів, народжених від матерів з підгострим пролонгованим інфекційно-запальним процесом викликаним Staphylococcus aureus. Під дією вказаного патологічного фактора в судині спостерігали морфологічні ознаки ендотеліальної дисфункції, склеротичні процеси в стінках легеневої артерії,

підвищення експресії прозапальних маркерів інтерлейкіна-6 та фактора некроза пухлин α . В подальшому дані зміни можуть призводити до кардіо-васкулярних порушень.

Ключові слова: *легенева артерія, нащадкі, стафілокок, інфекційно-запальний процес, ендотеліальна дисфункція.*

Дане дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету «Вплив материнсько-плодової інфекції на ембріогенез та фетогенез нащадків (клініко-морфологічне дослідження)», (номер державної реєстрації 0115U000987, 2015- 2019 рр.).

Вступ. Внутрішньоутробна інфекційна патологія становить серйозну проблему сучасної перинатальної медицини, є провідною причиною неонатальної захворюваності та смертності, призводить до інвалідизації дітей старших вікових категорій [1].

За даними літератури, внутрішньоутробна інфекція (ВУІ) розвивається у 27,4 -36,6% новонароджених дітей, народжених від матерів групи високого інфекційного ризику, а в структурі перинатальної смертності ВУІ обумовлюють від 11 до 45% втрат [2, 3]. Під час вагітності у жінки знижується імунітет, перебудовуються обмінні процеси, внаслідок чого організм стає більш сприйнятливим до різних інфекцій, в тому числі, умовно-патогенних. Найбільш патогенним для людського організму видом стафілокока, є Staphylococcus aureus. Золотистий стафілокок здатний викликати гнійно-запальні захворювання, провокуючи виникнення таких найнебезпечніших станів, як септицемія, септи-

копіємія, септичний шок, менінгіт, перитоніт, ендокардит, пневмонія. Дана бактерія має здатність проникати через плацентарний бар'єр, інфікуючи навколоплідні води, плодові оболонки, що на ранніх термінах гестації може закінчитися мимовільним абортom, гострим інфікуванням плода, а у новонароджених дітей аж до розвитку сепсису.

У вагітних жінок з вірусними та / або бактеріальними захворюваннями в 50-60% розвивається субкомпенсована і декомпенсована плацентарна дисфункція [4, 5], обумовлена структурними і функціональними змінами в посліді, гемодинамічними порушеннями, запальним процесом, і проявляється внутрішньоутробною гіпоксією, що часто переходить в постнатальну асфіксію [6, 7].

За даними світової статистики, асфіксія при народженні є причиною 23% всіх випадків смерті новонароджених дітей [8,9,10]. Перенесена гіпоксія сприяє виникненню патології в подальшому онтогенетичному розвитку дитини, що, в першу чергу, відбивається на стані центральної нервової системи, в 40-70% порушується функція серцево-судинної системи [11].

На сьогоднішній день є інформація про особливості морфології легеневої артерії плодів і новонароджених, народжених від матерів з ускладненою вагітністю [12,13,14]. Однак, аналіз літературних даних свідчить про нестачу інформації, що стосується дії материнської інфекції на патоморфологічні особливості легеневої артерії (ЛА). З огляду на актуальність теми, дане питання вимагає ретельного вивчення.

Метою даного дослідження: є вивчення морфологічних особливостей легеневої артерії потомства, народженого від матерів з підгострим пролонгованим інфекційно-запальним процесом викликаним *Staphylococcus aureus*.

Об'єкт і методи дослідження. Для проведення двох експериментальних досліджень використовували лабораторних щурів лінії WAG. Щурів поділили на наступні групи: в першу (група порівняння) увійшли новонароджені щурята, що перенесли гостру постнатальну гіпоксію (ГПГ), другу (основну) досліджувану групу склали плоди і новонароджені, народжені від матерів інфікованих *Staphylococcus aureus*.

У першому експериментальному дослідженні, з використанням герметичної барокамери, в умовах різкого зниження атмосферного тиску, змодельовали високогірну гіпоксію. Для моделювання гострої постнатальної гіпоксії новонароджені щурята одноразово, в 1-у добу життя, піддавалися впливу високогірній гіпоксії (створювалися умови відповідні підйому на висоту 7500 метрів), на протязі 20 хвилин, а потім виводилися з експерименту.

Другий експеримент спрямований на вивчення впливу інфекційної патології матері на стан органів та систем нащадків. На першому етапі роботи, експериментальним шляхом підібрали інфікуючу дозу для розвитку підгострого пролонгованого інфекційно-запального процесу. Референс-

штами *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) використовувалися в якості інфекційного агента. На другому етапі, в черевній порожнині самки змодельовали інфекційно-запальний процес, після чого до них підсаджували самців, і після настання вагітності, народжене потомство (плодів і новонароджених щурят) виводили з експерименту для подальшого дослідження.

Евтаназію лабораторних щурів проводили з дотриманням всіх етичних вимог згідно з правилами «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовували для експериментальних та інших цілей» (Страсбург, 1986), шляхом передозування тіопенталу натрію з подальшою деканітацією.

Після огляду легеневої артерії, вилученої під час розтину, набирали шматочки для подальшого морфологічного дослідження. Для виготовлення мікропрепаратів, фрагмент тканини судини фіксували в 10% розчині формаліну, заливали парафіном, з блоків робили зрізи товщиною $4-5 \times 10^{-6}$ м і фарбували методом за Маллорі, гематоксиліном та еозином, пікрофуксином за ван Гізоном. Вивчення гістологічних препаратів проводили на мікроскопі "Olympus BX-41" з обробкою програмою "Olympus DP-soft version 3.1. Імуногістохімічне дослідження проводили на парафінових зрізах товщиною 5-6 мкм непрямим методом Кунса. Клітини інтерлейкін-продуценти визначали за допомогою моноклональних антител (МКАт) до інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та фактору некрозу пухлин α (ФНП α) фірми Novocastra Laboratories Ltd. Адгезивні властивості ендотеліальних клітин визначали МКАт до CD34. Колагени I, III, IV типів визначали МКАт фірми Novocastra Laboratories Ltd, UK. Мікропрепарати вивчали в люмінесцентному мікроскопі «Axioskor 40». Отриманий в результаті роботи цифровий матеріал обробляли методами математичної статистики із застосуванням пакета прикладних програм IBM SPSS Statistics 22. Для оцінки відмінностей між двома малими вибірками застосовували непараметричний статистичний U-критерій Манна-Уїтні (Mann-Whitney U test).

Результати дослідження та їх обговорення.

Огляд судини проводили за допомогою лупи ($\times 3,8$ діоптрій). Легенева артерія була еластичною, з гладкою внутрішньою оболонкою білувато-сіруватого кольору, в обох досліджуваних групах.

У новонароджених щурят, що перенесли гостру постнатальну гіпоксію, та увійшли до групи порівняння, при мікроскопічному дослідженні в стінці легеневої артерії визначалося три оболонки: tunica intima – внутрішня оболонка, tunica media – середня і tunica adventitia – зовнішня (рис. 1). Ендотелій, базальна мембрана, сплетіння еластичних волокон утворюють інтиму судини, яка без чітких меж переходить в медію. Відносні обсяги tunica intima і media склали $54,74 \pm 14,36$ %, tunica adventitia – $45,4 \pm 14,36$ %.

На базальній мембрані розташовувалися одноподібні ендотеліальні клітини різні за формою та розміром, середня площа яких складала

$14,76 \pm 0,57 \times 10^{-11} \text{ м}^2$. Середня висота клітин дорівнювала $2,81 \pm 0,05 \times 10^{-6} \text{ м}$, ширина $5,95 \pm 0,15 \times 10^{-6} \text{ м}$, отримані цифри свідчать про сплюснення ендотеліального покриву в порівнянні з групою потомства, народженого від інфікованих матерів. Середня площа ядер достовірно зменшена по відношенню до основної досліджуваної групи ($7,59 \pm 0,30 \times 10^{-11} \text{ м}^2$, $p < 0,05$). Площа цитоплазми в середньому становила $7,16 \pm 0,37 \times 10^{-11} \text{ м}^2$, ядерно-цитоплазматичне співвідношення (ЯЦС) – $1,08 \pm 0,04$. В одному полі зору ($\times 1000$) зазначалося від 2 до 6 десквамованих ендотеліоцитів ($4,36 \pm 0,27$). Місцями відмічалися дрібні, слабо люмінесцентні ділянки світіння інтерлейкіну-6 ($1,800 \pm 0,13$) та фактору некроза пухлин α ($1,766 \pm 0,12$). Оптична щільність інтенсивності світіння ендотеліоцитів була відображена маркером CD34 і становила $0,720 \pm 0,01$ ум. од. св. Пофарбовані еозином базальні мембрани відокремлювали ендотеліальні клітини від сполучної тканини, містили характерний для їх структури IV тип колагену, який визначається у вигляді інтенсивного світіння ($0,901 \pm 0,01$ ум. од. св.). Також, базальні мембрани помірно накопичували нехарактерний для них III тип колагену ($0,568 \pm 0,01$ ум. од. св.), що, ймовірно, свідчить про наявність склеротичних змін.

Підендотеліальний шар (шар Лангханса) включав в себе гладкі м'язові клітини, клітини зірчастої форми, пухку тонкофібрилярну сполучну тканину, що рівномірно накопичувала колаген III і I типів. Колаген I типу був у вигляді слабого світіння ($0,264$ ум. од. св.).

Медіальна оболонка легеневої артерії сформована еластичними та колагеновими волокнами. Розрахунок відносних обсягів показав переважання еластичних волокон ($63,41 \pm 10,26\%$) над колагеновими ($36,73 \pm 10,26\%$) ($p < 0,05$). Незважаючи на те, що гіпоксія є стимулом для синтезу колагену, отримані дані, мабуть, можна пояснити активацією білків фібулінів, фібрилінів та емілінів, що відповідають за формування еластичних волокон [15,16] (рис. 3).

Еластичні і колагенові волокна, лімфатичні судини, помірно повнокровні *vasa vasorum*, *pergi vasorum* з відсутністю ознак дистрофії входили до складу адвентиції. Спостерігалось посилення фуксинофілії при фарбуванні судини пікрофуксином за ван Гізоном, що говорить про наявність склеротичних змін в даній оболонці легеневої артерії (рис. 5).

Основну досліджувану групу склали плоди і новонароджені щурята, народжені матерями інфікованими золотистим стафілококом. Легенева артерія також складалася з внутрішньої, середньої і зовнішньої оболонок (*tunica intima*, *tunica media*, *tunica adventitia*). Показники відносних обсягів *tunica adventitia* достовірно зменшувалися ($34,28 \pm 8,65\%$, $p < 0,05$) в порівнянні з групою новонароджених, що перенесли дію гострої постнатальної гіпоксії, а обсяги *tunica intima* і *tunica media* достовірно збільшувалися ($65,89 \pm 8,65\%$, $p < 0,05$), дані показники, ймовірно, можна розцінювати як розвиток склеротичних процесів у зазначених оболонках, внаслідок тривалої дії патологічного фактора [17] (рис. 2).

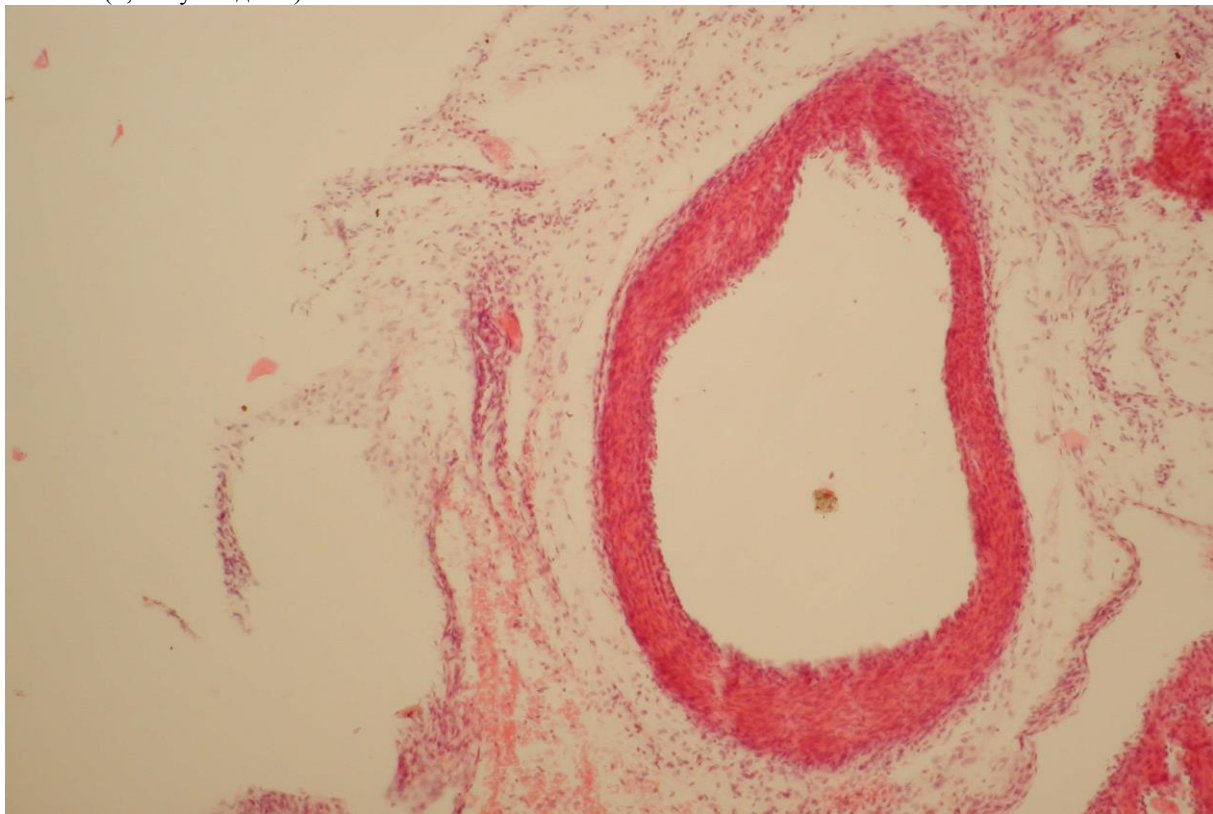


Рис.1. Легенева артерія новонародженого щура з групи порівняння. Визначається внутрішня, середня та зовнішня оболонки у стінці судини. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 100$.

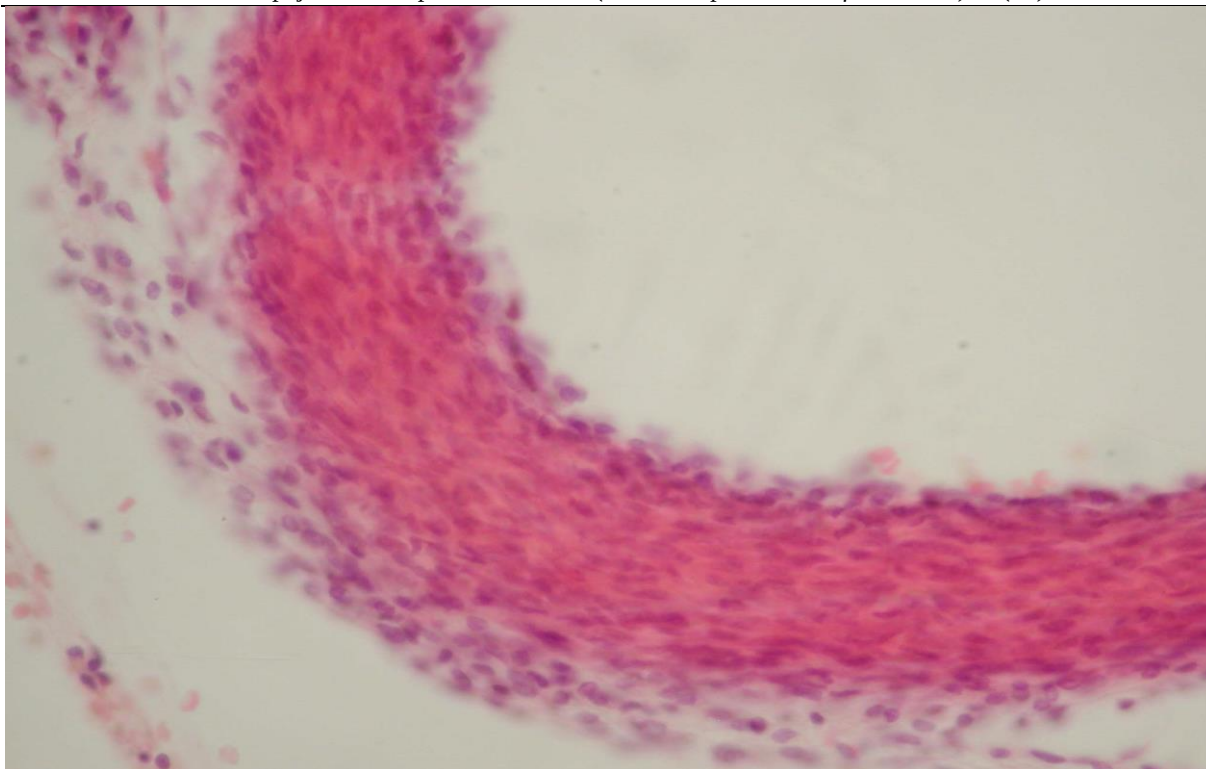


Рис.2. Легенева артерія новонародженого щура з основної досліджуваної групи. Визначається внутрішня, середня та зовнішня оболонки у стінці судини. Забарвлення гематоксилином та еозином, $\times 400$.

На базальній мембрані розташовані ядерні клітини, середня площа яких складала $18,46 \pm 0,52 \times 10^{-11} \text{ м}^2$, середня ширина – $6,66 \pm 0,05 \times 10^{-6} \text{ м}$, висота – $3,14 \pm 0,04 \times 10^{-6} \text{ м}$, що достовірно більше показників групи, що перенесла ГПГ ($p < 0,05$). У порівнянні з даними першої групи, спостерігалось достовірне збільшення середньої площі ядер ($9,59 \pm 0,27 \times 10^{-11} \text{ м}^2$, $p < 0,05$), середньої площі цитоплазми ($8,86 \pm 0,42 \times 10^{-11} \text{ м}^2$, $p < 0,05$) та ядерно-цитоплазматичного співвідношення ($1,12 \pm 0,06$, $p < 0,05$). На відміну від групи щурят, що піддавалися впливу гострої гіпоксії, десквамація ендотеліоцитів в одному полі зору ($\times 1000$) достовірно зменшувалася і становила – $2,50 \pm 0,42$ ($p < 0,05$). Отримані результати, ймовірно, пояснюються тим, що при підгострому пролонгованому інфекційно-запальному процесі встигли розвинути компенсаторно-приспосувальні реакції. Гіпоксія ж, мала гострий характер в даному експериментальному дослідженні, маючи стресорний вплив на судини, що викликало збільшення кількості десквамованих ендотеліальних клітин.

В групі нащадків, що народились від матерів, чия вагітність перебігала на тлі інфекційної патології, відзначається виражене підвищення експресії прозапальних маркерів інтерлейкіну-6 ($8,700 \pm 0,23$) та фактору некрозу пухлин α ($10,733 \pm 0,19$) [18]. Це свідчить про посилення продукції прозапальних цитокінів при внутрішньоутробній інфекції [19].

Оптична щільність інтенсивності світіння ендотеліальних клітин була відображена маркером CD34 та складала $0,675 \pm 0,01$ ум. од. св. Рівномірно забарвлена еозином базальна мембрана містила нехарактерний для неї колаген III типу, що виявлявся у вигляді інтенсивної імуофлюоресценції ($0,681 \pm 0,03$ ум. од. св.), що достовірно більше в порівнянні з першою групою. [20]. Колаген IV типу інтенсивно нерівномірно накопичувався базальною мембраною, його оптична щільність світіння складала $0,837 \pm 0,04$ ум. од. св. Підендотеліальний шар сформований гладкими міоцитами, пухкою волокнистою сполучною тканиною, що містила колагени I та III типів, клітинами зірчастої форми. Порівняно з групою, що перенесла гостру постнатальну гіпоксію, дещо сильніше накопичувався колаген I типу, про що свідчило підвищення рівня оптичної щільності світіння – $0,321 \pm 0,03$ ум. од. св. Отримані дані можна трактувати, як розвиток більш виражених склеротичних змін у зазначеній групі, що можливо, пояснюється тим, що внутрішньоутробне інфікування супроводжується розвитком фетоплацентарної дисфункції, що є причиною хронічної внутрішньоутробної гіпоксії плода [21], яка, в свою чергу, за даними літератури, стимулює колагеноутворення [22,23].

Tunica media складалася з еластичних і колагенових волокон, їх відносні обсяги становили $76,51 \pm 12,23\%$ і $23,66 \pm 12,23\%$ відповідно (рис. 4).

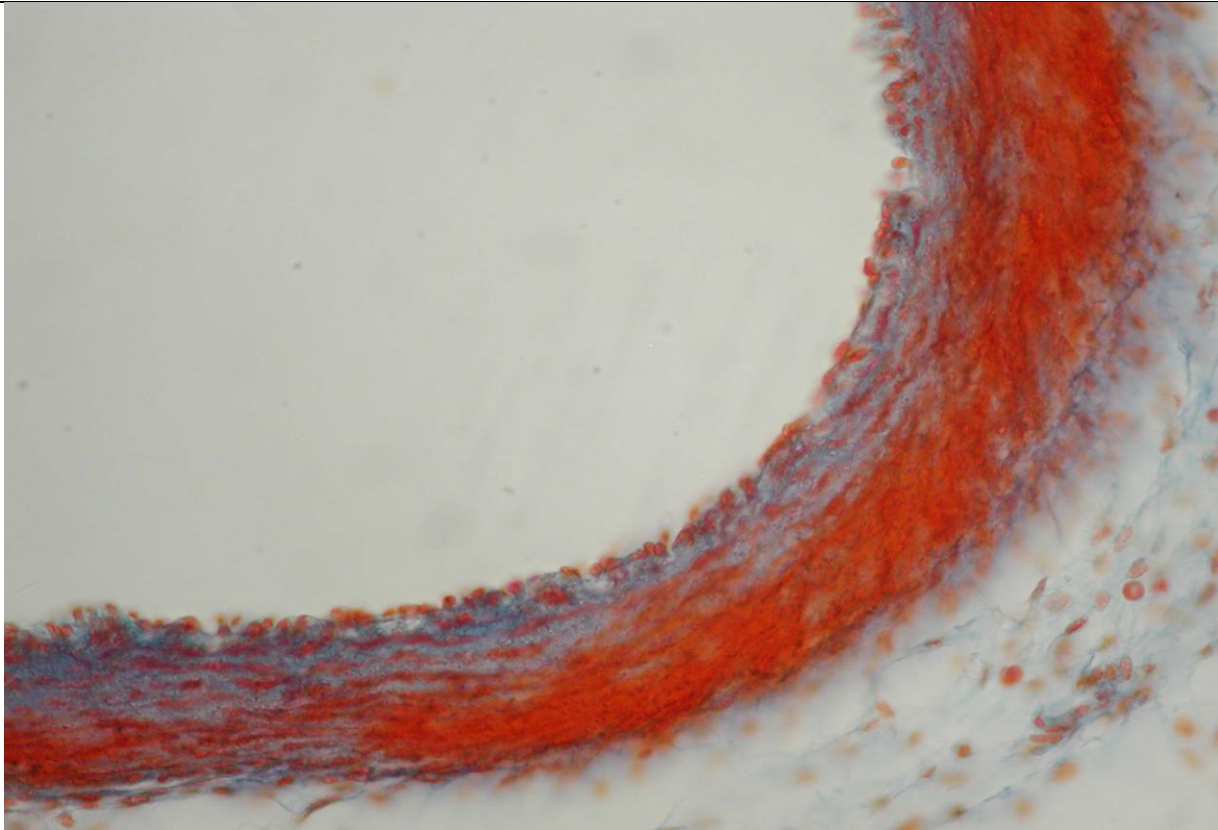


Рис. 3. Легенева артерія новонародженого щура з групи порівняння. Розташування колагенових і еластичних волокон у стінці судини. Забарвлення за Маллорі, $\times 400$.



Рис. 4. Легенева артерія новонародженого щура з основної досліджуваної групи. Розташування колагенових і еластичних волокон у стінці судини. Забарвлення за Маллорі, $\times 400$.

Tunica adventitia сформована нервовими волокнами в яких були відсутні ознаки дистрофії, лімфатичними судинами, еластичними і колагеновими волокнами, помірно повнокровними кровоносними

судинами. При фарбуванні препарату пікрофуксином за ван Гізоном в зовнішній оболонці легеневої артерії спостерігали посилення фуксинофілії, що свідчить про наявність помірно виражених склеротичних процесів [24] (рис. 6).

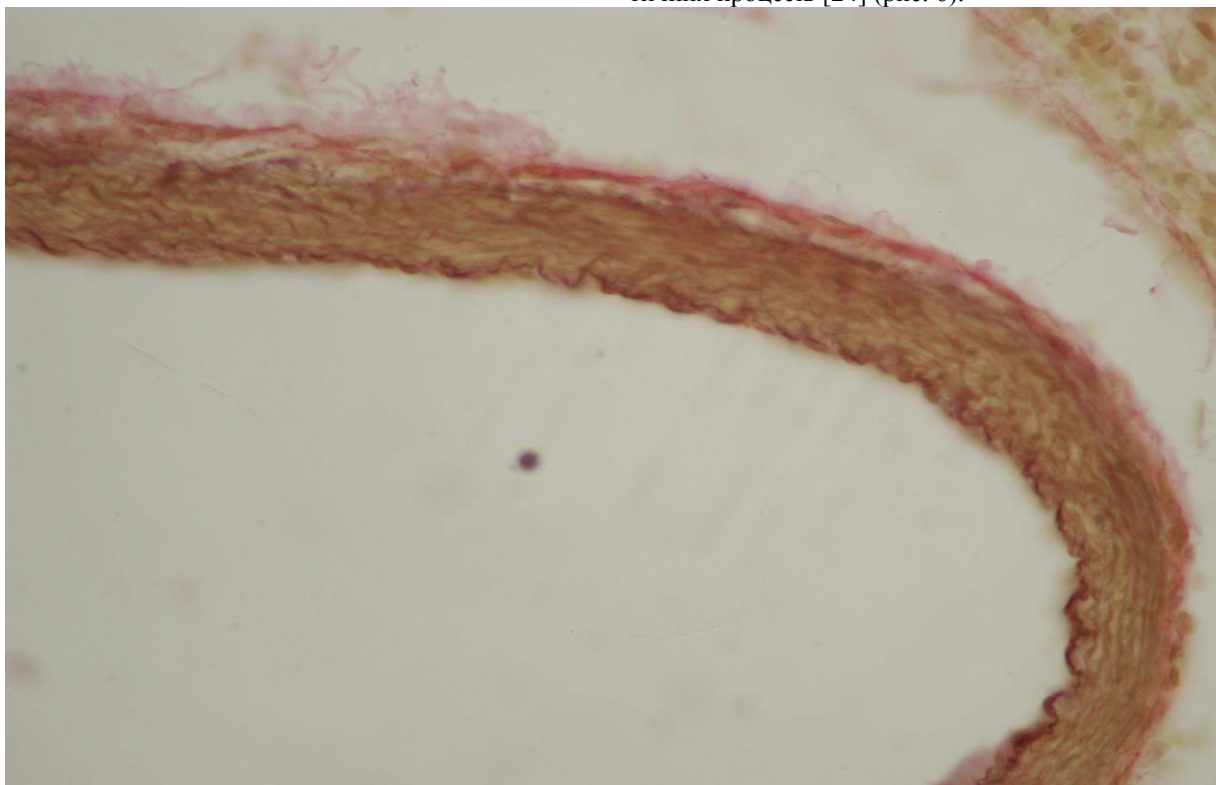


Рис. 5. Легенева артерія новонародженого щура з групи порівняння. Посилення фуксинофілії в адвентиції судини. Забарвлення за ван Гізоном, $\times 400$.

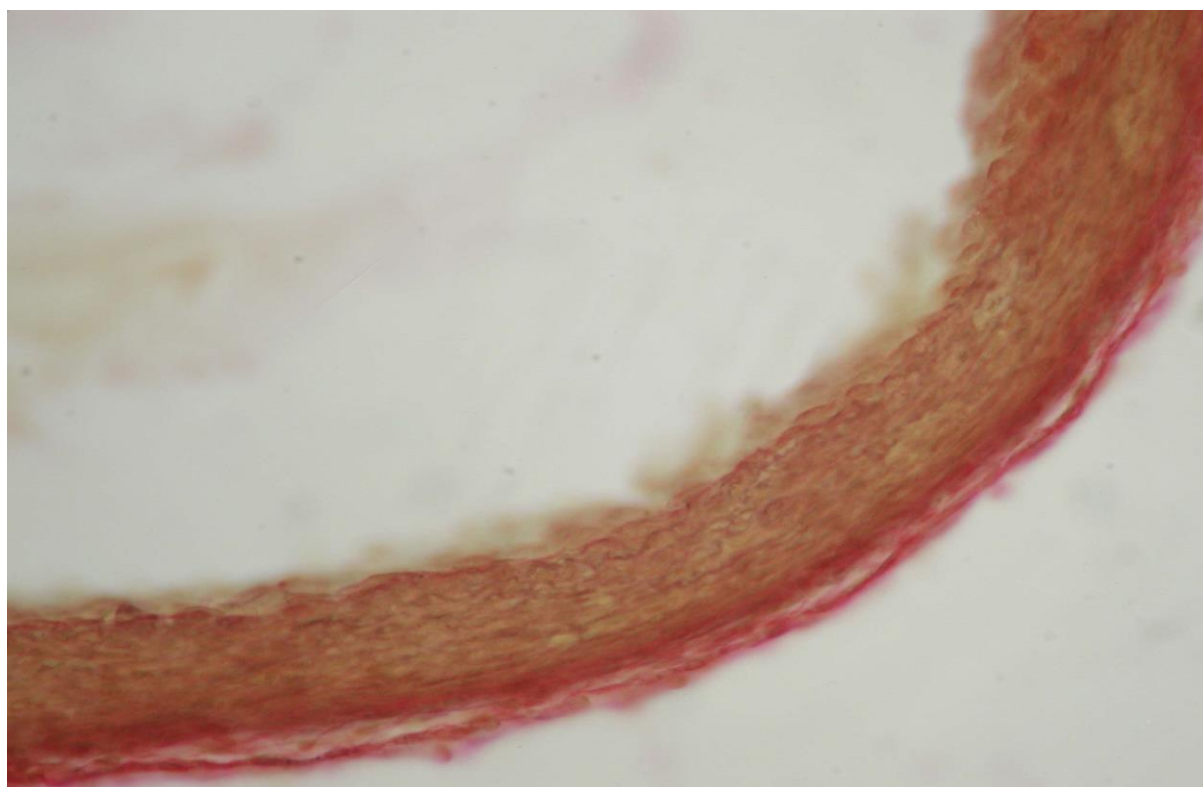


Рис. 6. Легенева артерія новонародженого щура з основної досліджуваної групи. Посилення фуксинофілії в адвентиції судини. Забарвлення за ван Гізоном, $\times 400$.

Висновки

1. У легеневої артерії обох досліджуваних груп, виявлено структурні пошкодження, що проявляються в сплюсненні ендотеліоцитів, місцями розташованих вертикально по відношенню до базальної мембрани, з їх подальшою десквамацією більш вираженою в групі новонароджених щурят, що перенесли гостру гіпоксію (що ймовірно пов'язано з гостротою процесу), що є морфологічним проявом ендотеліальної дисфункції. В обох групах, в tunica adventitia виявлені помірно виражені склеротичні зміни.

2. У групі народженої від матерів з підгострим пролонгованим інфекційно-запальним процесом викликаним *Staphylococcus aureus*, середня товщина судини збільшувалася в порівнянні з групою щурят, які зазнали впливу гострої постнатальної гіпоксії, за рахунок tunica intima і tunica media. Спостерігалось зростання показників оптичної щільності інтенсивності світіння колагенів I та III типів, появою невластивого колагену III типу в структурі базальних мембран, що можна розцінювати як розвиток склеротичних процесів, внаслідок тривалої дії інфекції, що погіршує трофіку, знижує еластичні властивості стінок легеневої артерії. Відмічається достовірне збільшення експресії прозапальних маркерів ФНП α та IL-6, що свідчить про проникність материнських антитіл до плоду, і реалізації внутрішньоутробної інфекції.

3. Під дією гострої постнатальної гіпоксії у стінці ЛА змінюється кількісне співвідношення волокон в бік переважання еластичних, що ймовірно, можна пояснити активацією білків фібулінів, фібрилінів та емілінів, що відповідають за формування зазначеного виду волокон.

Перспективність дослідження: буде проведено морфологічне та імуногістохімічне дослідження легеневої артерії померлих новонароджених дітей для порівняльного аналізу з експериментальним матеріалом.

Література

1. Кривицкая Л. В. Внутриутробные инфекции. Сепсис новорожденных: учеб.-метод. пособие./ Л. В. Кривицкая, Ж. П. Кравчук, И. Н. Струповец. Гомель: ГГМУ, 2010. – 64 с.
2. Сенчук А.Я., Дубоссарская З.М. Перинатальные инфекции. – М.: МИА, 2005. – 318 с.
3. Орджоникидзе Н.В., Агаронян Н.Г. Современные аспекты внутриутробной инфекции // Журнал Российского общества акушеров-гинекологов. – 2005. – №1. – С. 8–12.
4. Капительный В.А. Инфекция мочевыводящих путей во время беременности. / В.А. Капительный// Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2015. – № 2 (4). – С.10–19.
5. Бондаренко Н.П., Лакатош В.П., Белая В.В., и др. / Клинико-эпидемиологические аспекты В19-парвовирусной инфекции при беременности (клиническое исследование). // Health of woman. – 2015. – № 6(102): – С. 89–93; doi 10.15574/HW.2015.102.89.

6. Кузьмин, В.Н. Инфекции, передаваемые половым путем, в проблеме репродуктивного здоровья женщин / В.Н. Кузьмин // Лечащий врач. – 2009. – № 11.

7. Островская, О.В. Прогностическая ценность маркеров активизации внутриутробных инфекций / О.В. Островская, Т.В. Комиссарова, Е.В. Ваганова и соавт. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2007. – № 1. – С. 50–53.

8. Zanelli S.A. Hypoxic-ischemic encephalopathy / S.A. Zanelli, D.P. Stanley, D. Kaufman. – 2012. – URL: <http://emedicine.medscape.com/article/973501>.

9. Raju Tonse, N.K. Hypoxic-ischemic brain injury in the newborn / N.K. Raju Tonse, T. Rosenkrantz, R. Konop. – 2003. – URL: <http://www.emedicine.com/ped/byname/hypoxic-ischemic-encephalopathy.htm>.

10. De Menezes M.S. Hypoxic-ischemic brain injury in the newborn / M.S. de Menezes. – 2013. – URL: <http://emedicine.medscape.com/article/1183351>.

11. Прахов А.В. Систематизация неонатальных функциональных кардиопатий/ А.В. Прахов // Российский вестник перинатологии и педиатрии – 2010. – № 2. – С.14–18.

12. Яковцова А.Ф., Марковский В.Д., Сорокіна І.В. та інші./ Морфофункціональні особливості серцево-судинної системи плодів і новонароджених від матерів з ускладненою вагітністю: основні здобутки харківської школи патологоанатомів. // Патологія. –2015. – №1 (33). – С.12 – 16.

13. Калужина О. В. Влияние хронической внутриутробной гипоксии на морфологическое состояние легочной артерии у плодов и новорожденных (экспериментальное исследование) / О. В. Калужина // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2015. – Том 15, Вип. 1 (49). – С. 168–171.

14. Марковский В. Д. Морфологические особенности легеневої артерії у плодів і новонароджених від матерів з прееклампсією / В. Д. Марковский, І. В. Сорокіна, О. В. Калужина // Експериментальна і клінічна медицина. – 2014. – № 3. – С. 86–90. – Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/eikm_2014_3_21.

15. Камоева С.В. Ферментные и генетические аспекты патогенеза пролапса тазовых органов и дисфункции тазового дна у женщин / С.В. Камоева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – №3. – С. 31–35.

16. Калужина О. В. Влияние хронической внутриутробной гипоксии на морфологическое состояние легочной артерии у плодов и новорожденных (экспериментальное исследование) / О. В. Калужина // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2015. – Т. 15. – № 1 (49). – С. 168–171.

17. Шаврин А.П., Ховаева Я.Б., Головской Б.В. / Состояние толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, иммунной системы, инфицирован-

ности организма у лиц с разным количеством факторов риска. // Практическая медицина. – 2011. – № 4 (52). – С. 181–184.

18. Локтионова И.Л., Покровский М.В., Рагулина В.А. и др. / Состояние функции сосудистого эндотелия при инфекционной патологии различной этиологии. // Научные ведомости. Серия медицина. Фармация. – 2012. – № 4 (123). Выпуск 17/1. – С. 20–31.

19. Тирская Ю. И., Белкова Т. Н., Шамина И. В., Барбанчик И. А., Чуловский Ю. И., Корнеев Б. В. Иммунологические особенности беременных группы риска по внутриутробной инфекции // Journal of Siberian Medical Sciences. 2014. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunologicheskie-osobennosti-beremennyh-gruppy-riska-po-vnutriutrobnoy-infektsii> (дата обращения: 06.10.2018). КиберЛенинка: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunologicheskie-osobennosti-beremennyh-gruppy-riska-po-vnutriutrobnoy-infektsii>.

20. Сравнительная характеристика морфологических изменений эндотелия легочной артерии и аорты у плодов и новорожденных от матерей с пре-

эклампсией // Universum: Медицина и фармакология : электрон. научн. журн. Марковский В.Д. [и др.]. 2014. № 8 (9). URL: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/1523>.

21. Цхай В.Б., Прахин Е.И., Даценко А.В., Ульянова И.О. Особенности перинатального периода при внутриутробном инфицировании // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2002. – № 6. – С. 14–17.

22. Falanga V. Low oxygen tension stimulates collagen synthesis and COL1A1 transcription through the action of TGF-β1 / V. Falanga, L. Zhou, T. Yufit // Journal of Cellular Physiology. – 2002. – Vol. 191, Issue 1. – P. 42–50.

23. Rauch F., Georg M., Stabrey A. Collagen markers deoxypyridinoline and hydroxylysine glycosides: Pediatric reference data and use for growth prediction in growth hormone deficient children // Clin Chem. – 2002. – V.48. – №2. P. 315–322.

24. Майорова М.В., Демидов В.И., Конкина Е.А. Патоморфология миокарда у умерших от ишемической болезни сердца и сахарного диабета // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2011. – Т. 16. – № 3. С. 13–18.

УДК 616.31

¹Козлова М.В.

²Мкртумян А.М.

²Белякова А.С.

¹Сухоруких М.О.

1ФГБУ ДПО Центральная медицинская академия Управления делами Президента РФ
2ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»

¹Kozlova M.V.

²Mkrtyan A.M.

²Belyakova A.S.

¹Sukhorukikh M.O.

1Central State Medical Academy of the Department of Presidential Affairs
2Moscow State University of Medicine and Dentistry A.I. Yevdokimov

ОСОБЕННОСТИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ПОЛНЫМ ОТСУТСТВИЕМ ЗУБОВ И ОСТЕОПОРОЗОМ FEATURES OF DENTAL REHABILITATION OF PATIENTS WITH COMPLETE ABSENCE OF TEETH AND OSTEOPOROSIS

Аннотация: В челюстно-лицевой области остеопороз проявляется частичным и полным отсутствием зубов с нарушением микроархитектоники альвеолярной кости, что приводит к ее атрофии. Уменьшение объема костной ткани челюстей негативно отражается на степени фиксации съемного протеза, под которым могут развиваться различные заболевания слизистой оболочки. Дентальная имплантация является одним из методов реабилитации полного отсутствия зубов, однако у пациентов с остеопорозом остается высоким риск возникновения послеоперационных осложнений. Цель исследования: повышение эффективности дентальной имплантации у пациентов с остеопорозом. На обследовании и лечении находились 80 мужчин 50 лет и старше с полным отсутствием зубов на нижней челюсти и остеопорозом. Проведен сравнительный анализ качественных параметров альвеолярной кости у пациентов с остеопорозом без комплексной антиостеопоретической терапии и на фоне приема ибандроната с препаратами кальция и витамина D. Отмечено, что прием антиостеопоретической терапии способствует улучшению микроархитектоники альвеолярной кости, что способствует увеличению эффективности дентальной имплантации у пациентов с полным отсутствием зубов и остеопорозом.

Ключевые слова: остеопороз, дентальная имплантация, гистоморфометрия, конусно-лучевая компьютерная томография, ибандронат.

Abstract: In the maxillofacial region osteoporosis is manifested by a partial and complete absence of teeth with a violation of the microarchitectonics of the alveolar bone, which leads to its atrophy. Reducing the volume

of bone tissue of the jaws adversely affects the degree of fixation of the removable prosthesis, under which various diseases of the mucous membrane can develop. Dental implantation is one of the methods of rehabilitation of complete absence of teeth, but in patients with osteoporosis there is a high risk of postoperative complications. Objective: to improve the efficiency of dental implantation in patients with osteoporosis. On examination and treatment were 80 men 50 years and older with a complete lack of teeth on the lower jaw and osteoporosis. A comparative analysis of the quality parameters of the alveolar bone in patients with osteoporosis without a comprehensive antiosteoporotic therapy and on the background of the reception of ibandronate with calcium and vitamin D. It is noted that the reception antiosteoporotic therapy helps to improve the micro-alveolar bone, thereby increasing the efficiency of dental implantation in patients with complete absence of teeth and osteoporosis.

Key words: *osteoporosis, dental implantation, histomorphometry, cone-beam computed tomography, ibandronate.*

Популяционные исследования последних лет свидетельствуют об увеличении доли населения старше 50 лет. У 14 млн. человек (34% женщин и 27% мужчин) данного возраста диагностирован остеопороз (ОП) [5]. Высокий процент инвалидизации и смертности отражает медико-социальную значимость проблемы ОП и актуализирует знание факторов риска развития данной патологии для её диагностики, профилактики и лечения [1, 4].

Развивающийся с возрастом дефицит половых гормонов приводит к нарушению микроархитектоники костной ткани и снижению минеральной плотности кости (МПК) за счет преобладания фазы резорбции над костеобразованием [1, 11].

Дисбаланс системного костного ремоделирования в челюстно-лицевой области проявляется частичным и полным отсутствием зубов с убылью альвеолярной кости сверхвозрастной нормы и нарушением ее микроархитектоники. Активация костной резорбции сопровождается подавлением репаративных процессов в зоне хирургического вмешательства и представляет серьезные трудности в восстановлении дефектов зубных рядов с опорой на имплантаты. По данным ряда авторов у данной группы пациентов отмечается высокий (до 44 %) риск возникновения осложнений в раннем и позднем послеоперационном периоде [3, 13].

Одним из ведущих методов реабилитации жевательной эффективности у пациентов с полным отсутствием зубов на сегодняшний день по-прежнему остается съемное протезирование, которое широко востребовано во всем мире как быстрый, имеющий наименьшее количество противопоказаний метод. Однако при значительной атрофии альвеолярной кости снижается возможность фиксации данного протеза, что может неблагоприятно отражаться на психоэмоциональном состоянии и социальной сфере жизни человека. Отмечено, что 20–26% пациентов не могут пользоваться съемными ортопедическими конструкциями, 37% вынуждены приспосабливаться к некачественным протезам, причем в 52% это связано с плохой фиксацией и стабилизацией, а у 64% больных под базисами протезного ложа развиваются различные заболевания слизистой оболочки [2, 10]. Пластинчатые съемные конструкции большую часть жевательной нагрузки передают на подлежащую слизистую оболочку и кость в области отсутствующих зубов, способствуя тем самым интенсификации костной атрофии, из-

менению слизистой оболочки и значительно затрудняют дальнейшее протезирование пациентов с полным отсутствием зубов [7].

Золотым стандартом оценки микроархитектоники челюстей является гистология с гистоморфометрическим исследованием биопсийного материала, что дает возможность точно оценить структурные особенности и качественные параметры кости, выявить степень имеющихся изменений, определить эффективность проводимой терапии и ее влияние на механизмы ремоделирования [11].

С учетом механизма действия и результатов многоцентровых исследований в настоящее время признана ведущая роль бисфосфонатов (БФ), являющихся препаратами первой линии в профилактике и лечении ОП [1, 4]. Кроме того, многие рекомендованные ранее при данной патологии лекарственные средства в настоящее время ограничены в применении или сняты с производства в связи с несоответствием современным критериям безопасности.

По данным рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, в ходе которого мужчинам с низкой МПК (Т-критерий $\leq 2,0$ в проксимальном отделе бедренной кости) назначали ибандронат (150 мг) 1 раз в месяц, последний продемонстрировал статистически значимый прирост МПК во всех отделах скелета [15]. Отмечено, что ибандронат как у женщин, так и мужчин после эндопротезирования не только блокирует костную резорбцию, но и стимулирует остеointеграцию в системе металл–кость [6].

Обязательным компонентом фармакотерапии ОП являются препараты кальция (Ca^{2+}) и витамина D [1, 4]. В ходе скрининговой программы, проведенной в нескольких регионах России, было зарегистрировано, что в обычном суточном рационе человека содержится недостаточно Ca^{2+} (не более 600–800 мг), самый низкий уровень потребления этого микроэлемента с пищей у мужчин и женщин старше 55 лет [8].

По мере старения организма способность синтеза эргокальциферола снижается, его концентрация в эпидермисе в возрастном интервале от 20 до 80 лет составляет 50% от нормы. Кроме того, мировые тенденции по уменьшению времени пребывания на солнце и применению солнцезащитных кремов, а также малая степень инсоляции в некоторых регионах проживания сокращают синтез этого пребиотика в коже на 95–98% [12, 14].

Таким образом, пациентам старше 50 лет с полным отсутствием зубов и атрофией альвеолярной кости, обратившимся для дентальной имплантации, на этапе планирования оперативного вмешательства актуальным является диагностика системного дисбаланса костного ремоделирования для прогнозирования развития послеоперационных осложнений, а также раннего выявления ОП, что имеет важное медико-социальное значение.

Цель исследования – повышение эффективности дентальной имплантации у пациентов с остеопорозом.

Материалы и методы. На обследовании и лечении с 2011 по 2018 гг. находилось 80 пациентов, обратившихся для восстановления дефектов зубных рядов с помощью дентальной имплантации (ДИ).

Критерии включения: мужчины старше 50 лет с полным отсутствием зубов на нижней челюсти с атрофией альвеолярной части и ОП (при денситометрическом исследовании (DEXA) поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости Т-критерий составлял минус 2,5 SD и ниже).

У 69 человек (86%) имелись изготовленные ранее съёмные ортопедические конструкции, при этом они указывали на нежелание или невозможность пользования ими вследствие неудовлетворительной фиксации и травмы слизистой оболочки базисом протеза.

Диагностика и лечение ОП проводилась ведущим кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета МГМСУ имени А.И. Евдокимова профессором А.М. Мкртумяном.

Пациенты с диагностированным ОП в зависимости от приема антиостеопоретической терапии были разделены на группы: I – 30 мужчин без коррекции; II – 30 человек, принимающих БФ (ибандронат 150 мг ежемесячно) с препаратами кальция 1000 мг и витамина D (колекальциферол) 800 МЕ ежедневно. Контрольная группа состояла из 20 мужчин старше 50 лет с нормальной минеральной плотностью костной ткани.

Стоматологическое обследование пациентов на этапе планирования ДИ включало в себя осмотр полости рта, пальпацию жевательных мышц и височно-нижнечелюстного сустава, конусно-лучевую компьютерную томографию (КЛКТ), выполненную на дентальном томографе ProMax 3D («Planmeca», Финляндия). В программном обеспечении Planmeca Romexis на панорамном реформате осевой линией выделяли исследуемую область, оценивали количественные характеристики костной ткани, а в кросс-секционном 3D окне изучали микроархитектонику губчатой и кортикальной кости. Пациентам II группы КЛКТ проводилась до назначения антиостеопоретического лечения и не ранее чем через 3 месяца приема данной терапии.

Дентальную имплантацию выполняли по стандартному протоколу, в послеоперационном периоде назначали противовоспалительную (нимесулид

50 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки 5 дней) и антибиотикотерапию (амоксиклав 875 мг с клавулановой кислотой 125 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки 7 дней). Пациентам II группы ДИ проводили после 3-х месячного курса БФ с препаратами кальция и витамина D.

Во время формирования костного ложа для имплантата с помощью полой фрезы проводилась трепан-биопсия альвеолярной части нижней челюсти, затем в эту зону устанавливали имплантат. Полученные костные образцы фиксировали в 10% нейтральном растворе формалина (pH 7,0–7,2), после чего подвергали декальцификации с использованием реагента Биодек R («BioOptica», Италия). Затем по общепринятой методике заливали в парафиновые блоки, изготавливали срезы толщиной 3–4 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином. Гистологическое исследование выполнено на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека», препараты изучали с помощью микроскопа Leica DM 1000 LED и цифровой камеры Leica EC 3 (Leica Microsystems, Германия). Забор костной ткани челюстной кости в зоне дентальной имплантации проводился с одобрения этического комитета МГМСУ им. А.И. Евдокимова и с информированного согласия пациентов на данный вид исследования.

Гистоморфометрический анализ готовых препаратов проводили в полуавтоматической специализированной компьютерной программе T-denta, разработанной с учетом всех требований и правил оценки гистоморфометрических параметров (Свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2011610399 от 11.01.2011 г.) [9].

С учетом предварительной калибровки курсором мыши выделялись поверхности трабекул, зоны резорбции, после чего автоматически рассчитывались данные очерченных образований и появлялись в программной строке в поле исследуемых параметров.

Измеряли следующие показатели: объем губчатой кости, среднюю ширину трабекул, поверхность резорбции. Объем губчатой кости – TBV (%) – это объем, занимаемый трабекулами, исключая межтрабекулярное пространство, выражаемый в процентах. Средняя ширина (толщина) трабекул – Tb.Th (мкм) вычисляется путем нескольких измерений расстояния между стенками трабекул в биоптате. Оба показателя характеризуют микроструктурную организацию губчатой кости, между которыми у мужчин с ОП выявлена прямая зависимость. Общая резорбируемая поверхность губчатой кости – ES/BS (%) – протяженность трабекулярной поверхности, содержащей эрозивные лакуны с остеокластами и без них, но еще не заполненные остеобластами. Исчисляется по отношению к общему периметру губчатой кости и является гистоморфометрическим параметром интенсивности костной резорбции.

Статистический анализ полученных данных проводился методами вариационной статистики с вычислением средних арифметических значений

(М), ошибки средней (m) и t-критерия Стьюдента, степени достоверности (p) в программном обеспечении STATISTICA 6.0 (StatSoft, Ink., США). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. При клиническом обследовании и анализе КЛКТ у пациентов контрольной группы в области отсутствующих зубов объема костной ткани было достаточно для проведения ДИ, ширина альвеолярной части > 5 мм, высота – 10 мм и более.

При денситометрическом исследовании осевого и проксимального отделов скелета T_{total} критерий был в пределах нормальных значений и составлял минус $0,8 \pm 0,2$ и минус $0,7 \pm 0,1$ соответственно.

На компьютерных томограммах в кросс-секционном 3D окне зоны планируемой ДИ компактная кость была неравномерна по ширине: у вершины альвеолярного гребня – истончена, а по периферии – утолщена; в губчатой кости определялись плотно прилежащие друг к другу трабекулы с едва различимым межбалочным пространством. Гистоморфометрические показатели: TBV $64,22 \pm 3,84$, Tb.Th $317,03 \pm 10,44$, ES/BS $14,66 \pm 0,9$.

Мужчинам были установлены дентальные имплантаты, через 3 месяца установлены формирователи десны с последующим ортопедическим лечением. Патологических изменений со стороны костного и мягкотканого компонентов не наблюдалось.

По результатам DEXA у обследуемых I и II групп диагностирован ОП, в поясничном отделе позвоночника на уровне L1–L4 T_{total} критерий был равен минус $3,5 \pm 0,3$, показатели МПК составили 62–68% пиковой костной массы, в проксимальном отделе бедренной кости – минус $3,1 \pm 0,2$, что соответствовало 67–71% значений пиковой массы.

У мужчин I и II групп отмечалась атрофия альвеолярной части нижней челюсти в дистальных отделах, из них у 24 человек (40%) – по ширине (< 4 мм), у 36 (60%) – по высоте (< 10 мм).

При изучении компьютерных томограмм 24 пациентов с ОП и атрофией альвеолярной части нижней челюсти в дистальных отделах на 3D кросс-секционных реформатах при сохранении на всем протяжении вестибулярных и язычных кортикальных пластинок, представленных компактной костью, в губчатой – выявлялось нарушение микроархитектоники, местами с отсутствием костных балок и свободно лежащими трабекулами, у вершины альвеолярной части нижней челюсти она была полностью замещена на кортикальную. Во фронтальном отделе при сохранении объема кости также отмечалось нарушение ее качественных характеристик с разрушением трабекулярного пакета и замещением в некоторых зонах на компактную костную ткань.

У 36 обследуемых с недостатком объема кости по высоте расстояние до нижнечелюстного канала в дистальных отделах составляло 3–4 мм, что представляло серьезные трудности для съемного протезирования вследствие неудовлетворительной фиксации, определяя тем самым высокую потребность этих пациентов в дентальной имплантации для восстановления нарушенной жевательной и эстетической функции. На 3D кросс-секционных реформатах в концевых отделах альвеолярной части кортикальная кость местами была истончена, разрушена, в губчатой – участками трабекулярный каркас отсутствовал, отмечалось замещение его на компактную, метаболически менее активную костную ткань.

Анализ гистоморфометрических параметров мужчин с ОП демонстрировал качественные изменения альвеолярной части нижней челюсти: объем губчатой кости – TBV (метаболически активной, где протекают все репаративные процессы) был в 2,9 раза меньше по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Отмечалась потеря костной массы, о чем свидетельствовало снижение ширины костных трабекул – Tb.Th на 46,9% ($p < 0,01$) и увеличение общей резорбируемой поверхности – ES/BS в 2,9 раз ($p < 0,01$) (рис. 1).

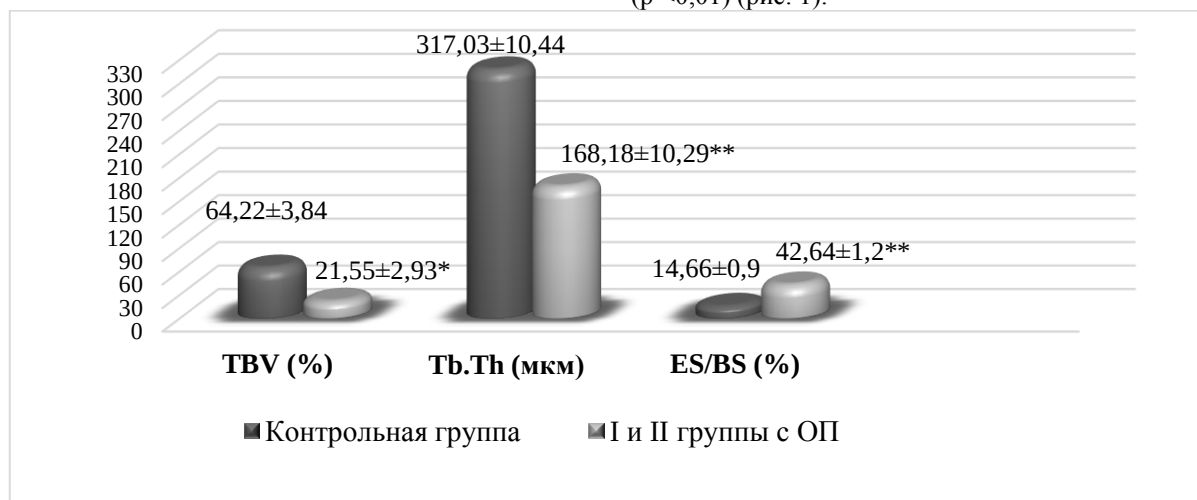


Рисунок 1 – Показатели гистоморфометрии мужчин старше 50 лет: контрольная группа, I и II группы с ОП; * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$

Полученные данные свидетельствуют о дисбалансе процессов костного ремоделирования с активацией фазы резорбции у пациентов с полным отсутствием зубов на нижней челюсти при ОП, что сопровождается нарушением микроархитектоники губчатого и кортикального слоев альвеолярной кости и приводит к снижению ее механической прочности, потере адекватной сопротивляемости к стандартной нагрузке и обуславливает ее атрофию.

Мужчинам I группы без антиостеопоретической терапии были установлены дентальные имплантаты в качестве опоры для будущих ортопедических конструкций. У данных пациентов развился периимплантит, имплантаты были удалены у 11 человек через 1 месяц, у 19 – определялось отсутствие остеointеграции через 3 месяца на этапе установки формователя десны.

Мужчинам II группы с диагностированным ОП в комплекс предоперационной подготовки был включен БФ – ибандронат по 1 таблетке (150 мг) 1 раз в месяц. В связи с гипокальциемическим эффектом этой группы лекарственных средств прием сочетали с препаратами кальция 1000 мг и витамина D (колекальциферол) 800 МЕ.

Перед хирургическим вмешательством на фоне антиостеопоретической терапии пациентам II группы повторно выполнялась КЛКТ, а в ходе операции – забор биоптатов альвеолярной кости для сравнительного гистоморфометрического исследования.

Через 3 месяца фармакоррекции на КЛКТ в 3D кросс-секционном окне визуализировалось восстановление костной микроархитектоники по сравнению с данными КЛКТ до лечения ОП.

На фоне антиостеопоретической коррекции в течение 3-х месяцев исследуемые параметры гистоморфометрии (TBV, Tb.Th, ES/BS) пациентов II группы соответствовали контрольным значениям.

Через 3 месяца после ДИ установлены формователи десны с последующим ортопедическим лечением. Динамический контроль, через 1, 3 года не выявил патологических изменений костной ткани альвеолярной части нижней челюсти и окружающих мягких тканей.

Таким образом, комплексная фармакоррекция дисбаланса костного ремоделирования ибандронатом (по 1 таблетке (150 мг) ежемесячно) с препаратами кальция 1000 мг и витамина D (колекальциферол) 800 МЕ в сутки способствует восстановлению костной микроархитектоники по данным КЛКТ и гистоморфометрического исследования.

Пациентов старше 50 лет с полным отсутствием зубов при нарушении микроархитектоники по данным КЛКТ необходимо направлять на денситометрию и консультацию к эндокринологу с последующим мониторингом и динамическим контролем данных КЛКТ в предоперационном периоде для повышения эффективности ДИ и профилактики развития осложнений.

Комплексное обследование мужчин старше 50 лет с полным отсутствием зубов способствует ран-

нему выявлению остеопенического синдрома (остеопения, ОП), что имеет большое медико-социальное значение с целью предупреждения инвалидизации населения и сохранения качества жизни.

Список литературы

1. Бартл Р. Остеопороз. Профилактика, диагностика, лечение: под ред. О.М. Лесняк. – пер. с нем. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
2. Воронов А. П., Лебеденко И.Ю., Воронов И.А. Ортопедическое лечение больных с полным отсутствием зубов. Москва: Медпресс-информ, 2006.
3. Козлова М. В., Мкртумян А. М., Панин А. М. Дентальная имплантация у больных с эндокринной патологией (особенности костного ремоделирования, диагностика и коррекция метаболических нарушений). Москва: Медфорум, 2015.
4. Котельников Г. П. Остеопороз: руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
5. Лесняк О. М. Международные научные проекты в области остеопороза: общие усилия, одна цель // Российский семейный врач. 2016; Т. 20. № 2. С. 43–46. <https://doi.org/10.17816/rfd2016243-46>
6. Макаров М. А., Макаров С. А., Павлов В. П., Вардинова Г. Н. Стрессовое ремоделирование костной ткани после эндопротезирования крупных суставов и его консервативная коррекция // Современная ревматология. 2009. Т. 3. № 1. С. 62–67. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2009-526>
7. Невская В. В., Малый А. Ю., Морозов К. А., Любенко О. Г. Изменение рельефа протезного ложа при использовании съемных протезов у пациентов с частичным отсутствием зубов. // Российская стоматология. 2010. Т. 3. № 2. С. 47–51.
8. Никитинская О. А., Торопцова Н. В. Социальная программа «Остеоскрининг Россия» в действии // Фарматека. 2012. № 6. С. 90–93.
9. Свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2011610399/ 11.01.11. Козлова М. В., Панин А. М., Зайратьянц О.В. Метод гистоморфометрической оценки челюстных костей [Certificate of state registration of computer programs № 2011610399 / 11.01.11.
10. Шиханов А. В., Малый А. Ю., Ирошникова Е. С. и др. Оценка качества лечения пациентов с полным отсутствием зубов в конфликтных ситуациях // Российская стоматология. 2014. Т. 7. № 3. С. 3–7.
11. Янушевич О. О., Козлова М. В., Мкртумян А.М. и др. Качественная оценка челюстных костей у пациентов при комплексной антиостеопоретической терапии // Российская стоматология. 2014. Т. 7. № 4. С. 34–40. <https://doi.org/10.17116/rosto-mat20147434-40>
12. Diehl J. W., Chiu M. W. Effects of ambient sunlight and photoprotection on vitamin D status // Dermatol. Ther. 2010. Vol. 23. № 1. P. 48–60. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2009.01290.x>
13. Gun'ko M. V. Osteoporosis and dental implantation // Стоматология. 2009. Vol. 88. № 6. P. 73–78.

14. Mosekilde L. Vitamin D and the elderly // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2005. Vol. 62. № 3. P. 265–281.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02226.x>

15. Orwoll E. S., Binkley N. C., Lewiecki E. M. et al. Efficacy and safety of monthly ibandronate in men with low bone // Bone. 2010. Vol. 46. № 4. P. 970–976.
<https://doi.org/10.1016/j.bone.2009.12.034>

Liskina Iryna Valentynovna

Doctor of Medical Science, senior researcher, the
 Head of the laboratory of pathomorphology

SO «National institute of phthisiology and pulmonology named after F.G. Yanovsky
 National academy of medical sciences of Ukraine»,
 Kyiv, Ukraine

Tereshkovych Aleksandr Vladymyrovych

Candidate of medical Sciences, senior scientist of
 Thoracic Surgery and Invasive Diagnostic Methods Department

SO «National institute of phthisiology and pulmonology named after F.G. Yanovsky
 National academy of medical sciences of Ukraine»,
 Kyiv, Ukraine

Zahaba Lyudmila Mikhailovna

Candidate of medical Sciences, researcher of the laboratory of pathomorphology
 SO «National institute of phthisiology and pulmonology named after F.G. Yanovsky
 National academy of medical sciences of Ukraine»,
 Kyiv, Ukraine

Лискина Ирина Валентиновна

доктор медицинских наук, заведующая лабораторией патоморфологии
 Государственного учреждения «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии
 им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины»,
 г. Киев, Украина

Терешкович Александр Владимирович

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения
 торакальной хирургии и инвазивных методов диагностики
 Государственного учреждения «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии
 им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины»,
 г. Киев, Украина

Загаба Людмила Михайловна

кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории патоморфологии
 Государственного учреждения «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии
 им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины»,
 г. Киев, Украина

TISSUE PATTERNS OF EXPRESSION OF CD68 + CELLS AND ANTIGENS M. TUBERCULOSIS ACCORDING TO THE RESULTS OF A STUDY OF OPERATIVE MATERIAL IN MULTIDRUG-RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS ТКАНЕВЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ CD68+ КЛЕТОК И АНТИГЕНОВ М. TUBERCULOSIS ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ИССЛЕДОВАНИЯ ОПЕРАЦИОННОГО МАТЕРИАЛА ПРИ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ

Summary. Recently the study of the morphological features of tuberculosis caused by multidrug-resistant MBT strains remains important. The influence of morphologically different activity of inflammation at the time of surgical treatment of pulmonary MDR-TB with different clinical forms of the process on the further course of the disease, the effectiveness of surgical treatment remains poorly understood.

Refining the morphological characteristics of the tuberculous process according to the operational material is important for predicting the further development of the process, clarifying the nature of local immunity of the lungs, which can serve as a basis for clarifying and choosing the optimal further tactics of medical management of these patients.

Objective: to determine the localization and character of the expression of cells of the macrophage series, including macrophages infected with mycobacteria in the lung tissue in various forms of multidrug-resistant tuberculosis.

Material and methods. The resected fragments of the lungs from 39 patients, with the presence of tuberculoma, solitary and multiple, or suffering from pulmonary CT are investigated. In all cases microbiological examination diagnosed lung MDR-TB. Among patients were 19 men (48.7%) and 20 women (51.3%), the average age was 32.7 ± 2.3 and 38.5 ± 9.7 years, respectively. A traditional histological study of the affected lung tissue stained

with hematoxylin and eosin, as well as immunohistochemistry with the use of antibodies CD68 Clon KP1 (TermoScientific, USA) and Mycobacterium tuberculosis antibody PA1-7231 (Pierce Biotechnology, USA) was conducted.

Results of the study. The main sites of localization and clusters of MBT and their antigens were identified for various forms of lung MRT taking into account the degree of activity of a specific inflammatory process. The main antigen load is characteristic in the granulation layer of the cavern and capsule by the tubercle, as well as macrophage accumulations in the preserved alveoli outside the cavern or tuberculoma. Almost the same level of expression of MBT antigens is determined in the foci of specific tuberculous pneumonia at high degree of activity of the process. The established features of the distribution of MBT antigens in lung tissue cells in pulmonary tuberculosis suggest that it is the accumulations of macrophages in the alveoli at different distances from specific structures (caverns, tuberculomas) that are one of the most important anatomical and physiological factors for the further spread of specific inflammation in the lungs.

Expression of CD68 + cells, more pronounced in intensity and cell number, compared with infected macrophages, confirms the morpho-functional heterogeneity of macrophage cells during the development of tuberculosis lesions.

Key words: multidrug-resistant pulmonary tuberculosis, histological features, immunohistochemistry, macrophages.

Аннотация. В последние годы сохраняет актуальность изучение морфологических особенностей туберкулеза, вызванного резистентными штаммами МБТ. Влияние морфологически различной активности воспаления в момент оперативного лечения МРТБ легких с разными клиническими формами процесса на дальнейшее течение заболевания, результативность хирургического лечения остаются малоизученными. Уточнение морфологических характеристик туберкулезного процесса по операционному материалу имеет значение для прогноза дальнейшего развития процесса, уточнения характера местного иммунитета легких, что может служить базой для уточнения и выбора оптимальной дальнейшей тактики медицинского ведения этих больных.

Цель исследования: определение локализации и характера экспрессии клеток макрофагального ряда, в том числе – инфицированных микобактериями макрофагов в легочной ткани при разных формах мультирезистентного туберкулеза.

Материал и методы. Исследованы резецированные фрагменты легких 39 больных, с наличием туберкулемы, солитарной и множественных, или страдавших ФКТ легких. Во всех случаях при микробиологическом исследовании был установлен диагноз МРТБ легких. Среди пациентов было 19 мужчин (48,7 %) и 20 женщин (51,3 %), средний возраст был $32,7 \pm 2,3$ и $38,5 \pm 9,7$ лет соответственно. Выполнено традиционное гистологическое исследование пораженной легочной ткани, окрашенной гематоксилином и эозином, а также иммуногистохимическое исследование с использованием антител CD68 Clon KP1 (TermoScientific, США) и Mycobacterium tuberculosis antibody PA1-7231 (Pierce Biotechnology, США).

Результаты исследования: Были определены основные участки локализации и скоплений МБТ и их антигенов при разных формах МРТБ легких с учетом степени активности специфического воспалительного процесса. Основная антигенная нагрузка характерна для грануляционного слоя каверны и капсулы туберкулем, а также для скоплений макрофагов в сохранных альвеолах вне каверны или туберкулемы. Практически такой же уровень экспрессии антигенов МБТ определен в очагах специфической туберкулезной пневмонии при высокой степени активности процесса. Установленные особенности распределения антигенов МБТ в клетках легочной ткани при туберкулезе легких позволяют предположить, что именно скопления макрофагов в альвеолах на разной отдаленности от специфических структур (каверны, туберкулемы) являются одним из важнейших анатомо-физиологических факторов риска дальнейшего распространения специфического воспаления в легких.

Более выраженная по интенсивности и количеству клеток экспрессия CD68+ клеток в сравнении с инфицированными макрофагами, подтверждает морфо-функциональную гетерогенность клеток макрофагального ряда при развитии туберкулезного поражения.

Ключевые слова: мультирезистентный туберкулез легких, гистологические особенности, иммуногистохимия, макрофаги.

Постановка проблемы. Актуальность исследований, связанных с возникновением, развитием и медицинским ведением лекарственно-устойчивого туберкулеза, обусловлена постоянным ростом частоты случаев его встречаемости практически во всех регионах мира. Туберкулезный процесс, вызванный химиорезистентными микобактериями, особенно мультирезистентными штаммами или штаммами микобактерий туберкулеза (МБТ) с расширенной устойчивостью к химиопрепаратам,

трудно поддается лечению, приводит к формированию тяжелых хронических, часто весьма распространенных, форм заболевания. До настоящего времени сохраняется низкая эффективность химиотерапевтического лечения мультирезистентного туберкулеза (МРТБ), несмотря на внедрение новых противотуберкулезных препаратов, совершенствование схем терапевтического лечения [11], что способствует длительному бактериовыделению у таких пациентов, формированию обширных деструктивных изменений, росту случаев как первичной,

так и вторичной резистентности среди заболевших [6].

Хирургическое лечение туберкулеза является полезной стратегией в лечении МРТБ и туберкулеза с расширенной резистентностью согласно последним опубликованным результатам. Оно может быть составляющей при индивидуализированных режимах химиотерапии, причем успешный результат лечения превышает 90 % в случаях МРТБ, хотя при ТБ с расширенной резистентностью эффективность снижается [16].

Современный уровень торакальной хирургии, анестезиологии и интенсивной терапии позволяет расширить объем необходимой хирургической помощи разным группам больных туберкулезом органов дыхания. Эффективность хирургического лечения у впервые выявленных больных с ограниченными формами достигает 98%, а у больных с распространенным и прогрессирующим процессом, развившимися осложнениями она превышает 80%, хотя и снижается из-за позднего направления таких больных для хирургического лечения [12]. Хирургические методы были и остаются важным этапом в комплексном лечении больных туберкулезом органов дыхания и, в частности, с МРТБ легких.

Выделение нерешенных ранее частей общей проблемы. В последние годы возросло внимание к морфологическим особенностям туберкулеза, вызванного резистентными штаммами МБТ. Однако влияние активности воспаления (по морфологическим признакам), в частности, в предоперационный период и собственно на момент оперативного лечения МРТБ легких, на клинические формы процесса, длительность заболевания, результативность хирургического лечения остаются малоизученными [5].

Кроме того, в ряде случаев при гистологическом исследовании материала от больных с МРТБ возникают трудности диагностики заболевания и его активности, связанные со стертой специфических признаков воспаления, отсутствием выраженной гранулематозной реакции в перифокальной области. В такой ситуации важное научно-практическое значение приобретает характеристика тканевых и клеточных реакций не только в очаге туберкулезного воспаления, но и окружающей легочной ткани [7]. Авторы подчеркивают важное диагностическое значение макрофагальной реакции в пораженной ткани, с учетом ее специфического характера [7].

Трудной задачей является определение активности процесса при такой форме легочного туберкулеза как туберкулема. Частое отсутствие клинико-рентгенологических и бактериологических признаков активности, таких как симптомы интоксикации, бактериовыделение, перифокальные инфильтративные изменения и распад, не исключает возможности морфологического выявления признаков высокой активности воспалительной реакции в казеозном очаге, его капсуле и в окружающих туберкулему тканях [15]. Подобный вывод сделан

по результатам морфологического исследования резектатов легкого с туберкулезным поражением и другими исследователями [4]. Авторы подчеркивают значение определения степени активности туберкулезного воспаления при различных формах туберкулеза в предоперационном периоде, так как это имеет большое практическое значение в прогнозировании риска развития послеоперационных осложнений. Уточнение морфологических характеристик туберкулезного процесса по операционному материалу, в частности при фиброзно-кавернозном туберкулезе (ФКТ) легких, имеет значение для прогноза дальнейшего развития процесса, уточнения особенностей местного иммунитета легких у прооперированных пациентов, что может служить базой для уточнения и выбора оптимальной дальнейшей тактики медицинского ведения этих больных [2].

Важная роль в метаболизме легких, инициации и регуляции иммунного ответа на туберкулезную инфекцию принадлежит макрофагам, которые обладают значительным фагоцитарным и бактерицидным потенциалом, регулируют секреторную и пролиферативную активность других клеточных элементов, контролируют объем внеклеточного матрикса, иницируют и модулируют иммунные реакции. Соотношение числа активно фагоцитирующих и синтезирующих макрофагов не только отражает характер тканевой реакции, происходящей в зоне туберкулезного воспаления, но может служить показателем активности патологического процесса [14].

Цель данного исследования – определение локализации и характера экспрессии клеток макрофагального ряда, в том числе – инфицированных микобактериями макрофагов в легочной ткани при разных формах мультирезистентного туберкулеза.

Материалы и методы исследования. Материалом исследования служили резецированные фрагменты легких 39 прооперированных больных, с наличием туберкулемы, солитарной или множественных, или страдавших ФКТ легких. Во всех этих случаях при микробиологическом исследовании был установлен диагноз МРТБ легких. Среди пациентов было 19 мужчин (48,7 %) и 20 женщин (51,3 %), средний возраст пациентов составил $32,7 \pm 2,3$ и $38,5 \pm 9,7$ лет соответственно.

С момента выявления заболевания, до хирургического вмешательства, все пациенты получили основной курс специфической химиотерапии, с учетом профиля химиорезистентности штаммов МБТ в каждом случае. Длительность химиотерапии до операции составляла от 6 до 18 мес.

Для морфологического исследования туберкулем легких проводили вырезку фрагментов ткани легкого с наличием капсулы туберкулемы и частично – внутреннего некротического содержимого, а также близлежащей легочной паренхимы. В случаях ФКТ изучаемый фрагмент ткани легкого содержал участок стенки каверны и близко расположенные структуры легочной ткани.

Первым этапом гистологического исследования было уточнение степени активности специфического процесса по имеющимся морфологическим признакам при традиционном окрашивании гистологических срезов легких гематоксилином и эозином. Использовали ранее установленные и уточненные гистологические критерии активности туберкулезного воспаления [8, 9, 10]. По морфологическим признакам определяли высокую, умеренную и низкую степени активности специфического воспаления, которые соответствовали клиническому течению с прогрессированием, стабилизацией и регрессией туберкулезного процесса соответственно.

Серийные гистологические срезы пораженной туберкулезом ткани легких этих же пациентов были включены в иммуногистохимическое (ИГХ) исследование. Толщина срезов составляла 5-6 микрон. Используются моноклональное антитело CD68 Clon KP1 (ThermoScientific, США) и поликлональное кроличье *Mycobacterium tuberculosis* antibody PA1-7231 (Pierce Biotechnology, США).

Специфическое окрашивание проводили на AUTOSTAINER 360-2D, производства Thermo Fisher Scientific (США), использована система визуализации Ultra Vision Quanto HRP DAB (ThermoScientific, США).

Учитывали локализацию клеток и вне клеточных структур с экспрессией антигенов к указанным антителам. Оценку интенсивности специфической реакции проводили полуколичественным методом, а именно было принято: + - слабое фоновое окрашивание, преимущественно желтого или темно-желтого цвета; ++ - окраска средней степени выраженности (средне-коричневый цвет) и +++ - выраженное темно-коричневое окрашивание клеток и/или жидких масс.

Микроскопическое исследование проводили на микроскопах Olympus CX21 и Olympus BX51 со встроенной фотокамерой Olympus DP73, микрофотографии получали, используя лицензионную программу cellSens Standard.

Полученные данные обработаны с использованием математических и статистических функций программы Microsoft Excel 2007.

Результаты исследования и их обсуждение. Выполнено традиционное морфологическое исследование гистологических препаратов легочной ткани с наличием хронической каверны или туберкулемы. Основными морфологическими признаками, которые учитывали при определении степени активности специфического воспаления при ФКТ, были характеристика стенки каверны и изменения легочной ткани в перикавитарной зоне. А именно, учитывали наличие и относительную толщину каждого из трех слоев хронической каверны; характер некротических изменений внутреннего слоя, клеточный состав грануляционного слоя, наличие гранул разного клеточного состава в стенке каверны, выраженность фиброзного слоя. Вне каверны принимали во внимание наличие и выраженность неспецифических и специфических воспалительных изменений в соседних к каверне участках легкого, наличие и характер экссудативной реакции, гранулем с различным клеточным составом и выраженность некротических изменений внутри них; локализацию и численность лимфонодулов, характер развития и степень зрелости соединительной ткани [8, 9].

В случаях туберкулем легких обращали внимание на состояние внутренних казеозных масс (их уплотнение, кальцификацию или наоборот, их расплавление, со скоплением в них лейкоцитов), особенности развития капсулы туберкулемы – количество и степень выраженности ее слоев, в частности, развитие специфических грануляций и гранул. В перифокальной зоне обязательно учитывали наличие или отсутствие пневмонических проявлений, экссудативной реакции, гранул и их клеточный состав, степень зрелости и наличие фиброзных разрастаний, а также возможное наличие признаков специфического поражения бронхиальных структур [10].

Полученные результаты морфологической активности в каждом случае отражены в таблице 1.

Таблица 1

Количество случаев разных форм МРТБ легких с разной степенью его активности по морфологическим признакам, абс.

Форма-фаза туберкулеза легких	Высокая степень активности (прогрессирование ТБ)	Умеренно-низкая степень активности (стабилизация или регрессия специфического воспаления)
Фиброзно-кавернозный туберкулез	11	6
Туберкулема легкого	11	11

Частота встречаемости различных изменений легочной ткани при различных формах туберкулеза

легких, с учетом активности специфического воспаления, представлена в таблицах 2 и 3.

Морфологические признаки фиброзно-кавернозного туберкулеза легких при разной активности специфического воспаления, количество наблюдений, абс. (%)

Гистологическая структура	Высокая степень активности, n=11	Умеренно-низкая степень активности, n=6
Стенка хронической каверны:		
– некротический слой	10 (90,9)	3 (50,0)
– грануляционный слой	11 (100,0)	6 (100,0)
– фиброзный слой	11 (100,0)	6 (100,0)
Гранулемы:	9 (81,8)	5 (83,3)
– в стенке каверны	5 (45,5)	4 (66,6)
– вне каверны	8 (72,7)	1 (16,6)
Экссудат в альвеолах	9 (81,8)	1 (16,6)
Макрофаги в альвеолах	10 (90,9)	6 (100,0)
Участки специфической пневмонии	8 (72,7)	–

При ФКТ легких с высокой активностью воспалительного процесса практически во всех наблюдениях в препаратах были представлены все три слоя хронической каверны, хотя их толщина значительно варьировала – как в одном и том же наблюдении, так и в разных случаях. Можно отметить, что чаще всего по толщине преобладал грануляционный слой, реже – некротический или фиброзный слои. Гранулемы выявлены в 9 (81,1 %) из 11 случаев при такой активности специфического воспаления. Они наблюдались как в стенке каверны, так и вне ее; в 4-х случаях гранулемы были представлены в обеих зонах исследования. По клеточному составу преобладали эпителиоидноклеточные гранулемы, причем в некоторых из них в центре выявлялся казеозный некроз. Также достаточно часто наблюдались гранулемы со значительным содержанием лимфоцитов и гигантских клеток Пирогова-Лангханса.

Вне структуры каверны в большинстве наблюдений (от 73 до 91 % случаев) в сохранных альвеолах определялись значительные скопления экссудата и/или клеток (преимущественно – макрофагов), а также признаки специфической

пневмонии в виде липоидной пневмонии, инфильтратов из специфических грануляций с участками распада, скоплений туберкулезных гранул. Фиброз легочной паренхимы – в виде различной толщины тяжей или очаговых, определялся во всех случаях – от умеренного до резко выраженного.

При умеренной (с тенденцией к снижению) активности воспалительного процесса во всех наблюдениях в препаратах были представлены грануляционный и фиброзный слои каверны, по толщине они были неравномерными, но чаще наиболее развитым был фиброзный слой. Некротический слой определялся в половине случаев, разной степени выраженности. Гранулемы наблюдали в большинстве случаев. Было замечено, что чаще всего они локализовались в стенке каверны, по морфологическим признакам они были «старыми», хотя и с некротическим центром. Экссудативная реакция практически исчезала. Значительные скопления клеток в альвеолах также не наблюдали, как правило, в одной альвеоле выявлялось 1-3 клетки. Специфических грануляций с морфологическими признаками активности вне каверны не было, обнаружены единичные «старые», инкапсулированные в фиброзную ткань, туберкулезные очаги.

Таблица 3

Морфологические признаки туберкулем легких при разной активности специфического воспаления, количество наблюдений, абс. (%)

Гистологическая структура	Высокая степень активности, n=11	Умеренно-низкая степень активности, n=11
Туберкулема:		
– некротическое ядро	11 (100,0)	11 (100,0)
– грануляционный слой капсулы	11 (100,0)	8 (72,7)
– фиброзный слой капсулы	9 (54,5)	11 (100,0)
Гранулемы:	8 (72,7)	8 (72,7)
В капсуле туберкулемы	6 (54,5)	2 (18,2)
Вне туберкулемы	8 (72,7)	7 (63,6)
Экссудат в альвеолах	6 (54,5)	1 (9,1)
Макрофаги в альвеолах	11 (100,0)	6 (54,5)
Участки специфической пневмонии	9 (81,8)	–

Высокая степень активности в случаях туберкулем легких характеризовалась капсулой, в которой превалировал по выраженности грануляцион-

ный слой, хотя могли быть представлены как минимальные, так и выраженные разрастания фиброзного слоя. Последний отсутствовал только в слу-

чаях «молодой», только формирующейся туберкулемы. В некротических массах – ядре туберкулемы, как правило, обнаруживали очаги деструкции – краевой или в центральной области, где были представлены клеточный детрит и лейкоциты в разном количестве. В 6 (54,5 %) случаях в капсуле выявлены гранулемы различного клеточного состава, чаще всего – эпителиоидноклеточные с включениями единичных гигантских макрофагов (клеток Пирогова-Лангханса).

Вне структуры туберкулемы характерными признаками было наличие экссудативной реакции в соседних к туберкулеме альвеолах, 6 наблюдений (54,5%) (жидкость с большим содержанием фибрина, с включениями клеток макрофагального ряда). Как и в случаях ФКТ, важным диагностическим признаком было выявление участков специфической пневмонии, которые были выявлены в 9 (81,8 %) наблюдениях. Также диагностически значимым признаком было наличие специфического бронхиолита, при наличии бронхиол в срезах ткани (4 наблюдения, 36,4 %).

В отличие от ФКТ легких, при туберкулемах не наблюдали выраженного пневмофиброза.

При умеренно-низкой активности специфического воспаления определяли относительное уменьшение толщины грануляционного слоя капсулы туберкулемы, в ряде наблюдений (3 из 11), он вообще исчезал, тогда как всегда выявлялся фиброзный слой, который был различной толщины. В соседней с туберкулемой легочной ткани практически отсутствовала экссудативная реакция (только в одном наблюдении отмечен единичный участок альвеол с экссудатом), наблюдали относительное уменьшение гранулем – как в капсуле туберкулемы, так и вне нее. Причем, по гистологическому строению гранулемы относились к «зрелым» или

имели признаки фибропластической трансформации. Участки специфической пневмонии не наблюдались, не выявляли признаков специфического бронхиолита.

Выполнен анализ локализации и полуколичественная оценка экспрессии CD68+ клеток и Ag MBT+ клеток (клеток с антигенами к МБТ) по серийным срезам этих же наблюдений. Известно, что антитело CD68 является неспецифическим маркером гистиоцитов и макрофагов различных типов, в том числе – их предшественников – моноцитов, а также гигантских многоядерных клеток. Возможна экспрессия CD68 фибробластами и эндотелиальными клетками [1, 19]. Важной особенностью этого маркера, несмотря на его неспецифичность, является высокая чувствительность к макрофагам, в частности, он демонстрирует отчетливую позитивную реакцию пенистых макрофагов, эпителиоидных клеток и клеток Пирогова-Лангханса при туберкулезном воспалении. Преобладает цитоплазматическая экспрессия, но возможна и умеренная мембранная.

Маркер антигенов МБТ вызывает как цитоплазматическую, так и мембранную экспрессию. Мы использовали поликлональное антитело к МБТ с учетом того, что оно обладает высокой чувствительностью к микобактериальной инфекции, но не является высокоспецифичным (положительно окрашивает микобактерии разных видов), а также вызывает фоновую окраску некоторых структур легочной ткани [3]. Специфичность исследования изначально была обеспечена микробиологической верификацией мультирезистентных штаммов МБТ.

Усредненный уровень интенсивности позитивной реакции клеток в разных участках легочной ткани при разных формах МРТБ легких представлен в таблицах 4 и 5.

Таблица 4

Характер и уровень экспрессии CD68+ клеток и AG MBT+ клеток в различных структурах легочной ткани при ФКТ (МРТБ)

Гистологическая структура	Фаза прогрессирования		Фаза стабилизации	
	Экспрессия Ag MBT	Экспрессия CD68+	Экспрессия Ag MBT	Экспрессия CD68+
Стенка хронической каверны:				
– некротический слой	+/++	++	+/-	+/-
– грануляционный слой	++/+++	+++	++/+++	+++
Гранулемы	+/+++	+++	+/++	++/+++
Экссудат в альвеолах	+/+++	-/++	+	+
Макрофаги в альвеолах	+++	+++	+++	+++
Участки специфической пневмонии	++	+++	–	–

Примечание. Результаты по ряду гистологических структур представлены диапазоном интенсивности экспрессии вследствие выраженной гетерогенности уровня интенсивности в конкретной подгруппе.

Характер и уровень экспрессии CD68+ клеток и AG MBT+ клеток в различных структурах легочной ткани с туберкулемой (МРТБ)

Гистологическая структура	Фаза прогрессирования		Фаза стабилизации/регрессии	
	Экспрессия Ag MBT	Экспрессия CD68+	Экспрессия Ag MBT	Экспрессия CD68+
Туберкулема:				
– некротическое ядро	+	+/++	+	+
– грануляционный слой капсулы	+/+++	++/+++	+/++	++/+++
Гранулемы	++/+++	++/+++	+/++	++/+++
Экссудат в альвеолах	++	+/++	+	+
Макрофаги в альвеолах	++/+++	+++	+/+++	++/+++
Участки специфической пневмонии	+/+++	++/+++	–	–

Примечание. Результаты по ряду гистологических структур представлены диапазоном интенсивности экспрессии вследствие выраженной гетерогенности уровня интенсивности в конкретной подгруппе.

Установлено, что характер и интенсивность экспрессии разных маркеров в клетках макрофагального ряда значительно варьировали, как в зависимости от изучаемой гистологической структуры, так и от уровня активности воспалительного процесса.

При ФКТ легких наиболее низкая экспрессия Ag MBT имела место в некротическом слое каверны, где не было сохранных клеток, а присутствовал клеточный детрит. Тем не менее, при высокой степени активности очагово отмечена позитивная – диффузно-гранулярная реакция среди масс некроза, тогда как в остаточных некротических массах при снижении активности процесса, как

правило, отмечена только фоновая окраска. В этой же структуре положительная реакция к CD68 была более интенсивной, что можно объяснить скоплением в клеточном детрите разрушенных клеток-макрофагов (рис.1-2).

Максимальная интенсивность реакции обоих маркеров наблюдалась в клетках грануляционного слоя каверны, скоплениях макрофагов в альвеолах вне каверны и, несколько меньшая интенсивность реакции определена в клетках гранулем, независимо от расположения этих структур (табл. 4). Этот результат закономерен, поскольку именно в этих структурах имеются значительные скопления разных клеток макрофагального ряда.

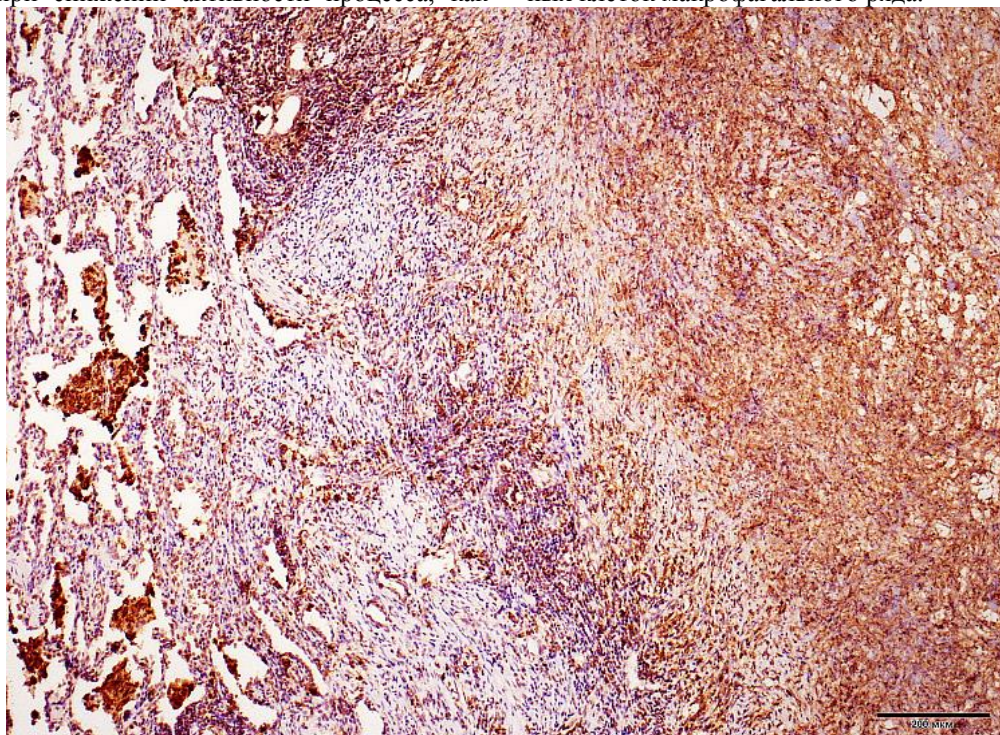


Рис. 1. На малом увеличении представлены стенка каверны (справа) с прилежащими альвеолами, в которых имеются скопления макрофагов. CD68+ клетки и клеточный детрит в стенке каверны, скопления макрофагов в альвеолах. Ув.: x 40.

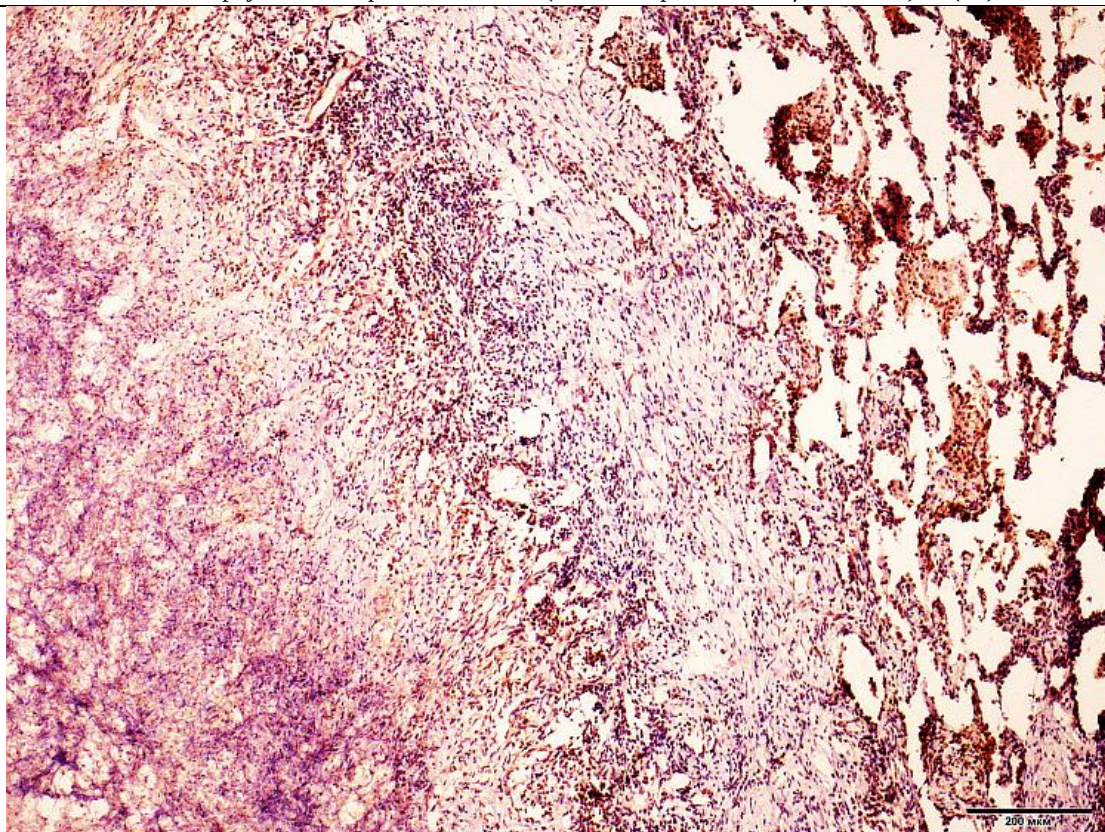


Рис. 2. То же наблюдение. Ag MBT-положительные клетки и клеточный детрит в стенке каверны (слева) и Ag MBT+-клетки в альвеолах. Ув.: x 40.

Также обращает внимание тот факт, что положительная экспрессия к Ag MBT практически во всех случаях определялась в относительно меньшем количестве макрофагальных клеток по сравнению с CD68+ клетками в этих же участках легочной ткани. Это подтверждает ранее установленный факт значительной морфо-функциональной гетерогенности макрофагов в развитии туберкулезного воспаления [13, 17, 18]. То есть, далеко не все клетки-макрофаги непосредственно принимают участие в фагоцитозе МБТ или их фрагментов, или иным образом контактируют с микобактериями.

Стоит отметить, что при наличии в перикавитарной зоне экссудативной реакции положительную реакцию окраски наблюдали только в случаях

высокой активности специфического воспаления, причем максимальную интенсивность наблюдали только при маркере Ag MBT, что можно объяснить значительными скоплениями микобактериальных антигенов в альвеолярных пространствах.

Участки специфической туберкулезной пневмонии разных размеров и подтипов определялись только при высокой активности специфического воспаления, клетки макрофагального ряда демонстрировали отчетливую положительную реакцию на оба маркера (рис.3). Обращало внимание выраженное совпадение по локализации экспрессии обоих маркеров, что свидетельствовало о том, что практически все клетки-макрофаги содержали антигены МБТ в относительно разном количестве.

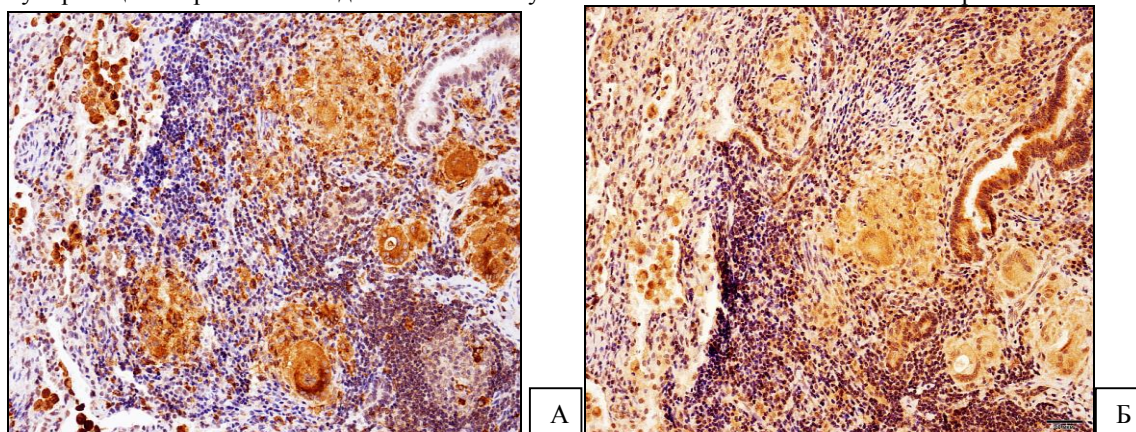


Рис. 3. МРТБ, ФКТ легких. Перикавитарная зона. А: CD68+ скопления клеток в гранулемах возле бронхиолы. Б: Ag MBT-положительные клетки в серийном срезе ткани этого же случая. Ув.: x100.

Несколько иной характер экспрессии установлен в случаях туберкулем легких, хотя основные характеристики (уровень экспрессии) во многом совпадали (табл. 4-5) по ряду гистологических образований, и с учетом степени активности специфического воспаления. Практически во всех наблюдениях некротическое ядро туберкулемы имело слабую (фоновую) экспрессию на оба маркера, не зависимо от степени активности воспалительного процесса. Уровень экспрессии и диапазон ее изменчивости в грануляционном слое капсулы туберкулемы, в имеющихся гранулах практически совпадали по характеристике с грануляционным слоем каверны и гранулами при ФКТ соответственно степени активности туберкулезного процесса. Этот же вывод можно сделать и в отношении экссудата в альвеолах, при обеих рассматриваемых формах туберкулеза легких, он практически исчезал при снижении активности воспаления (в обеих подгруппах было по 1 случаю), и имел фоновую реакцию окрашивания.

В отношении скоплений макрофагов в альвеолах, то при туберкулемах в разных наблюдениях отмечен более широкий диапазон позитивной реакции на антигены МБТ, в частности, при высокой степени активности. Вероятно, это связано с относительно меньшей антигенной нагрузкой макрофагов в случаях туберкулем чем при ФКТ легких. Подобные изменения наблюдались и в клетках макрофагального ряда в участках специфической пневмонии.

Выводы и перспективы дальнейших исследований. Таким образом, определены основные участки локализации и скоплений МБТ и их антигенов при разных формах МРТБ легких с учетом степени активности специфического воспалительного процесса. Основная антигенная нагрузка характерна для грануляционного слоя каверны и капсулы туберкулем, а также для скоплений макрофагов в сохранных альвеолах вне каверны или туберкулемы. Практически такой же уровень экспрессии антигенов МБТ наблюдается в очагах специфической туберкулезной пневмонии при высокой степени активности процесса. Кроме того, как показали наши исследования, уровни экспрессии антигенов МБТ весьма сходны в зонах значительного скопления клеток макрофагального ряда – в грануляционном слое каверны при ФКТ или капсулы туберкулем, и в гранулах. Причем, антигенная нагрузка не зависит от локализации гранул в легочной ткани, а в значительной степени определяется именно уровнем активности воспалительного процесса.

Установленные особенности распределения антигенов МБТ в клетках легочной ткани с различными формами туберкулеза легких позволяют предположить, что именно скопления макрофагов в альвеолах на разной отдаленности от специфических структур (каверны, туберкулемы) являются одним из важнейших анатомо-физиологических факторов возможности дальнейшего распространения специфического воспаления в легких.

Более выраженная по интенсивности и количеству клеток экспрессия CD68+ клеток как при ФКТ легких, так и в случаях туберкулем, в сравнении с инфицированными макрофагами, подтверждает морфо-функциональную гетерогенность клеток макрофагального ряда при развитии туберкулезного поражения.

Современные возможности иммуногистохимии позволяют проводить расширенные гистологические исследования МРТБ легких, с использованием целого набора различных ИГХ маркеров – как клеточных, так и энзимных, что позволит расширить наши познания тканевых клеточных взаимодействий и их приоритетность в патогенезе туберкулезного процесса. А учет химиорезистентности разных штаммов МБТ, возможно, поможет определить особенности конкретных клеточных реакций в связи с различными штаммами МБТ.

Литература

1. Авербах М. М. Туберкулёзная гранулема. Современный взгляд на иммуногенез и клеточный состав // Туберкулёз и болезни легких. – 2010. – № 6. – С. 3–9.
2. Ариэль Б.М., Елькин А.В., Басек Т.С., Осташко О.М., Кацер Л.И. Морфологические особенности фиброзно-кавернозного туберкулеза легких на операционном материале // Архив патологии. – 2004. – № 1. – С. 14–18.
3. Гиляров А.В. Теоретические основы иммуногистохимического метода исследований – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.labpoint.ru> (labpoint.ru/upload/zagruzki/IGX_seminar.pdf).
4. Елипаев А.А., Никольский В.О., Шпрыков А.С. Морфологические признаки активности воспаления при различных клинических формах лекарственно-устойчивого туберкулеза легких. Архив патологии. – 2017. – № 4. – С.13–17.
5. Елипаев А.А., Никольский В.О., Шпрыков А.С. Прогностическое значение морфологических признаков активности туберкулезного воспаления у больных с ограниченными формами лекарственно-устойчивого туберкулеза легких // Архив патологии. – 2010. – № 4. – С. 40–43.
6. Зюзя Ю.Р., Лепеха Л.Н., Гедымин Л.Е., Бурцева С.А. Ерохин В.В. Тканевые и клеточные реакции легких при лекарственно-устойчивом туберкулезе // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 8. – С.53–57.
7. Зюзя Ю.Р., Лепеха Л.Н., Гедымин Л.Е., Бурцева С.А., Ерохин В.В. К вопросу о морфологической диагностике лекарственно-устойчивого туберкулеза легких // проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 10. – С. 56–60.
8. Ліскіна І.В., Кузовкова С.Д., Загаба Л.М., Кравченко С.О., Вишневецька Г.М. Морфологічна характеристика перикавітарної зони легень у випадках фіброзно-кавернозного туберкульозу з різним ступенем активності його перебігу // Український пульмонологічний журнал. – 2010. – № 4. – С. 12–14.

9. Ліска І.В., Кузовкова С.Д., Загаба Л.М., Кравченко С.О., Лук'янчук В.Г. Морфологія стінки хронічної ригідної тришарової каверни у випадках фіброзно-кавернозного туберкульозу легень з різним ступенем активності його перебігу // Український пульмонологічний журнал. – 2010. – № 1. – С. 49–53.

10. Ліска І.В., Кузовкова С.Д., Загаба Л.М., Лук'янчук В.Г. Сучасні гістологічні особливості туберкульом легень при різному ступені активності специфічного запального процесу // Сучасні інфекції. – 2010. – № 1. – С. 65–72.

11. Мельник В.М., Новожилова І.О., Матусевич В.Г. Оцінка результатів лікування хворих на туберкульоз // Український пульмонологічний журнал. – 2018. – №4. – С. 35–41.

12. Отс О.Н., Аггацев Т.В., Перельман М.И. Хирургическое лечение туберкулеза легких при устойчивости микобактерий к химиопрепаратам. Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2009. – №2. – С. 42–49.

13. Сахно Л.В., Черных Е.Р. Антигенпрезентирующие клетки при туберкулезе легких // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 1. – С. 3–9.

14. Филоненко Т.Г., Бисюк Ю.А. Функциональная активность макрофагов при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких // Таврический медицинско-биологический вестник. – 2012, том 15, №2, ч.3 (58). – С. 252–257.

15. Холодок О.А., Черемкин М.И. Морфологические аспекты активности туберкулом легкого // Амурский медицинский журнал. – 2014. – № 1 (5). – С. 40–43.

16. Drug-resistant tuberculosis: past, present, future. Chiang C.-Y., Centis R., Migliori G.B. // Respiratory. – 2010. – Vol.15. – P.413–432.

17. Gordon S., Taylor P. R. Monocyte and macrophage heterogeneity // Nat. Rev. Immunol. – 2005. – Vol. 5. – P. 953–964.

18. Guirado E., Schlesinger L. S., Kaplan G. Macrophages in Tuberculosis: friend or foe // Semin. Immunopathol. – 2013. – Vol.35 (5). – P. 563–583.

19. Kunisch E. Macrophage specificity of three anti-CD68 monoclonal antibodies (KP1, EBM11, and PGM1) widely used for immunohistochemistry and flow cytometry / E. Kunisch, R. Fuhrmann, A. Roth [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2004. – Vol. 63. – P. 774–784.

Mammadov F.Y.

Associate professor, Departments of Therapeutic dentistry,
Azerbaijan Medical University,

Rasulova M.A.

Researchers, Departments of Prosthetic dentistry,
Azerbaijan Medical University, Baku

Alieva E.R.

Assistant professor Departments of Prosthetic dentistry,
Azerbaijan Medical University, Baku

Mammadov R.M.

M/D/, professor, Departments of Therapeutic dentistry,
Azerbaijan Medical University, Baku

Orujov A.H.

Associate professor, Departments of Biochemistry,
Azerbaijan Medical University, Baku

Мамедов Фуад Юсиф

Доцент кафедры терапевтической стоматологии,
Азербайджанского Медицинского Университета

Расулова Марджан Агагасан

Научный сотрудник кафедры ортопедической стоматологии,
Азербайджанского Медицинского Университета

Алиева Ельмира Рамиз

Доцент кафедры ортопедической стоматологии,
Азербайджанского Медицинского Университета

Мамедов Ризван Мовсум

Доктор медицинских наук, профессор кафедры ортопедической стоматологии,
Азербайджанского Медицинского Университета

Оруджев Агиль Гасан

Доцент кафедры биохимии, Азербайджанского Медицинского Университета

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСНОВНЫХ НАПРАВЛЕНИЙ ОРГАНИЗАЦИИ
СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ПСИХИЧЕСКИМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ
DETERMINATION OF MAIN DIRECTIONS OF THE ORGANIZATION OF DENTAL CARE
FOR PATIENTS WITH MENTAL ILLNESS**

Summary. The purpose of these studies was a comprehensive clinical assessment using the indices of the CPU and CPITN dental and psychological status of 220 patients with mental disorders and 208 healthy individuals aged 20-45 years. Based on the study of dental status, a relatively higher need of mental patients for various types of dental care was identified. Peaks hypo-salivation occurred more often in patients with mental illness, especially during the period of exacerbation of the disease and after prolonged use of high doses of potent drugs.

Key words: *mental illness, caries, periodontitis, hypo-salivation, saliva*

Аннотация. Целью настоящих исследований было комплексная клиническая оценка с использованием индексов КПУ и СРITN стоматологического и психологического статуса 220 больных с психическими расстройствами и 208 практически здоровых лиц в возрасте 20-45 лет. На основании изучения стоматологического статуса была выявлена сравнительно более высокая потребность психических больных в различных видах стоматологической помощи. Пики гипосаливации чаще возникали у больных с психическими заболеваниями, особенно в период обострения заболевания и после длительного приема повышенных доз сильнодействующих препаратов.

Ключевые слова: *психические заболевания, кариес, пародонтит, гипосаливация, слюна*

Анализ результатов научных исследований по изучению динамики состояния психического здоровья населения за последние десятилетия выявляет неуклонный рост уровня распространенности различных форм психических расстройств [1, с. 3-22; 2, с. 16]. Масштаб необходимых мер по оптимизации лечебно-профилактических мероприятий, связанных с улучшением психо-эмоционального статуса определенных слоев населения, определяется статистическими данными, которые в некоторой степени говорят о разнообразии проблем, связанных с психическим здоровьем населения. Но при этом своевременным может оказаться также оценка степени тяжести заболевания и степень его негативного воздействия на общее состояние здоровья и на все показатели качества жизни людей [3, с.62-70; 4, с.22]. Об актуальности и значимости данной проблемы для современного здравоохранения и насколько важно психическое здоровье для жизнедеятельности человека в целом, свидетельствует статистика заболеваний органов и систем организма, возникающих на почве нервных срывов, постоянного напряжения и в развитии которых немаловажным фактором риска выступают нарушения в психике [5, с.30-34; 6, с.41-44]. Безусловно, predisposing факторами развития соматической патологии у пациентов с хроническими психическими расстройствами являются также злоупотребление психотропными препаратами, низкое качество жизни, недоедание. Выявленные суицидальные тенденции и сопутствующие общеорганизменные расстройства на фоне частого развития сердечно-сосудистых и эндокринных патологий значительно сокращают продолжительность жизни психически больных [7, с.124-131; 8, с.32-36]. У пациентов с психическими заболеваниями также фиксируется высокий уровень распространенности метаболического синдрома и других метаболических нарушений [9, с.49-52]. Психически больным из-за наличия связи между диагностированными у них психическими нарушениями и различными инфекционными и неинфекционными заболеваниями, а также отсутствия критического отношения к своему здоровью, неадекватного отношения к лечению требуется неотложная помощь, базирующаяся на принципах особого подхода [10, с.40-48; 11, с.443-450]. Одним из важных и нерешенных вопросов в

этой области является оказание специализированной стоматологической помощи данному контингенту населения и при этом жизненно необходимо, с точки зрения повышения эффективности лечения и профилактики основных стоматологических заболеваний, создание так называемого терапевтического альянса, то есть благоприятного взаимодействия стоматолога и пациента [12, с.435-440]. Неблагоприятная «экологическая» ситуация в полости рта, отсутствие своевременного и должного гигиенического ухода, нарушения в составе слюны и повышении ее кислотности особенно более выраженные при тяжелых формах психических расстройств значительно увеличивают риск возникновения, развития, хронизации и частого обострения одонтогенных очагов инфекции [13, с.227; 14, с.507-511; 15, с.119-132]. Таким образом, вышеуказанное предопределяет для современной научной и практической стоматологии изучение сущности генеза многих зависимых стоматологических заболеваний у лиц с психическими расстройствами. Цель исследований комплексная клиническая оценка стоматологического и психологического статуса больных с психическими расстройствами.

Материалы и методы

Данное исследование проводилось с 2016 по 2018 годы на базе Стоматологической Клиники Азербайджанского Медицинского Университета и Психиатрической больницы №1 г. Баку. Было обследовано в общей сложности 428 человек, среди них 220 пациентов с психическими расстройствами и 208 практически здоровых лиц без общесоматической патологии, которые составили контрольную группу. Критериями включения больных являлись: возраст пациентов до 25 лет и 26-45 лет, верифицированные по критериям международной классификации болезней МКБ-10, согласно которым больным устанавливался диагноз «шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства» или различные виды пограничных психических расстройств, эпилепсия, врожденное слабоумие. Основными методами исследования психически больных явились клинический метод, с помощью которого определяли психический статус с использованием клинико-психологических мето-

дов (шкалы оценки уровня реактивной и личностной тревожности Спилберга-Ханина 1970). Степень тяжести патологического процесса в мягких и твердых тканях пародонта оценивалась с использованием методик и критериев ВОЗ, с применением индекса нуждаемости в лечении заболеваний пародонта - CPITN, 1980. Распространенность болезней пародонта и потребность в необходимой стоматологической помощи была изучена по общепринятой методике в 3 возрастных группах: до 25 лет, 26-34 лет, 35-45 года. В I-группе больных психическими расстройствами – 28, и II- контрольной группе практически здоровых – 30, скорость фоновой саливации определяли по следующей методике: испытуемым предлагали в течение 5 минут собирать в градуированную пробирку слюну. Полученный объем делили на 5 и получали значение скорости фоновой саливации в мл/мин.

Результаты исследования обработаны методом вариационной статистики. Для характеристики группы однородных единиц были определены их

средние арифметические величины (M), ее стандартная ошибка (m) и диапазон изменений (min-max). Статистическое различие между группами считалось достоверным при значении $p < 0,05$. Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с использованием современного программного обеспечения – редактора электронных таблиц Microsoft Excel 2007 и пакета прикладных программ Statistica 7.0.

Результаты и обсуждение

При анализе гигиенического состояния и индексной оценки у больных основной группы и группы сравнения отмечался «неудовлетворительный» гигиенический статус, что подтверждает состояние стойких проявлений физиологического напряжения и серьезных нарушений в гомеостазе полости рта. Среднее значение индекса КПУ касательно интенсивности кариозной болезни, то в группе больных с психическими отклонениями максимальными оказались показатели по количеству удаленных зубов (табл.1).

Таблица 1.

Сравнительная характеристика индекса КПУ

Показатели	Основная группа n=220	Контрольная группа n=208	Уровень значимости
«К»	2,70±0,07	1,14±0,03	$p < 0,001$
«П»	3,83±0,07	5,11±0,09	$p < 0,001$
«У»	7,74±0,08	2,47±0,10	$p < 0,001$
«КПУ»	14,28±0,16	8,72±0,12	$p < 0,001$

Наличие факторов, повышающих интенсивность отложений зубного налета и ухудшения гигиенического состояния полости рта, чаще всего наблюдалось в третьей возрастной группе больных,

а реже у пациентов в возрасте 26-34 года - 30,0±5,12%. Необходимо отметить, что только 0,68±0,10 и 0,40±0,07 секстанта у молодых психически больных оценивались как здоровые (табл.2).

Таблица 2.

Интенсивность заболеваний пародонта у психически больных (индекс CPITN)

Возрастные группы	Количество обследованных	Среднее количество секстантов				
		Здоровый пародонт	Кровотоочивость	Зубной камень	Пародонтальные карманы	
					4-5 мм	6 мм и более
до 25 лет	65	0,68±0,10	1,49±0,14	1,94±0,15	0,98±0,12	0,51±0,09
26-34 лет	80	0,40±0,07	1,25±0,11	1,85±0,13	1,54±0,12	0,64±0,09
35-45 лет	75	0,13±0,04	1,03±0,11	2,12±0,14	1,60±0,13	0,65±0,09
Всего	220	0,37 ± 0,04	0,86 ± 0,06	1,64±0,08	1,62±0,08	0,60±0,05

Приведенные в работе средние статистические данные свидетельствуют о необходимости проведения диспансерного учета обследуемого контингента населения и организации систематической плановой санации полости рта с участием высококвалифицированных врачебных кадров, имеющих определенные знания и навыки по оказанию эффективной стоматологической помощи этим людям.

Согласно плану научных исследований, на начальном этапе психически больных изучался уровень реактивной и личностной тревожности по шкале Спилберга – Ханина. Показатель реактивной тревожности у больных в основной группе составил 50,1±0,72%, тогда как данные у их оппонентов в контрольной группе оказались достоверно ниже - 31,6±0,57 ($p < 0,001$) (табл.3).

Таблица 3.

Выраженность тревожности у обследуемых лиц (Спилбергер -Ханин)

Группы	Реактивная тревожность	Уровень значимости	Личностная тревожность	Уровень значимости
Основная группа (n=220)	50,1±0,72	p<0,001	47,8±0,60	p<0,001
Контрольная группа (n=208)	31,6±0,57		36,9±0,48	

Аналогичная картина вырисовывалась и касательно показателей, характеризующих уровень личностной тревожности у обследуемых лиц. По результатам статистического анализа полученных нами данных и данных некоторых зарубежных исследований было выявлено, что значительную роль в колебаниях pH ротовой жидкости оказывает дли-

тельность и тяжесть течения психической патологии, а также влияние сильнодействующих лекарственных препаратов [16, с.329-338; 17, с.167-180]. Именно в контрольной группе практически здоровых лиц значение pH регистрировались в пределах нормы, то есть выявлялись в основном интактные показатели (табл.4).

Таблица 4.

Динамика значений кислотности слюны у обследуемых больных (pH)

pH слюны		
	Основная группа - 28	Контрольная группа - 30
M	6,11±	7,02±
M	0,030 *	0,041

Примечание: * - p<0,001 относительно контрольной группы

А в группе пациентов с диагностированными психическими отклонениями pH ротовой жидкости оказалась достоверно (p<0,001) ниже и наблюдался выраженный сдвиг pH слюны в кислую сторону, о чем свидетельствовали полученные цифровые показатели – 6,11±0,030 против 7,02±0,041 в контрольной группе. Количество не стимулированной

ротовой жидкости у больных основной группы колебалось в пределах 0,42±0,029 мл/мин, что оказалось самым минимальным показателем среди обследуемых групп, при 0,75±0,018мл/мин у практически здоровых лиц, что почти в два раза выше данных, зарегистрированных в основной группе (табл.5).

Таблица 5.

Средние значения вязкости и скорости выделения ротовой жидкости

	Скорость выделения слюны		Вязкость ротовой жидкости	
	Основная	Контр.	Основная	Контр.
M	0,42±	0,75±	5,02±	1,54±
m	0,029 *	0,018	0,038 *	0,020

Примечание: * - p<0,001 относительно контрольной группы

Таким образом, анализ функционального состояния зубочелюстной системы выявил значимые различия по группам, при этом, пародонтологические нарушения, а также нарушения в составе и свойствах ротовой жидкости, являются одной из главных причин снижения эффективности лечения самой фоновой патологии и значительного ухудшения качества жизни больных с психическими отклонениями.

Литература

1. Казаковцев Б.А., Демчева Н.К., Николаева Т.А., Сидорюк О.В., Творогова Н.А., Пронина Л.А. Состояние психиатрических служб и распространенность психических расстройств в Российской Федерации в 2013—2015 годах // Психическое здоровье, 2016. -N 7.-С.3-22.
2. Patel R1, Gamboa A. Prevalence of oral diseases and oral-health-related quality of life in people with severe mental illness undertaking community-

based psychiatric care // Br Dent J. 2012 Nov; 213(9):16.

3. Persson K, Axtelius B, Söderfeldt B, Ostman M. Oral healthrelated quality of life and dental status in an outpatient psychiatric population: A multivariate approach // International Journal of Mental Health Nursing. 2010; 19: 62-70.

4. DEPRESSION AND OTHER COMMON MENTAL DISORDERS: GLOBAL HEALTH ESTIMATES WHO/MSD/MER/2017.2, p.22

5. Менделевич Б.Д. Михайлова И.И., Рогозенко Н.П. Комплексная оценка проведения соматического обследования психически больных и пациентов, не страдающих психическими расстройствами /А.М. Куклина //Неврологический вестник.—2011.—Т. XLIII, № 4.—С.30—34.

6. Драпкина О.М., Дадаева В.А. Влияние депрессии на качество жизни у больных с хронической сердечной недостаточностью. Сеченовский вестник. 2014;2(16):41–44.

7. Киселева М.Г. Психологические факторы и течение сердечнососудистых заболеваний // Национальный психологический журнал. - 2012. - № 1 (7). - С. 124-131.
8. Arms T, Bostic T, Cunningham P. Educational intervention to increase detection of metabolic syndrome in patients at community mental health centers // Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services. 2014; 52,9:32-36.
9. Вельтищев Д.Ю. Клинико-патогенетическая связь тревоги и воспаления: возможные терапевтические следствия /Т.А.Лисицына //Психиатрия и психофармакотерапия.— 2013.— № 3.— С.49—52.
10. Hughes E et al. Prevalence of HIV, hepatitis B and hepatitis C in people with severe mental illness: a systematic review and meta analysis. Lancet Psychiatry. 2016; 3(1): 40-48
11. Jovanović S., Milovanović S. D., Gajić I., Mandić J., Latas M., Janković L. Oral health status of psychiatric in-patients in Serbia and implications for their dental care // Croat Med J. 2010. Oct. №51 (5). P. 443-450.
12. Gupta D, Sheikh S, Rashmi N C, et al. Assessment of the awareness of dental professionals regarding identification and management of dental patients with psychological problems in routine dental operator: A Survey. Oral Health Dent Manag. 2014;13(2):435-40.
13. Bertaud-Gounot V, Kovess-Masfety V, Perrus C, Trohel G, Richard F. Oral health status and treatment needs among psychiatric inpatients in Rennes, France: a cross-sectional study // BMC Psychiatry. 2013; 13:227.
14. Amit Kumar, Asif Kardkal, Surangama Debnath, Jyothi Lakshminarayan Association of periodontal health indicators and major depressive disorder in hospital outpatients // The Journal of Indian Society of Periodontology, 2015, 19 (5); 507-511
15. Kisely S, Sawyer E, Siskind D, Lalloo R. The oral health of people with anxiety and depressive disorders – a systematic review and meta-analysis // Journal of Affective Disorders. 2016; 200: 119-132.
16. Гуленко О.В., Хагурова С.Б., Быков И.М. Особенности физико-биохимических свойств ротовой жидкости у детей с кариесом зубов на фоне психоневрологических расстройств // Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2017. Т. 21. № 3. С. 329—338
17. Сукманский О.И., Гоженко А.И., Колиев В.И., Сукманский И.О. Аквапорины и слюнные железы // Успехи современной биологии. 2012. Т.132, № 2. С. 167-180. 12.

Pyrohova V. I.

*Doctor of Medical Sciences, professor,
Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology
Lviv National Medical University named after Danylo Halitsky*

Oshurkevich O. O.

*PhD Student of the Department of Obstetrics,
Gynecology, and Perinatology
Lviv National Medical University named after Danylo Halitsky*

Пирогова Вера Ивановна,

*Д. мед. наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства,
гинекологии и перинатологии*

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Ошуркевич Оксана Орестовна,

соискатель кафедры акушерства, гинекологии

ФПДО Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

EVALUATION OF RISK FACTORS AND EFFICACY TREATMENT THREATS MISCARRIAGE, COMPLICATED BY A RETROCHORIAL HEMATOMAS ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА И ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ УГРОЗЫ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ РЕТРОХОРИАЛЬНОЙ ГЕМАТОМОЙ

Summary: Based on a set of examinations, an assessment of risk factors and the effectiveness of treatment of the threat of miscarriage complicated by retrochorial hematoma was carried out. Risk factors for the development of retrochorial hematomas in the first trimester are previous early pregnancy losses in history, curettage of the uterus due to artifactual, spontaneous abortions and non-developing pregnancy, cesarean section, inflammatory pathology of the cervix. The identified factors significantly increase the risk of developing retrochorial hematoma by a factor of 2 or more when a pregnancy occurs. The importance of echographic control in the treatment process for the correction of therapy is shown. It has been proven that the use of sublingual form of micronized progesterone gives a pronounced therapeutic effect (95.4% of prolonged pregnancies) in patients with recurrent miscarriage, a pronounced clinical picture of threatened abortion and the presence of retrochorial hematoma.

Key words: *miscarriage, retrochorial hematoma, micronized progesterone*

Аннотация: На основании комплекса обследований проведена оценка факторов риска и эффективности терапии угрозы невынашивания беременности, осложненной ретрохориальной гематомой. Факторами риска развития ретрохориальных гематом в I триместре являются предшествующие ранние потери бере-

менности в анамнезе, выскабливание полости матки по поводу артифициальных, самопроизвольных абортов и неразвивающейся беременности, операция кесарева сечения, воспалительная патология шейки матки. Выявленные факторы достоверно увеличивают риск развития ретрохориальной гематомы в 2 и более раз при возникновении беременности. Показано важность эхографического контроля в процессе лечения для коррекции терапии. Доказано, что применение сублингвальной формы микронизированного прогестерона дает выраженный терапевтический эффект (95,4 % пролонгированных беременностей) у пациенток с привычным невынашиванием, выраженной клинической картиной угрозы прерывания и наличием ретрохориальной гематомы.

Ключевые слова: невынашивание беременности, ретрохориальная гематома, микронизированный прогестерон

Formulation of the problem. Miscarriage as the most important general medical and social problem is under the constant attention of the leading scientific schools of the world [4, 9]. The first trimester of pregnancy is the most significant, since it is during this period that embryogenesis occurs, the formation of the placenta and the establishment of a complex relationship between the mother and the foetus. The threat of termination of pregnancy in the first trimester hinders the normal course of these processes, and vaginal bleeding is one of the most common complications of gestation [1, 8].

Significantly worsens the chances of a successful completion of pregnancy, the development of retrochorial hematoma. Retrochorial hematoma is considered as a specific pathological condition, usually arising in the first trimester of pregnancy, manifested as haemorrhage and accumulation of blood (hematoma) in the subchorial (retrochorial) space. Retrochorial hematoma is one of the most common findings with ultrasound, especially in patients with bleeding in early pregnancy, accounting for about 18% of all cases of bleeding in the first trimester [4, 7].

The frequency of hematomas in the first trimester of pregnancy, diagnosed by ultrasound, varies from 4 to 22% depending on the patient population studied, whereas in the total obstetric population it varies from 1.3 to 3.1%. There are no specific signs of retrochorial hematoma and can be diagnosed only on the basis of ultrasound scan data. The etiology of the occurrence of retrochorial hematomas is currently not fully understood [1, 2, and 10].

Analysis of recent research and publications.

Diagnosis of retrochorial hematoma is based on a comparison of clinical examination data with the results of ultrasound diagnosis. Symptoms of threatening miscarriage, such as bleeding or spotting blood from the genital tract, cramping pain in the lower abdomen, are observed in the vast majority of patients (71%). Partial detachment of the chorion is often accompanied by a clinic threatening miscarriage, but may be an accidental finding during an ultrasound examination.

In accordance with the dimensions determined by ultrasound, it is customary to regard the retrochorial hematoma as small if its size is less than 20% of the size of the gestational egg, medium sizes in the case of 20-50% and massive if it exceeds 50% of the size of the gestational egg [5, 6]. From 8.9% to 23.78% of pregnancies with the retrochorial hematoma ends in miscarriage [9, 10]. The detachment site excludes part of the chorionic villi from the microcirculation zone, which

leads to impaired uteroplacental circulation [3, 5, and 11]. Treatment of patients with the threat of interruption amid partial detachment of the ovum contributes to prolongation of pregnancy, but does not prevent the formation and progression of placental insufficiency and the risk of obstetric and perinatal problems [1].

In the case of prolongation of pregnancy, the risk of developing maternal and neonatal complications increases: premature birth, intrauterine growth retardation, placental abruption, preeclampsia and others [8].

Isolation of previously unsolved parts of a common problem.

Theoretically, the amount of hematoma should affect the prognosis of pregnancy. However, existing opinions about the clinical significance of intrauterine hematomas are controversial. A number of authors are trying to correlate hematoma size directly with pregnancy outcomes and determine whether this factor has prognostic value. At the same time, a number of authors did not find a relationship between the incidence of miscarriage and the size of the hematoma, that is, the volume of the hematoma does not correlate with pregnancy outcomes [1, 9, and 10]. In a number of studies, no statistically significant relationship has been obtained between the gestational age at the time of diagnosis, the size of the hematoma, its location and the outcome of pregnancy (the frequency of miscarriages and premature births).

Despite a wide discussion of the clinical significance of retrochorial hematoma, the risk factors for its development are described in individual works, and there is no unanimous opinion on this issue among researchers. As risk factors, inflammatory diseases of the pelvic organs, dysmenorrhea, cervical ectopia, intrauterine devices, previous pregnancy losses are discussed [2]. The high risk of development of complications during the course of pregnancy, its unfavourable outcome determines the search for effective approaches to the treatment of the threat of miscarriage, especially with the development of retrochorial hematomas.

If the embryo (foetus) does not die, then development of placental insufficiency is possible in 24% of cases, premature birth - in 16-19% (of which 43% within less than 34 weeks), pre-eclampsia - in 8%, delayed foetal development - in 7%, distress syndrome in a newborn - in 19%. The frequency of caesarean section in this group of pregnant women is 27%.

The purpose of the study - analysis of the clinical significance and effectiveness of the treatment of miscarriage associated with retrochorial hematoma.

The presentation of the main material.

A total of 165 patients with threatened abortion who were hospitalized in the emergency gynaecology department took part in the study: 65 pregnant women with retrochorial hematoma detected from 6 to 12 weeks made up the main group, 50 women with threatened abortion without retrochorial hematoma made up the group comparisons. The control group consisted of 50 conditionally healthy pregnant women in the same period of gestation observed in the antenatal clinic. The average age of the main group of pregnant women was 26.5 ± 4.2 years, the comparison group - 27.1 ± 1.4 years of the control group - 27.3 ± 3.4 years.

The obstetric and gynaecological history was analyzed: the number of pregnancies, parity, previous early pregnancy losses, intrauterine interventions, surgical interventions (caesarean section, other operations on the pelvic organs). A comprehensive clinical and laboratory examination included a clinical analysis of blood and urine, determination of blood group and Rh factor, biochemical analysis of blood, coagulation, serological screening for perinatal infections, determination of the state of the vaginal microbiota, diagnosis of antiphospholipid syndrome, thyroid gland pathology. Statistical processing of the material was performed using the Microsoft Excel and Statistica 6.0 for Windows application software package, following the recommendations for medical and biological research.

Ultrasound examination was performed on the Acuson x150, Siemens apparatus with assessment of the coccyx parietal size, embryo heart rate, yolk sac condition and size, chorion localization, its location, structure, structural features of the uterine walls and appendages; estimated the size, volume of retrochorial hematoma, its localization, stage of development. According to localization, the hematoma was classified as a corporal and supracervical, according to the developmental stages, an organized, with signs of organization and an unorganized retrochorial hematoma were identified.

Upon admission to the hospital, complaints of bleeding from the vagina were presented by 53 (81.5%) patients of the main group and 5 (10.0%) - the comparison group; for lower abdominal pain - 23 (43.4%) and 45 (90.0%), respectively. In the main group, 12 (18.5%) pregnant women had no complaints in the presence of a corporally located retrochorial hematoma.

A statistically significant difference ($p < 0.05$) was found between the number of adverse outcomes of pregnancies in history in patients with retrochorial hematoma and in the control group. A spontaneous abortion in history, undeveloped pregnancy, inflammatory pathology of the cervix, dyshormonal pathology significantly more frequently observed in patients of the main group. In the study of history, we reviewed in detail the data on transferred gynaecological diseases. Scraping of the uterus, caused by the pathology of the endometrium, spontaneous abortion, non-developing pregnancy, artificial abortion ($p = 0.0489$) was more often observed in patients with retrochorial hematoma compared with patients in the control group.

Multifactor analysis showed that even one of the listed anamnesis' factors: previous early reproductive losses, caesarean section, curettage of the uterus, intra-uterine interventions, caused an increased risk of retrochorial hematoma during the time of pregnancy at the time of the study 2 times or more (from 2, 12 to 7.24 times).

An ultrasound study carried out at the time of admission to the hospital resulted in 65 pregnant women (main group) with retrochorial hematoma. The structure of the retrochorial hematoma before the start of therapy in 58 (89.2%) pregnant women had no signs of organization and was an anechoic formation. In 40 (61.5%) women, retrochorial hematoma was located corporally, in 25 (38.5%) - supracervical. The volume of hematomas ranged from 1.6 to 39.1 cm³, in 5 (7.7%) cases exceeded 40% of the volume of the ovum. The volumes of the chorial and amniotic cavities corresponded to the gestation period in the majority of pregnant women of both groups, and only 12 (18.5%) pregnant women of the main group and 7 (14.0%) of the comparison group detected amnion hypoplasia.

Deformation of the gestational egg was detected in the main group in 12 (18.5%) cases, and in 7 (10.8%) women, the low position of the gestational egg was observed. Hypertonus of myometrium of various degrees was determined in 45 (69.2%) women of the main group, and 45 (90.0%) - the comparison group. In 5 (10.0%) pregnant comparison groups, in the presence of bloody vaginal discharge, retrochorial hematoma was not detected by ultrasound, in some patients, relative signs of threatened pregnancy were detected - no yellow body cyst up to 12 weeks of pregnancy in 23 (35.4%) in the main group and 17 (34.0%) in the comparison group, premature reduction of the yolk sac in 7 (10.8%) and 7 (14.0%), respectively.

In the main group, all patients received sublingual micronized progesterone 100 mg 4 times a day for 7 days with the aim of treating a threatening miscarriage, followed by dose reduction taking into account the clinical picture, echography data and laboratory values up to 50 mg three times a day or translated into Intravaginal administration of micronized progesterone 100 mg twice a day. In parallel, patients with hemostatic purpose received tranexamic acid 500 mg three times a day for 7 days, iodomarin 200 µg / day, cholecalciferol 4000 MO / day. Pregnant comparison groups received similar therapy with the exception of tranexamic acid.

Parameters of the retrochorial hematoma were assessed on the day of admission to inpatient treatment, on the 7th and 14th days of treatment and on the 21st day after the start of treatment (in the hospital if it is necessary to continue treatment or on an outpatient basis after the patient's discharge).

According to the obtained results, retrochorial hematoma tended to decrease already after 7 days from the start of treatment. After 14 days, there was a significant ($p = 0.023$) decrease in the volume of retrochorial hematoma in 53 (81.5%), in 6 (9.2%) patients, the total absence of visualization of the hematoma. After 24 days, the majority of patients (62 - 95.4%) of the main group and the comparison group (48 - 96.0%) did not

show signs of threatened abortion during an ultrasound study, and 23 (35.4%) patients had in place of hematomas heterogeneous structure, up to a maximum of 1.5 ml in volume. The total lack of visualization of the retrochorial hematoma was found in 60 (92.3%) after 29.5 ± 5.3 days.

A spontaneous abortion ended pregnancy in 3 (4.6%) women with large corporal hematoma. Relapse of retrochorial hematoma at 17-18 weeks of gestation occurred in 2 (3.2%) patients of the main group.

Conclusions.

1. Risk factors for the development of retrochorial hematomas in the first trimester are previous early pregnancy losses in history, curettage of the uterus due to artificial, spontaneous abortions and non-developing pregnancy, caesarean section, inflammatory pathology of the cervix. The identified factors significantly increase the risk of developing retrochorial hematoma by a factor of 2 or more when a pregnancy occurs.

2. When a retrochorial hematoma is detected, an echographic control should be carried out during treatment and the treatment should be corrected to take into account the main ultrasound signs of threatened abortion.

3. The use of sublingual form of micronized progesterone showed a pronounced therapeutic effect in treating the threat of spontaneous abortion in the first trimester, which undoubtedly must be taken into account when prescribing progesterone drugs in combination therapy for preserving pregnancy, especially in patients with a habitual miscarriage, pronounced clinical picture of the threat of interruption and in the presence of retrochorial hematoma.

References:

1. Borozdina E.S. Influence of retrochorial hematoma on pregnancy outcome / E.S. Borozdina // Bulletin of medical Internet conferences. – 2011. – Vol. 1, №1. – P.13 (pyc.)
2. Hasan R. [et al.] Patterns and predictors of vaginal bleeding in the first trimester of pregnancy / R.Hasan [et al.] // Ann. Epidemiol. – 2010. – Vol. 20, № 7. – P. 524–531.

3. Kiryushchenkov P.A., Belousov D.M., Alexandrina O.S., Alekseyeva M.S. Clinico-laboratory and ultrasound evaluation, tactics of pregnancy management for various forms of pathology of the chorion in the first trimester. / P.A. Kiryushchenkov, D.M.Belousov, O.S.Alexandrina, M.S Alekseyeva // Obstetrics and gynecology. – 2010. – № 1. – P. 19–23. (pyc.)

4. Nagy S. [et al.] Spontaneous abortion in patients with intrauterine hematomas detected in the first trimester of pregnancy // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2004. – Vol. 24. – P. 269.

5. Nikolaeva A.E. [et al.] The clinical significance of retrochorial hematoma in pregnant women with risk factors for the occurrence of reproductive losses. Management experience in a women's clinic / A.E. Nikolaeva [et al.] // Obstetrics and gynecology. – 2011. – № 5. – P. 94–98. (pyc.)

6. Palatnik A., Grobman W.A. The relationship between first-trimester subchorionic hematoma, cervical length, and preterm birth / A. Palatnik, W.A. Grobman // Am J Obstet Gynecol. – 2015. – Vol. 213, №3. – P. 403.

7. Soldo V., Cutura N., Zamurovic M. Threatened miscarriage in the first trimester and retrochorionic hematomas: sonographic evaluation and significance / V. Soldo, N. Cutura, M. Zamurovic // Clin Exp Obstet Gynecol. – 2013. – Vol. 40, №4. – P. 548–50.

8. Tetrushvili N.K., Agadzhanova A.A., Ionanidze T.B. Bleedings up to 22 weeks of pregnancy: clinic, diagnosis, haemostatic therapy / N.K. Tetrushvili, A.A. Agadzhanova, T.B. Ionanidze // Medical advice. – 2014. – № 9. – P. 60–63 (pyc.).

9. Tower C.L., Regan L. Intrauterine hematomas in a recurrent miscarriage population / C.L. Tower, L. Regan // Hum. Reprod. – 2001. – Vol. 16. – P. 2005–2007.

10. Windrim C. [et al.] Sonographic findings and clinical outcomes in women with massive subchorionic hematoma detected in the second trimester / C. Windrim [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. Can. – 2011. – Vol. 33, № 5. – P. 475–479.

11. Xiang L., Wei Z., Cao Y. Symptoms of an Intrauterine Hematoma Associated with Pregnancy Complications: A Systematic Review / L. Xiang, Z.Wei, Y. Cao // PLoS ONE. – 2014. – Vol. 9, №11. – e111676.

Савранский Ф. З.,

доктор медицинских наук, профессор, кафедра общей стоматологии,
Иерусалимский университет,
Jerusalem, Israel

Чигарина С. Е.,

кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии,
ФГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет,
г. Самара

Гришин П. О.,

кандидат медицинских наук, доцент кафедры челюстно-лицевой хирургии,
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России,
г. Казань

Хайкин М. Б.,

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры челюстно – лицевой хирургии и стоматологии
ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет,
главврач

ГБУЗ СО Самарской городской стоматологической поликлиники №1,
г. Самара

Калинникова Е. А.,

студентка стоматологического факультета,
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России,
г. Казань

Симахов Р. В.,

ассистент кафедры челюстно-лицевой хирургии,
ГБОУ ВПО Омский государственный медицинский университет Минздрава России,
г. Омск

Savransky Ph. Z.,

MD, professor, Department of General Dentistry, University of Jerusalem,
Jerusalem, Israel

Chigarina S. E.,

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry,
Samara State Medical University, Samara,

Grishin P. O.,

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Maxillofacial Surgery,
GOU VPO Kazan State Medical University, Kazan

Khaikin M. B.,

Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Maxillofacial Surgery and Dentistry of the
Samara State Medical University,
Chief Medical Officer of the City Clinical Hospital of the
Samara City Dental Clinic No. 1, Samara

Kalinnikova E. A.,

student of the stomatological faculty,
GOU VPO Kazan State Medical University, g. Kazan

Simakhov R.V.,

Assistant Professor, Department of Maxillofacial Surgery,
Omsk State Medical University, Omsk

АНТРОПОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД ПРИ ИЗУЧЕНИИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К КАРИЕСУ ЗУБОВ.

Аннотация. В настоящей статье представлены результаты использования широкого спектра антропогенетических методов : близнецовые исследования, внутрисемейный анализ, метод гетеролокальных браков для изучения наследственной предрасположенности к кариесу зубов. Результаты исследования с высокой степенью достоверности свидетельствуют о важной роли генетических факторов в патогенезе кариеса зубов и подтверждают его наследственную предрасположенность, а также демонстрируют перспективность клинико-генетического направления в стоматологии.

Abstract. This article presents the results of using a wide range of anthropogenetic methods: twin studies, intra-family analysis, heterolocal marriages to study the hereditary predisposition to dental caries. The results of the study with a high degree of confidence indicate the important role of genetic factors in the pathogenesis of dental caries and confirm his hereditary predisposition, as well as demonstrate the promising clinical and genetic trends in dentistry.

Ключевые слова: антропогенетика, коэффициент наследуемости, эндогамия, экзогамия, дизиготные, монозиготные близнецы, сибсы, кариес зубов.

Keywords: anthropogenetics, heritability coefficient, endogamy, exogamy, dizygotic, monozygotic twins, siblings, dental caries.

Результаты публикаций последнего десятилетия показывают, что в развитии кариеса зубов имеют значения генетические механизмы. [1, p.32, 2, p.133, 3, с. 27] Преимущественно эти исследования выполнены на близнецовых выборках ранних этапов онтогенеза, вплоть до постпубертатного [4, с. 57, 5, с.124, 6, с.426]. Вместе с тем, пораженность зубов кариесом достаточно высока и на других этапах онтогенеза, включающих период стабильного и регрессивного роста [7, p. 2, 8, p.185]. В литературе также отсутствуют сведения об онтогенетических и половых особенностях степени наследственной обусловленности кариеса зубов. Следует подчеркнуть, что применительно к изучаемой нозологии модификации близнецового метода не исчерпали свои возможности.

Кроме того, современная антропогенетика и клиническая стоматология располагают большим арсеналом медико-генетических методов исследований, позволяющих дать оценку степени наследственных влияний на развитие патологического процесса. Интерес представляет также генеалогический метод исследования, одним из путей реализации которого служит анализ внутрисемейных корреляций [9, p.133 10, p. 247, 11, p. 491].

Ценным для проведения подобного рода исследований можно считать и метод анализа гетеро-локальных браков, получивших признание в антропогенетике [12, с. 24]. Таким образом, в доступной литературе нами не выявлено сочетанное применение всего комплекса антропогенетических методов для подтверждения наследственной предрасположенности к кариесу зубов.

Цель исследования. Выявить степень влияния генетических факторов в развитии кариеса зубов и его наследственную обусловленность с помощью антропогенетических методов.

Материал и методы исследования. Для оценки наследственных влияний на возникновение и развитие кариеса зубов обследовано 294 пары монозиготных (Мз), дизиготных (Дз) обоего пола и разнополых (Рп) близнецов в возрасте 12-60 лет. Зиготность определяли с помощью анализа данных о 4-х системах эритроцитарных изоантигенов: ABO, Rh, MN, P, гаптоглобинах сыворотки (Hr), портретном сходстве, дерматоглифики.

Кариес зубов может быть оценен качественно в виде альтернативного признака наличия или отсутствия заболевания и количественно - числом кариозных зубов, степенью развития кариозного поражения, локализацией поражения конкретного зуба.

Поэтому изучили: а) степень внутрипарного сходства в наличии или отсутствии кариозного поражения зубов у моно - и дизиготных близнецов; б) степень внутрипарного сходства количественных характеристик показателей поражения зубов кариесом; в) внутрипарное сходство по точной локализации и степени разрушенности конкретного зуба.

Половой диморфизм пораженности зубов кариесом изучен на дизиготной близнецовой выборке из разнополых (144) и однополых (248) близнецов. Такой подход позволил создать однородность сопоставимых половых групп по генотипу (50% общих генов), возрасту, идентичным условиям внутриутробного и постнатального развития.

Для оценки предрасположенности к кариесу зубов проведен внутрисемейный анализ на 100 парах родители - дети и на 322 парах сибсов разных возрастных групп. Кроме того сопоставлены корреляции, включающие 100 детей, пораженных кариесом зубов и 100 детей с интактными зубами в возрасте 12 лет и их родителей.

Возможное влияние гетерозиса на развитие и характер течения кариеса зубов изучили в результате обследования 1608 потомков от эндогамных – и экзогамных браков разных возрастных групп. Для выявления эндо – и экзогамных групп применяли модель, учитывающую происхождение предков (Б. А. Никитюк, В. И. Филиппов, 1975). В группу эндогамов вошли лица, четыре предка которых происходят из одной местности, в группу экзогамов – только два предка которых происходят из одной местности.

Для характеристики кариозных поражений у обследуемых различных групп использовали показатель распространенности кариеса зубов, а также показатель интенсивности поражения КПУ (число кариозных, пломбированных и удаленных зубов на одного обследуемого). Кроме того, при сопоставлении пораженных зубов кариесом использовали индекс КПП (среднее число поверхностей пораженных кариесом (К) и пломбированных (П) у одного обследуемого).

Результаты исследования. В результате проведенного исследования выявлено, что во всех рассматриваемых периодах онтогенеза интенсивность кариеса у представителей обоего пола соответствовала критериям высоконаследуемых признаков ($H > 0,70$). Исключение составила возрастная группа 30-45 лет ($H=0,51$), что связано, по-видимому, с выборочными колебаниями коэффициентов корреляции моно - и дизиготных близнецов, на основе которых вычисляли показатель наследуемости Холдингера (рис .1).

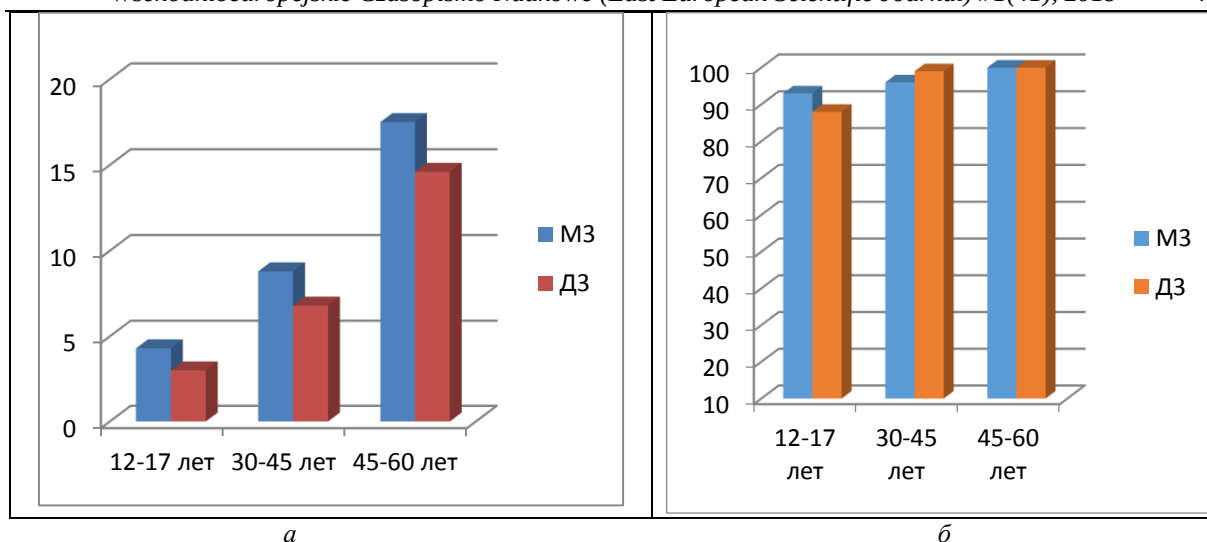


Рисунок 1. Интенсивность (а) и распространенность (б) кариеса у моно- и дизиготных близнецов.

Сопоставление симметричных зубов и антагонистов, пораженных кариесом, а также состояние зубов соответствующих сторон верхней и нижней челюсти показало более высокое внутрипарное сходство у монозиготных близнецов обоего пола, что подтверждает факт влияния наследственных факторов на развитие кариозного процесса.

Высокая конкордантность локализации кариозных поражений на симметричных зубах и поверхностях в монозиготных близнецовых парах свидетельствует о существенной роли наследственных

факторов в определении локализации кариозных поражений.

Полученные данные выявили половые различия наследственной обусловленности интенсивности и локализации кариозных поражений. Степень наследственных влияний на изучаемые показатели кариеса зубов в большинстве случаев была выше у представителей женского пола. Так, коэффициент наследуемости интенсивности кариеса у женщин составил $H = 0,91$, у мужчин соответственно $H = 0,65$. (Рис.2).

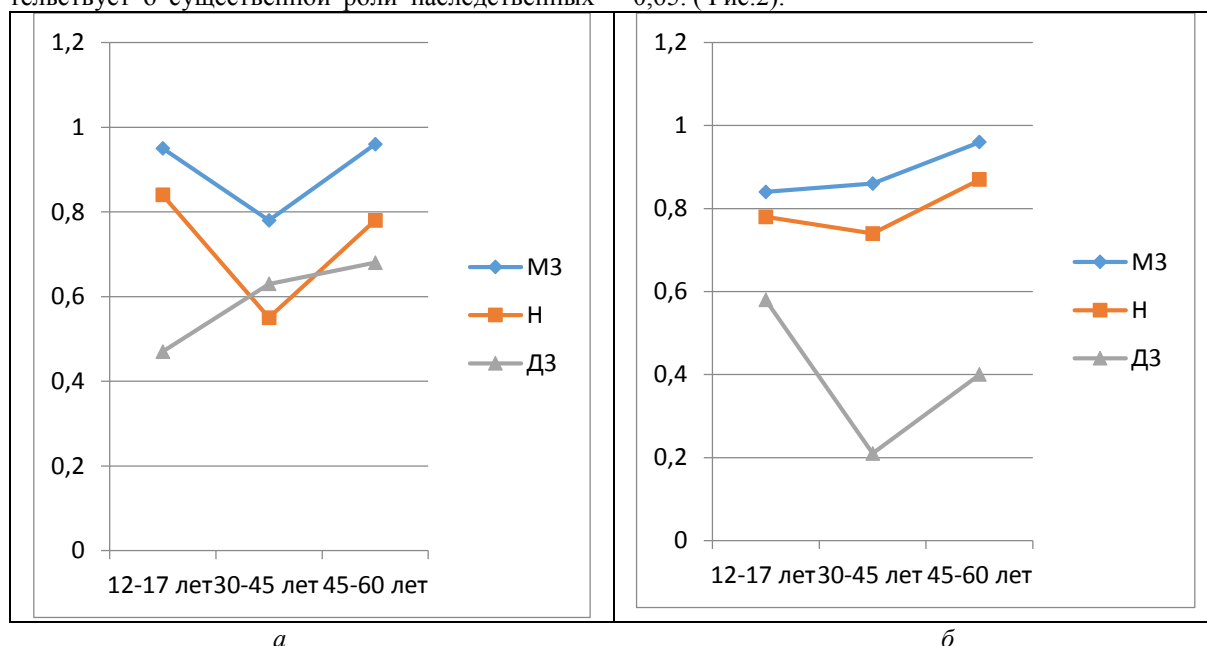


Рисунок 2. Коэффициенты внутрипарной корреляции и показатель наследуемости кариеса у представителей мужского (а) и женского (б) пола разных возрастных групп.

В литературе ведется дискуссия о повышенной заболеваемости близнецов по сравнению с одиночно-рожденными на ранних этапах индивидуального развития. В то же время в стоматологических исследованиях, несмотря на важность этого вопроса, не предпринимались попытки его решения. С этой

целью мы сопоставили близнецов и одиночно-рожденных разных возрастных групп по распространенности и интенсивности кариеса.

Анализ результатов исследования показал, что распространенность и интенсивность кариеса зубов определяется многоплодием и типом зиготности. Большинство изученных показателей пора-

женности кариесом имели достоверно большие значения средних величин у моно – и дизиготных близнецов по сравнению с одиночнорожденными.

Установленная закономерность в равной степени проявилась у близнецов мужского и женского пола, а также в разные периоды онтогенеза (рис.3)

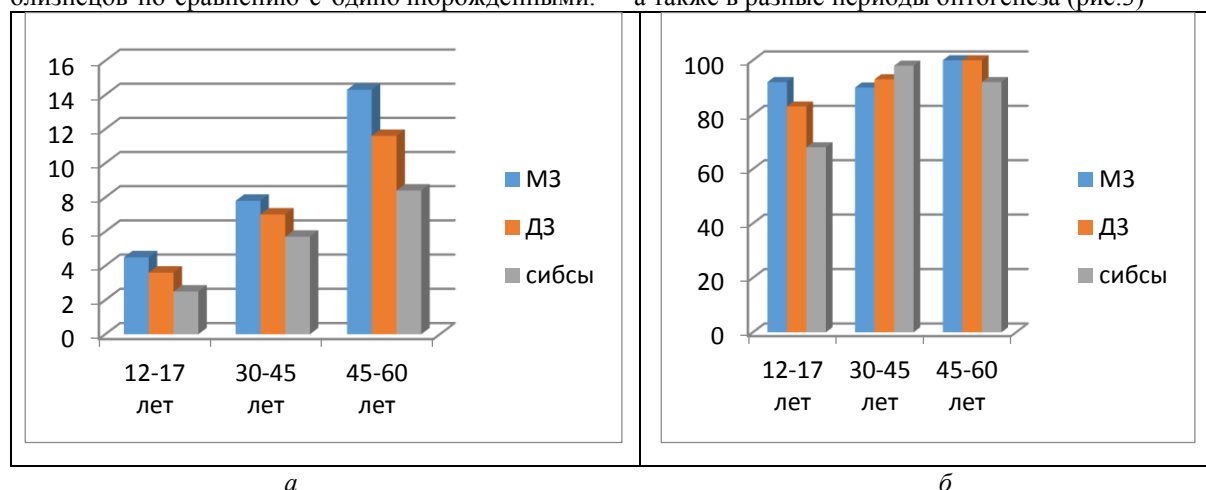


Рис. 3. Интенсивность (а) и распространенность (б) кариеса у близнецов и одиночнорожденных мужского пола.

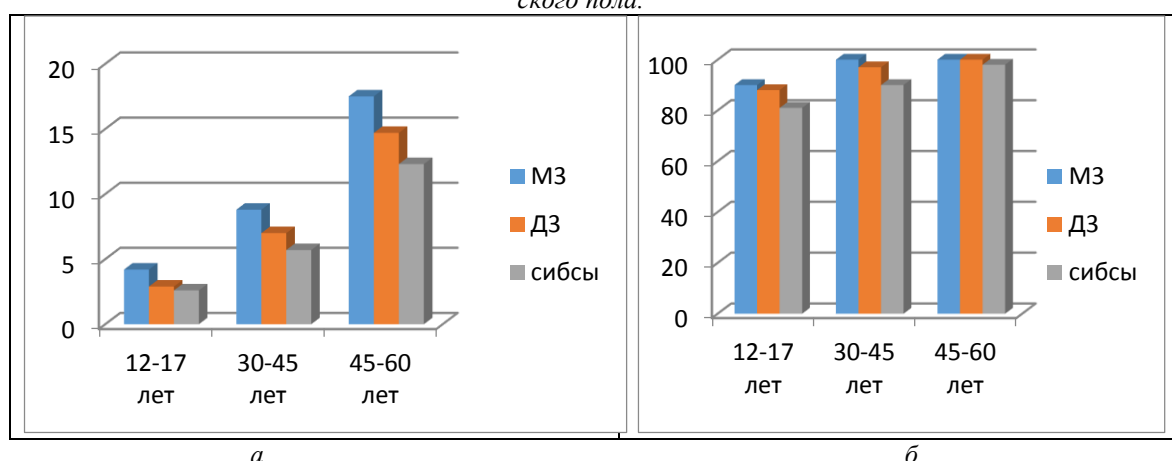


Рисунок 4. Интенсивность (а) и распространенность (б) кариеса близнецов и одиночнорожденных женского пола.

Внутрисемейный анализ подтверждает данные, полученные с помощью близнецового метода о наследственной предрасположенности к кариесу. Результаты исследований распространенности и

интенсивности кариеса зубов указывают на его семейный характер, что согласуется с данными литературы (Левченко Л. Т. 1976), (табл. 1, 2),

Таблица 1.

Коэффициенты корреляции показателя интенсивности кариозных поражений у родителей и детей 12-17 лет

Родственные пары	Число пар	Коэффициент корреляции по индексу КПУ
Отец-сын	52	0,11
Отец-дочь	60	0,28
Мать-сын	92	0,24
Мать-дочь	104	0,28

Таблица 2.

Коэффициенты корреляции интенсивности поражения зубов кариесом у sibсов

Родственные пары	Возраст (в годах)	Число пар	Коэффициент корреляции по индексу КПУ
Брат-сестра	12-60	107	0,546
Брат-брат	12-60	78	0,606
Сестра -брат	12-60	118	0,620

Работы, в которых изучены поражение зубов кариесом у представителей различных этниче-

ских групп, дают основания полагать о вариабельности этой патологии у лиц с различным геноти-

пом. В доступной литературе мы не встретили работ, в которых была бы показана связь кариеса со степенью экзогамии. Результаты наших исследований позволили подтвердить установленные ранее и получить новые факты. Выявлено, что интенсивность и распространенность кариеса у лиц от эндогамных браков выше, чем с умеренной степенью экзогамии. Различия характерны для представителей мужского и женского пола и проявляются на всех

исследованных этапах онтогенеза. Необходимо отметить, что максимальные различия в распространенности и интенсивности кариеса приходится на первый зрелый возраст у лиц от эндо- и экзогамных браков. Исследования (Гликман Л. М. 1978), в которых показана зависимость кариеса от близости брачных связей, косвенно подтверждают наши наблюдения (рис. 5).

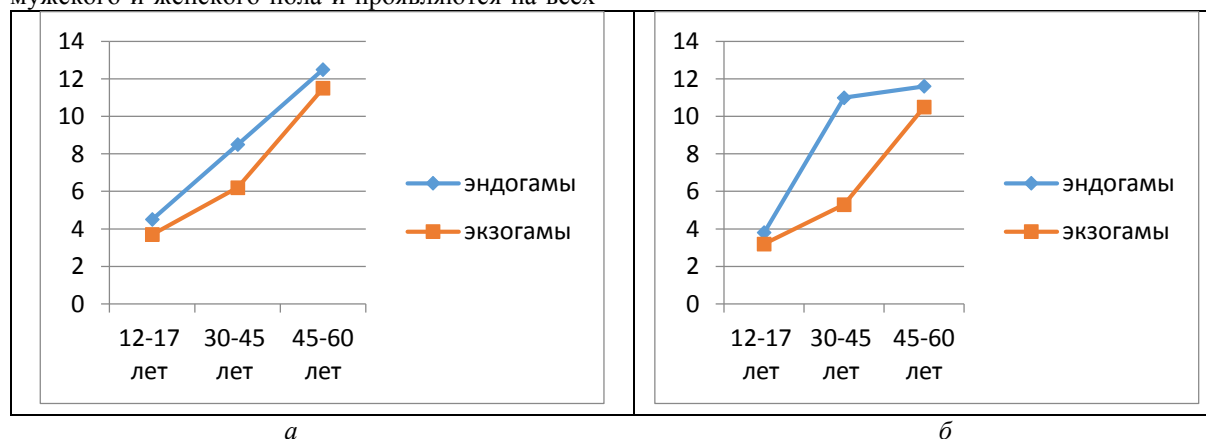


Рисунок 5. Интенсивность кариеса зубов у лиц женского (а) и мужского (б) пола с различной степенью экзогамии.

Таким образом, применение антропогенетических методов дали возможность выявить наследственную предрасположенность к кариесу зубов. Полученные данные о роли наследственных факторов в развитии и особенностях течения кариеса зубов демонстрируют перспективность клинико-генетического направления в стоматологии.

Выводы.

1. Развитие кариеса зубов обусловлено взаимодействующими наследственными и средовыми факторами. Во все исследуемые периоды онтогенеза интенсивность кариеса у представителей обоего пола соответствовала критериям высоконаследуемых признаков ($H > 70$).

2. Распространенность и интенсивность поражения зубов кариесом определяется многоплодием и типом зиготности. Пораженность кариесом у близнецов обоего типа на всех изученных этапах индивидуального развития выше, чем у одиночно-рожденных. Монозиготные близнецы в большей степени подвержены кариесу, чем дизиготные.

3. Выявлено, что интенсивность и распространенность кариеса зубов у лиц от эндогамных браков выше, чем у лиц экзогамного происхождения.

4. Внутрисемейный анализ подтверждает наследственную обусловленность кариеса, указывая на его семейный характер.

Литература.

1. Shimomura-Kuroki J., Nashida T., Miyagama J., Sekimoto T. The role of genetic factor in the Out-break Mechanism of dental caries. // J. Clin Pediatric Dent.- 2018.- 42 (1).- P.32-38.

2. Shaffer JR., Wang Mc., Neil DW., Weyant RJ. et al. Genetic susceptibility to dental caries differs between the sexes a family-based study. // Caries Res 2015.- 49 (2).- P. 133-140.

3. Горбунова И. Л., Кравченко Е. Н., Кривчик Г. В. и др. Молекулярно-генетические предпосылки кариеса зубов у беременных разного возраста. // Стоматология.-2018. 97 (2).-С. 27-31.

4. Гуленко О. В. Генетическая детерминация кариеса зубов у детей с врожденными пороками развития ЦНС (литературный обзор), //Сборник трудов ОГМУ Омск. - 2016.- Том 3.- №6.-С 57-63.

5. Шарафутдинова А. Е., Демнер Л. М. Кариес зубов по данным близнецовых исследований // Тез. Докл. Всесоюз. симп. «Близнецовый метод в биологии, медицине, спорте».- Винница.- 1984.-С. 124-127.

6. Удина И. Г., Гуленко О. В. Молекулярно-генетические механизмы развития кариеса. // Генетика.-2018.-№4.- том.58.- С. 426-434.

7. Opal S., Garg S., Join J., Walia J. Genetic factors affecting dental caries risk. // Aust Dent. J. -2015.- Mar. 60 (10.) –p. 2-11.

8. Walter A Bretz , Patricia Corby, Nicholas Schork, Tomas C Hart. Evidence of a contribution of genetic factors to dental caries risk . // J. Evid Based Dent Pract.- 2003 Dec.- 3 (4) .- P. 185-189.

9. John R., Shaffer JR.,Xiaoqing Wang et al. Genetic susceptibility to dental caries differs between the sexes a Family-based study. // Caries Res .-2015.- 49 (2).- P.133-140.

10. Wang X. ,Shaffer JR., Weyant RJ, Cuenco RT et al. Genes and their effects on dental caries differ between primary permanent dentitions. //Caries Res. 2010.- 44 (3).- P. 277-284.

11. Viera AR., Modesto A., Magazita ML. Caries. review of human genetics research. // Caries Res.- 2014.-48 (5).-P. 491-506.

12. Никитюк Б. А., Филиппов В. И. Антропологические направления в генетике развития. Гетерозис как один из факторов роста и развития детей. // Вопросы антропологии.- М.-1975.- Вып. 49.- С. 24-50.

Zhelezov D.M.

candidate of medical sciences,

*teaching assistant of the department of obstetrics and gynecology №1
Odesa National Medical University*

Salekh O.S.

intern, obstetrician-gynecologist,

Belgorod-Dnistrovsky municipal multi-profile hospital

Железов Д.М.

*кандидат медичних наук, асистент кафедри акушерства та гінекології №1
Одеського національного медичного університету*

Салех О.С.

лікар-інтерн акушер-гінеколог

Білгород-Дністровської міськрайонної багатопрофільної лікарні

OBSTETRIC RISKS IN UTERINE FIBROIDS: AGE ASPECT. АКУШЕРСЬКІ РИЗИКИ ПРИ МІОМІ МАТКИ: ВІКОВИЙ АСПЕКТ.

Summary: A reproductive function is postponed until a woman has already built a career in the world, and therefore, in most cases, pregnancy is planned after 35 years. However, this age category of women is characterized by a decrease in the fertile potential and the presence of both somatic and gynecological comorbid conditions, which include, in particular, myoma in the uterus. The prevalence of uterine fibroids during pregnancy, according to experts, is between 2 and 11%. The presence of a myoma not only affects the chances of a woman getting pregnant, but it can lead to obstetric complications. According to epidemiological studies, the incidence of the cesarean section in pregnant women with uterine myoma is 73%. We conducted a study on the basis of Odesa regional perinatal center during 2015-2018. The aim of the study was to evaluate the effect of uterine fibroids on the course of pregnancy in women of reproductive age. As a result of the study analysis, it was concluded that pregnancy against the background of uterine fibroids is accompanied by a number of obstetric complications.

Key words: pregnancy, cesarean section, uterine myoma.

Резюме: У світі все частіше реалізація репродуктивної функції відкладається до моменту, коли в жінки вже збудована кар'єра, а тому здебільшого, вагітність планується після 35 років. Проте дана вікова категорія жінок характеризується зниженням фертильного потенціалу та наявністю як соматичних так і гінекологічних коморбідних станів, до яких, зокрема, належить міома матки. Поширеність міоми матки під час вагітності, за оцінками експертів, становить від 2 до 11%. Наявність міоми не лише впливає на шанси жінки завагітніти, але й може призвести до акушерських ускладнень. За даними епідеміологічних досліджень частота кесаревого розтину у вагітних з міомою матки складає 73%. Нами було проведено дослідження на базі Одеського обласного перинатального центру впродовж 2015-2018 рр. Метою дослідження була оцінка впливу міоми матки на перебіг вагітності у жінок репродуктивного віку. В результаті аналізу даних дослідження був зроблений висновок, що вагітність на тлі міоми матки супроводжується рядом акушерських ускладнень та

Ключові слова: вагітність, кесарів розтин, міома матки.

The realization of the reproductive function in the world is more frequently postponed until a woman has already built a career. This age is over 35 years old [1]. But in addition to social status, it is characterized by a decrease in the fertile potential and the presence of both somatic and gynecological comorbid conditions, in particular, myoma in the uterus. On literature evidence, the presence of a myoma not only affects the chances of a woman getting pregnant, but it can lead to obstetric complications [2, 3]. According to experts, the prevalence of uterine fibroids in pregnancy is between 2 and 11%. In this case, the fibroids may remain asymptomatic, but often they cause the occurrence of various complications that can develop in any trimester of pregnancy. The most common are miscarriages, premature

births, placental dysfunction, primary and secondary weakness of labor, bleeding. Childbirth in women with myoma is often complicated by untimely discharge of the amniotic fluid, anomalies of labor activity, disturbances of the placenta abscission. Often, such women give birth by surgery, with the risk of expanding the scope of surgery up to the uterine amputation in presence of uterine nodes of large size, their atypical location (cervical, precervical localization), with deformation of the uterine cavity or necrosis of the nodes [2, 3].

There are currently no reliable algorithms for predicting the growth of myoma during pregnancy, and there is still a scientific discussion about the possibility

of using logistic regression models, complex multi-modal models [4, 5].

Juhasz-Boss I. et al. (2016) proposed an algorithm for assessing the severity of the uterine fibroids, which can be used to make a clinical decision to choose a method of treatment and tactics of patient management [6].

According to epidemiological studies, the incidence of the cesarean section (CS) in pregnant women with uterine myoma is 73%. However, the performance of CS is associated with a high risk of bleeding, thromboembolic complications, anemia, and septic complications. Even 15 years ago, obstetricians avoided performing simulant conservative myomectomy during the cesarean section, motivating this decision with high perioperative risk. At present, the number of successful interventions for uterine fibroids performed during CS increases every year [].

The aim of the study was to evaluate the effect of uterine fibroids on the course of pregnancy in women of reproductive age.

Material and methods

The study was performed on the basis of Odesa regional perinatal center during 2015-2018. There was analyzed frequency of the cesarean sections in women with uterine myoma. The total number of clinical cases included in the study was 376 women who gave birth surgically in accordance with the order of the Ministry of Health №977 of 27.12.2011. This is 5.9% of the total number of the cesarean sections performed for the period of the retrospective study (n = 6329).

The total score of the manifestation of the pathological process was calculated and presented in the Table. 1

Table 1

Evaluation of the prevalence of the pathological process

Criteria	Assessment in score		
	1	2	3
The number of nodes	1-2	3-4	5 and more
Localization	Subserous/submucous	Subserous/submucous involving intramural zones	Intramural
The size of the biggest node	Up to 2 cm	2-4 cm	Over 4 cm
The number of cicatrices on the uterus	1	2	3 and more

While studying the clinical cases, the frequency of complications of pregnancy and childbirth were analyzed, the risk factors for the occurrence of myoma, anamnesis, peculiarities of the course of pregnancy, childbirth and the postpartum period were studied to provide recommendations for the minimization of complications.

The statistical analysis was conducted using the software Statistica 13.0 (Dell Inc., USA).

Study results

The average age of the examined patients was 32.7±1.1 years. Intramural localization of myomatous nodes was the most common (228 cases or 60.6%). In 75 (19.9%) cases the sub-serous localization is determined, and in 73 (19.4%) – there was multiple localization. The average estimation of the prevalence of the pathological process in the scores was 6.7±0.2 points.

The main risk factors for the occurrence of uterine fibroids are the age of over 35 years old (odds ratio (OR) = 1.6), obesity and metabolic syndrome (OR = 1.4), burdened obstetric anamnesis (OR = 2.2), smoking (OR = 1.3) and prolonged use of hormonal contraception (OR = 1.8).

Further analysis showed that in 122 (32.4%) cases, myomatous nodes were located on the anterior wall of the uterus, in 35 (9.3%) - on the back, in 77 (20.5%) - in the region of the uterus, in 128 (34.0%) - in the area of the body and the bottom of the uterus, in 14 (3.7%) pregnant women - in the area of the isthmus.

Regarding the frequency of complications of pregnancy and childbirth, a retrospective analysis of medical records showed that in 338 (89.9%) women during the first trimester there was a threat of miscarriage. In

161 (42.8%) patients, this threat was sustained throughout pregnancy. Other common complications were malposition - 76 (20.2%), development of placenta dysfunction (254 or 67.6%), anemia of pregnancy (68 or 18.1%), preeclampsia (30 or 7.9%), syndrome of delayed fetal development (25 or 6.6%). Acute pain syndrome during pregnancy was registered in 166 (44.1%) cases.

In 10.9% of the puerperants, there was prenatal discharge of the amniotic fluid, in 7.4% there was weakness of the labor activity. In some cases, the cesarean section was combined with conservative myomectomy (4.0%), supra-cervical hysterectomy without appendages (3.1%) and one of the appendages (1.5%). Indications for expanding the scope of surgical intervention were mainly multiple myomatous nodes with signs of necrosis and atypical localization of nodes that prevented the delivery through natural delivery pathways.

Thus, the presence of myomatous nodes significantly influenced the course of pregnancy. Regarding the pain syndrome, which was often observed in women who had my uterus, its pathogenesis can be quite complicated. Firstly, with the rapid growth of myoma, there may occur ischemia as a result of developmental delay of the vascular network. This leads to anoxia and the formation of microinfarctions with subsequent inflammation of the perifocal zone. Secondly, during pregnancy, the myometrium architecture is changing, the phenomena of crowning, which exacerbate ischemia, are observed, even in the absence of tumor growth. Finally, pain is a consequence of secretion of prostaglandins by cells of an ischemic myomatous node. This partly explains the development of other

complications of pregnancy against the background of fibroid carriage.

Conclusions:

1. The main risk factors for the occurrence of uterine myoma according to the analysis are age over 35 years old (OR = 1.6), obesity and metabolic syndrome (OR = 1.4), burdened obstetric anamnesis (OR = 2.2), smoking (OR = 1.3) and prolonged use of hormonal contraception (OR = 1.8)

2. The frequency of performing cesarean section against the background of myoma carriage is based on the data of the retrospective study of 1 case of 17 cases of operative delivery, which is significantly lower than the levels registered by other specialists.

References

1. Kenny LC, Lavender T, McNamee R, O'Neill SM, Mills T, Khashan AS. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcome: evidence from a large contemporary cohort. *PLoS One*. 2013;8(2):e56583
2. Parazzini F, Tozzi L, Bianchi S. Pregnancy outcome and uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016 Jul;34:74-84.

3. Ezzedine D, Norwitz ER. Are Women With Uterine Fibroids at Increased Risk for Adverse Pregnancy Outcome? *Clin Obstet Gynecol*. 2016 Mar;59(1):119-27.

4. Zhelezov D.M. Prognosis of growth of the uterine fibroids in the pregravid period / D. M. Zhelezov, T. V. Kossey // *Odessa Medical Journal*. - 2017. - No. 1. - P. 41-45

5. Chen CY, Ward JP A mathematical model of the growth of uterine myomas. *Math Meth Biol* 2016 76:3088-3121

6. Juhasz-Böss I, Jungmann P, Radosa J, von Heesen A, Ströder R, Juhasz-Böss S, Meyberg-Solomayer G, Solomayer E. Two novel classification systems for uterine fibroids and subsequent uterine reconstruction after myomectomy. *Arch Gynecol Obstet*. 2017 Mar;295(3):675-680

7. Vitale SG, Padula F, Gulino FA. Management of uterine fibroids in pregnancy: recent trends. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015 Dec;27(6):432-7

УДК: 615.37:616.314.17-008.1

Stepanova S.V.,

candidate of medical Sciences

State institution "Dnipropetrovsk medical Academy of the Ministry of health of Ukraine"

Fesenko V.I.,

candidate of medical Sciences

State institution "Dnipropetrovsk medical Academy of the Ministry of health of Ukraine"

Степанова С. В.,

к. мед. н.

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»

Фесенко В. І.,

к. мед. н.

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»

THE USE OF IMMUNOTROPIC DRUGS IN PERIODONTOLOGY ВИКОРИСТАННЯ ІМУНОТРОПНИХ ПРЕПАРАТІВ В ПАРОДОНТОЛОГІЇ

Periodontal diseases remain an actual problem of modern dentistry despite the progress achieved in studying the etiological and pathogenetic mechanism of their development. The medical and social importance of this problem is determined by the consequences and complications of the disease. It has been established that in most cases the dystrophic – inflammatory process develops on the background of disorders, both in the system of local immunity of the oral cavity, and in the immune system of the body as a whole. In a comprehensive study of the mechanisms of development of generalized periodontitis it was concluded that the destruction of periodontal tissues is the result of the predominance of pro-inflammatory (interleukin - 1 β (IL-1), necrosis factor (TNF- α) over anti – inflammatory cytokines. The study of local humoral immunity indicates that the number of SIgA was reduced and the content of the monomeric form of IgA and IgG was increased in patients with periodontitis in the stage of clinical remission.

The dependence of the course and development of periodontal diseases of the indices of nonspecific resistance of the organism, the state of humoral and cellular immunity requires the mandatory inclusion of differentiated immunocorrective therapy in complex treatment and prevention of exacerbations simultaneously with local methods of treatment.

Key words: *generalized periodontitis, immunocorrective therapy, local humoral immunity*

Незважаючи на досягнуті успіхи у вивченні етіологічних та патогенетичних механізмів розвитку хвороб пародонту, вони являються актуальною проблемою сучасної стоматології, медико-соціального значення якої визначається наслідками та ускладненнями захворювання. Встановлено, що в більшості випадків, дистрофічно-запальний процес розвивається на фоні значних порушень як в системі місцевого імунітету ротової порожнини так і імунної системи організму в цілому. При комплексному вивченні механізмів розвитку генералізованого пародонтиту дійшли висновку, що руйнування пародонтальних тканин - це результат

домінування прозапальних (інтерлейкін -1 β (IL-1), фактору некрозу (ФНО- α) над протизапальними цитокинами. Дослідження місцевого гуморального імунітету вказує, що у хворих на пародонтит у стадії клінічної ремісії була знижена кількість SIgA, підвищений вміст мономерної форми IgA та IgG.

Залежність перебігу та розвитку хвороб пародонту від показників неспецифічної резистентності організму, стану гуморального та клітинного імунітету потребує обов'язкового включення одночасно з місцевими методами впливу на організм диференційованої імунокорегуючої терапії до комплексного лікування та профілактики загострень.

Значний інтерес стоматологів в останні роки привертають увагу препарати: **Імудон**, розрахований для проведення місцевої специфічної імунотерапії різних захворювань пародонту, Лаферон – подібно природньому лейкоцитарному інтерферону препарат володіє імуномодельюючою, протівірусною та протипухлинною дією, Циклоферон – є низькомолекулярним стимулятором вироблення природного інтерферону, завдяки чому даний препарат має широкий діапазон біологічної активності – імуномодулюючої, протівірусної, антипроліферативної, протизапальної, протипухлинної.

Значне розповсюдження при лікуванні генералізованого пародонтиту знайшло використання препаратів рослинного походження, а саме настойки ехінацеї, що володіє вираженою імуностимулюючою дією.

При використанні вище зазначених препаратів необхідно дотримуватись того положення, що стимулююча терапія навіть із використанням препаратів неспецифічної дії повинна бути чітко обґрунтованою і максимально індивідуалізованою.

Ключові слова: генералізований пародонтит, гуморальний та клітинний імунітет, імунокорегуюча терапія

Незважаючи на досягнуті успіхи у вивченні етіологічних та патогенетичних механізмів розвитку хвороб пародонту, вони є актуальною проблемою сучасної стоматології, медико-соціальне значення якої визначається наслідками та ускладненнями захворювання [3,8,11].

Встановлено, що в більшості випадків, дистрофічно-запальний процес розвивається на фоні значних порушень як в системі місцевого імунітету ротової порожнини так і імунної системи організму в цілому. Причиною цих порушень можуть бути несприятливі соціально-економічні умови (хронічне психоемоційне навантаження [7,10], погіршеності в харчуванні, професійні шкідливості та ін.), складні екологічні умови, генетична схильність, нейроендокринні розлади, різні хронічні соматичні захворювання тощо [1, 2, 7, 12.]. Вивчення особливостей імунної відповіді при різних клінічних проявах хвороб пародонту має значний практичний інтерес, оскільки дозволить визначити підходи до диференційованої терапії захворювання [8,14,16,20].

При комплексному вивченні механізмів розвитку генералізованого пародонтиту (ГП) встановлено, що руйнування пародонтальних тканин – це результат домінування прозапальних (інтерлейкін – 1 β (IL-1), фактору некрозу (ФНО- α) над проти запальними цитокинами. Прозапальні цитокіни, дають можливість проникнення клітин запалення безпосередньо до місця інфекції, що сприяє посиленню резорбтивного процесу в кістковій тканині [14, 24].

Дослідження антиінфекційного місцевого гуморального імунітету [23] вказує, що у хворих на ГП у стадії клінічної ремісії була знижена кількість SIgA, підвищений вміст мономерної форми IgA та IgG. У хворих із загостренням процесу в пародонті на тлі значного зниження SIgA достовірно зростають рівні мономерної форми IgA та IgG;

В результаті проведених досліджень [8,11] встановлено, що з підвищенням ступеня розвитку

дистрофічно-запального процесу в пародонті відзначаються більш виражені зміни імунного статусу. Особливо це помітно у хворих з II та III ступенем тяжкості захворювання, у фазі його загострення, а саме:

- недостатність місцевих факторів захисту (зниження рівня лізоциму та SIgA);
- спостерігається наявність Т-клітинного імунодефіциту;
- порушення функції гуморальної ланки імунітету – В –системи (зниження концентрації IgA та IgG);
- порушення цитокинової регуляції (збільшення вмісту IL-1 β , ФНПа і зменшення вмісту IL-4 в ясенній рідині) та збільшені титри ФНПа і IL-6 в сироватці крові;
- дестабілізація клітинної рівноваги і порушення гомеостатичного балансу між імунною, нервовою й ендокринною системами, що вказує на наявність у хворих ГП вторинного імунодефіциту

Залежність розвитку та перебігу хвороб пародонту від показників неспецифічної резистентності організму, стану гуморального та клітинного імунітету потребує обов'язкового включення одночасно з місцевими методами впливу на організм диференційованої імунокорегуючої терапії до комплексного лікування та профілактики загострень.

Деякі автори зазначають, що імунотропні препарати поділяють на такі, що переважно діють на фагоцитарну ланку (метилуроцил, поліоксидоній, лікопід тощо), на клітинну (тимоген, тималін, ербісол, левамизол, препарати групи інтерферонів) і гуморальну ланку набутого імунітету (спленін, препарати імуноглобулінів). Показання до імунотерапії повинні бути чітко обґрунтовані в кожному конкретному випадку з урахуванням ступеня її необхідності і терміну проведення. Тому лікарю стоматологу слід пам'ятати, що кожен з препаратів чинить переважний вплив на певні ланки імунного захисту і стимуляція непорушної ділянки імунітету

може призвести до дисбалансу в імунній відповіді та поглибити існуючий дефект.

Сучасними дослідниками імункорегуючої терапії в комплексному лікуванні ГП приділяється достатня увага. Однак, літературні джерела відносно тактики, критеріїв вибору та засобів імунomodуючого лікування достатньо суперечливі. Використання цих засобів впливу необхідно проводити лише по показанням та під суворим контролем показників стану імунної системи хворого.

Слід брати до уваги показання та протипоказання до застосування й механізм побічної дії імунomodulatorів [6,15]:

Показанням до застосування даної групи препаратів є:

- зниження показників неспецифічних факторів захисту;
- початкові стадії захворювання;
- патологічний процес у пародонті з кволим перебігом, у молодому віці;
- період ремісії (після усунення гострих запальних явищ, пародонтальних кишень).

Протипоказанням до застосування імунomodulatorів слугує:

- висока реактивність організму та її пригнічення;
- наявність новоутворень;
- гормональні порушення;
- вагітність, період менструації, клімакс;
- індивідуальна непереносимість та алергічні реакції;
- декомпенсовані форми загальних захворювань (печінки, нирок, хвороби крові, висока артеріальна гіпертензія, епілепсія, atopічна форма бронхіальної астми тощо);
- активний запальний процес в пародонті, абсцедування;
- наявність грануляційної тканини в пародонтальних кишнях, оскільки біогенні стимулятори стимулюють фібробласти, а їх багато в грануляціях.

Серед препаратів імунотропної дії, які використовують в пародонтологічній практиці виділяють:

- продукти фізіологічного (біологічного) походження, а саме – Т-активін, вілозен, лаферон;
- продукти мікробного походження: ехінацея, прополіс, вітамін С;
- лізати-імудон;
- дріжджові полісахариди – нуклеінат натру;
- синтетичні препарати - тимоген, лікопід, поліоксидоній, циклоферон;

Значний інтерес стоматологів в останні роки привертає препарат Імудон, розрахований для проведення місцевої специфічної імунотерапії різних захворювань пародонту [19,21,22]. Препарат виготовлений з лізатів штамів найбільш частих бактеріальних та грибкових збудників патологічних станів в порожнині рота, представляє собою полівалентний комплекс антигенів. Завдяки імунологічній пам'яті дозволяє підвищити інтенсивність та тривалість захисних реакцій [6]. Використання цього показало достатньо високу ефективність в комплекс-

ному лікуванні хвороб пародонту, а також розширило показання до його застосування і виявило додаткові властивості і опосередковані ним ефекти.

Проведені дослідження вказують, що препарат імудон:

- посилює фагоцитарну активність нейтрофілів та макрофагів;
- підвищує вміст в слині лізоциму;
- підвищує концентрацію секреторного IgA;
- сприяє уповільненню окислювального метаболізму поліморфноядерних лейкоцитів препарату.

З метою корекції Т-ланки імунітету, вироблення інтерферону та лімфокінів, у хворих на ГП частіше використовують препарати одержані з тимусу (Т-активін, тималін, тимозін) [6]. При зниженні функціональної здібності Т – лімфоцитів у хворих на пародонтит на фоні загальноприйнятих методів лікування з незначним та короточасним імуностимулюючим ефектом був використаний Т-активін [11,15]. Залучення в лікувальний комплекс даного препарату сприяло позитивній клінічній динаміці, нормалізації імунологічних показників та подовжувало строк ремісії захворювання.

Традиційно в якості найбільш активних імуностимулюючих препаратів використовують левамизол та метацил [11,15].

Серед препаратів, що рекомендуються до використання в пародонтологічній практиці є комбінований препарат - лаферон (людський рекомбінантний ІФН α). Даний лікарський засіб отримують із застосуванням фагозалежної генно-інженерної біотехнології. Подібно природньому лейкоцитарному інтерферону препарат володіє імунomodуючою, противірусною та протипухлинною дією. Одним із показань до застосування лаферону є гострі і хронічні септичні захворювання вірусної і бактеріальної природи, включаючи дисеміновані форми гострого і хроніосепсису, що дає підстави для застосування його в лікуванні ГП [12].

Циклоферон є низькомолекулярним стимулятором вироблення природного інтерферону, завдяки чому даний препарат має широкий діапазон біологічної активності – імунomodуючою, противірусною, анти-проліферативною, протизапальною, протипухлинною. Препарат активує стовбурові клітини кісткового мозку (стимулюючи утворення гранулоцитів), Т-лімфоцити і природні кілерні клітини; нормалізує баланс між субпопуляціями Т-хелперів і Т-супресорів.

Лінімент Циклоферон 5 % застосовується локально при лікуванні хронічного ГП перед використанням лініменту слід промити антисептиком пародонтальні кишні, після наносити лінімент ватним тампоном на ясна в обсязі 1,5 ml методом аплікації; застосовувати 1-2 рази на добу с перервою в 10-12 годин. Тривалість курсу становить 12-14 днів. У разі необхідності допускається повторити курс терапії ще раз через 14 днів.

Значне розповсюдження при лікуванні ГП знайшло використання препаратів рослинного походження, а саме настойки ехінацеї [5].

Ехінацеї настойка – рослинний лікарський препарат на основі коренів і кореневищ ехінацеї пурпурої, що володіє вираженою імуностимулюючою дією. Відомий німецький дослідник лікарських рослин Альфред Фогель називав ехінацею королевою лікарських рослин. На користь ехінацеї свідчить і те, що настойку з неї використовують в офіційній медичній практиці США ще з 1897 року, а в Німеччині з неї виготовляють медичні препарати більше ніж півстоліття. Всього відомо ліків з ехінацеєю понад 200 найменувань.

Механізм дії препарату обумовлений його здатністю активувати процеси клітинного імунітету, підвищувати фагоцитарну активність макрофагів і стимулювати хемотаксис. Крім того, препарат сприяє вивільненню цитокінів. При тривалому застосуванні препарату у пацієнтів відзначали підвищення неспецифічної імунної відповіді і стійкості організму до дії несприятливих чинників навколишнього середовища.

Наукові дослідження вказують на використання в терапії ГП окремих медикаментозних препаратів, які володіють системною дією, що в однаковій мірі можуть бути ефективними та безпечні, ніж у спільному застосуванні цілого ряду засобів симптоматичного і патогенетичного лікування. До таких універсальних препаратів відносять ензими нового покоління, які володіють протизапальними, дегідратаційним, антитоксичним, антиоксидантним та імуномодельюючим ефектами. Аналіз досліджень показав високу ефективність використання препарату Вобензим в комплексному лікуванні ГП. [14].

Таким чином: дані літературних джерел вказують на важливу роль імунних порушень в розвитку дистрофічно-запальних захворювань пародонту, що потребує призначення в їх комплексному лікуванні імуноотропних засобів. При використанні даних препаратів необхідно дотримуватись того положення, що стимулююча терапія навіть із використанням препаратів неспецифічної дії повинна бути чітко обґрунтованою і максимально індивідуалізованою.

Список літератури

1. Бабеня А.А. Частота выявления на амбулаторном приеме патологических изменений полости рта у больных с соматическими заболеваниями / А.А. Бабеня, Н.Б. Дмитриева, Т.И. Дымничева // Вісник стоматології. – 2012. – №1. – С. 25-27.
2. Груздева А.А. Состояние тканей пародонта у рабочих железорудного производства (обзор литературы) / А.А. Груздева, О.А. Глазунов // Український стоматологічний альманах. – 2016. – №4. – С. 99-103.
3. Терапевтична стоматологія: Підручник. у 4 томах. – Т.3. Захворювання пародонту // [М.Ф. Данилевський, А.В. Борисенко, А.М. Політун та ін.] – К.: Медицина, 2008. – 616 с.
4. Деньга О. В. Гингивит у молодых людей со сниженной функциональной активностью слюн-

ных желез / О.В. Деньга, И.К. Новицкая, Д. К. Косенко // Український стоматологічний альманах. – 2014. – №4. – С. 26-27.

5. Дмитрієвський Д.І. Вивчення мікробіологічної чистоти желе з ехінацеєю пурпурою / Д.І. Дмитрієвський, О.Д. Нем'ятих, Т.П. Осолодченко // Запорожский мед. журн. – 2010. – Т. 12, №6. – С. 71-73

6. Казмірчук В.Є. Клінічна імунологія і алергологія / В.Є. Казмірчук, Л.В. Ковальчук. – Вінниця: НОВА КНИГА, 2006. – 258 с.

7. Комнацький Б.Ю. Стан неспецифічних адаптаційних реакцій у пацієнтів зі стоматологічними хворобами, поєднаними з цукровим діабетом / Б.Ю. Комнацький, В.М. Кулигіна // Український стоматологічний альманах. – 2013. – №4. – С. 21-24.

8. Косенко К.М. Стан загального і місцевого імунітету у хворих на генералізований пародонтит / К.М. Косенко, Ю.Г. Чумакова // Матеріали II (IX) з'їзду Асоціації стоматологів України. – К.: Книга плюс, 2004. – С. 229.

9. Кулигіна В.Н. Результаты исследования распространенности и структуры заболеваний пародонта у лиц молодого возраста / В.Н. Кулигіна, Мохамад Аль Мохаммад, Л.Л. Козлова // Український стоматологічний альманах. – 2013. – №5. – С. 29-31.

10. Литовченко І.Ю. Роль психологічного тестування в прогнозуванні захворювань тканин пародонта / І.Ю. Литовченко, Т.О. Петрушанко // Вісник проблем біології і медицини. – 2017. – №3. С. 223-224.

11. Машенко И.С. Болезни пародонта / Машенко И.С. – Днепропетровск: КОЛО, 2003. – 272 с.

12. Машенко И.С. Лечение генерализованного пародонтита, ассоциированного хроническим вирусным гепатитом В в стадии ремиссии / И.С. Машенко, В.И. Фесенко // Вісник стоматології. – 2003. – №1. – С. 28-30.

13. Машенко И.С. Причины стійкості основних пародонтальних збудників до антибактеріальної терапії у хворих зі швидко прогресуючим генералізованим пародонтитом / І.С. Машенко, О.О. Гудар'ян, О.С. Дорогіна // Вісник стоматології. – 2013. – №4. – С. 36-41.

14. Машенко И.С. Клинико-патогенетическое обоснование использования вобензима в комплексном лечении генерализованного пародонтита / И.С. Машенко, Т.А. Кучеренко // Медичні перспективи. – 2018. – Том XXIII. – №2. – С. 111.

15. Мельничук Г.М. Гінгівіт, пародонтит, пародонтоз: особливості лікування / Г.М. Мельничук, М.М. Рожко, Н.В. Нейко // Навчальний посібник: Вид. 2-ге, доповнене, Івано-Франківськ, 2004. – С. 181-187.

16. Алгоритм виникнення та розвитку генералізованого пародонтиту та пародонтозу схема комплексного лікування генералізованого пародонтиту / Г.М. Мельничук, А.М. Політун [та ін.]. // Современная стоматология. – 2013. – №1. – С. 35-39.

17. Москаленко А.М. Клініко-рентгенологічна характеристика факторів ризику виникнення захворювань тканин пародонту в підлітків / А.М. Москаленко // Современная стоматология. – 2014. – №1. – С. 46-48.

18. Нариси практичної пар одонтології / Під ред. проф. М.Ю. Антоненко // Довідник лікаря «Стоматолог». -2-ге видання. – К.: ТОВ Бібліотека «Здоров'я України», 2017. – 348 с.

19. Борисенко А.В. Практична пародонтологія. Науково-методичне видання / А.В.Борисенко, М.Ю. Антоненко, Л.Ф. Сидельникова. – К.: ТОВ «Доктор – Медіа», 2011. – 472 с.

20. Рябоконь Е.Н. Состояние местного иммунитета полости рта и вегетативной дисфункции организма при заболеваниях тканей пародонта / Е.Н. Рябоконь, А.И. Крючко // Український стоматологічний альманах. – 2013. – №6. – С. 36-37.

21. Противорецидивное действие Имудона – пути повышения эффективности лечения заболевания пародонта и СОПР / Л.Ф. Сидельникова, И.Л. Дикова, Б.А. Ревенюк [и др.] // Матеріали ІІ (ІХ) з'їзду Асоціації стоматологів України. – К.: Книга плюс, 2004. – С. 271.

22. Чумакова Ю.Г. Оценка эффективности применения препарата «Имудон» у больных с воспалительными заболеваниями пародонта / Ю.Г. Чумакова, Н.Н. Запорожец // Современная стоматология. – 2002. – №3. – С. 53.

23. Шматко В.І. Особливості місцевого гуморального імунітету у хворих з пародонтитом / В.І. Шматко. // Матеріали ІІ (ІХ) з'їзду Асоціації стоматологів України. – К.: Книга плюс, 2004. – С.284.

24. Ярова С. П. роль порушень цитокінової регуляції в розвитку ендотеліальної дисфункції при генералізованому пародонтиті / С.П. Ярова, А.Д. Желдакова // Український стоматологічний альманах. – 2013. – №4. – С. 29-31.

УДК:616.62-006-018.25-018.7-091.8-092.18-037

Яковцова.И. И.,

Титов.Е. В.,

Ивахно.И. В.

Данилюк.С. В.

Абдуллаева.А. Б.

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Yakovzova.I. I.

Titov.E. V.

Ivakhno.I. V.

Daniluk.S. V.

Abdullaeva.A. B.

Kharkiv Medical Academy of postgraduate education.

ЭКСПРЕССИЯ ВИМЕНТИНА, Е-КАДГЕРИН, TGF- β , ЦИТОКЕРАТИНОВ 7 И 20 В НЕИНВАЗИВНЫХ УРОТЕЛИАЛЬНЫХ РАКАХ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ, КАК МАРКЕРЫ ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ И КРИТЕРИИ ПРОГНОЗА ЗАБОЛЕВАНИЯ

EXPRESSION OF VIMENTINE, E-CADHERIN, TGF- β , CYTOKERATINES 7 AND 20 IN NONINVASIVE UROTHELIAL CANCERS OF BLADDER, AS MARKERS OF EPITHELIAL-MESENCHYMAL TRANSFORMATION AND CRITERIA FOR PREDICTION OF THE DISEASE

Аннотация: Эпителиально-мезенхимальная трансформация (ЭМТ) может возникать в уротелиальных раках мочевого пузыря (УРМП) высокой степени малигнизации и ассоциироваться с возрастанием инвазивных свойств и метастазированием. Целью исследования явилось изучение ЭМТ в неинвазивных УРМП (НУРМП) для выявления критериев рецидивирования и прогрессии заболевания. Исследована экспрессия виментина, Е-кадгерина, цитокератинов 7 и 20, TGF- β в НУРМП без рецидивов, первичных раках с рецидивами и с рецидивами и прогрессией. Установлено, что в раковых клетках 38,1% НУРМП появляется очаговая экспрессия виментина, которая ассоциируется с TGF- β ($p < 0,05$), снижением экспрессии Е-кадгерина ($p < 0,05$) и цитокератина 20 ($p < 0,01$).

Ключевые слова: неинвазивный уротелиальный рак мочевого пузыря, эпителиально-мезенхимальная трансформация, виментин.

Abstract

Epithelial-mesenchymal transformation (EMT) can appear in urothelial cancers of the bladder (UCB), especially high grade of malignancy, and is associated with an increase of invasive ability and metastatic progression. The purpose of present study is to investigate the EMT in non-invasive UCB (NIUCB) to identify the criteria for recurrence and progression of the disease. We studied the expression of vimentin, E-cadherin, cytokeratins 7 and 20, TGF- β in NIUCB without recurrence, in primary NIUCB with recurrence and in NIUCB with recurrence and progression. It was found that in 38.1% of NIUCB, focal expression of vimentin in cancer cells appears, which is associated with TGF- β ($p < 0.05$) expression, decrease of the E-cadherin ($p < 0.05$) and cytokeratin 20 ($p < 0.01$) expression.

Актуальность

Рак мочевого пузыря (РМП) в структуре онкологической заболеваемости занимает пятое место [1]. Уротелиальный рак, который является наиболее частой формой РМП, в 75% случаев выявляется на этапе неинвазивного роста [2]. Однако даже неинвазивные уротелиальные РМП (НУРМП) рецидивируют в 30-85% случаев, прогрессирование заболевания возникает в 10-30% [3]. Остается актуальным исследование характера течения НУРМП и поиск прогностических критериев заболевания для выбора лечебной тактики [4]. В раках различной локализации, и в УРМП в частности, прогностическое значение имеет эпителиально-мезенхимальная трансформация (ЭМТ), которая характеризуется частичной и полной утратой опухолевыми клетками эпителиального фенотипа при возрастании уровня экспрессии генов, ответственных за мезенхимальный фенотип [5], что приводит к повышению инвазивных свойств этих клеток и устойчивости к апоптозу [6]. Выявление ЭМТ в НУРМП на уровне световой микроскопии и при иммуногистохимическом исследовании даст возможность судить о биологическом поведении опухоли и прогнозе заболевания.

Целью исследования явилось изучение ЭМТ в НУРМП для выявления критериев рецидивирования и прогрессии заболевания.

Материалы и методы

Материалом послужили оперативно удаленные в Харьковском областном клиническом центре урологии и нефрологии им. В.И. Шаповалова уротелиальные раки мочевого пузыря стадии T1, т. е. без инвазии в мышечный слой стенки органа, числом 42 случая. Средний возраст пациентов составил $66,4 \pm 7,2$ лет, мужчин было 83,3% (35/42), женщин – 16,7% (7/42).

Материал был распределён на группы: неинвазивные УРМП (НУРМП) без рецидивирования – I группа (14 случаев), НУРМП с рецидивированием без прогрессии – II группа (14 случаев) и НУРМП с рецидивированием и прогрессией в виде инвазии в мышечный слой стенки – III группа (14 случаев).

Учитывалась также дифференцировка раков согласно последней классификации ВОЗ [7]. НУРМП низкой степени злокачественности (НУР НСЗ) – 24 (57,1%) случая и НУРМП высокой степени злокачественности (НУР ВСЗ) – 18 (42,9%) случаев. С целью исключения влияния на результаты исследования фактора дифференцировки опухоли, в каждой из групп исследования было взято равное число случаев НУРМП высокой и низкой степени злокачественности. Так из 14 случаев НУРМП I группы было 8 НУР НСЗ и 6 случаев НУР ВСЗ, во II и III группах соответственно также по 8 случаев НУР НСЗ и по 6 случаев НУР ВСЗ.

Иммуногистохимическое исследование проводилось с использованием первичных моноклональных антител (МКАТ) фирмы DAKO (Дания), Ready-to-Use к виментину, Е-кадгерину, цитокератину 20

(ЦК 20) и 7 (ЦК 7), TGF- β . Для оценки иммуногистохимической реакции использовали полуколичественную шкалу – учитывался процент экспрессирующих маркер клеток в поле зрения: 0 – отсутствие экспрессии, 1 – 1-33% клеток, 2 – 34 – 66% клеток, 3 – 67-100% клеток.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета «Statistica 6.0». Связь между признаками оценивалась по непараметрическому критерию χ -квадрат Пирсона и критерию Спирмана. Статистически значимым считалось значение $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение.

Была исследована экспрессия цитокератинов 7 и 20 раковыми клетками для суждения о возможном изменении эпителиального фенотипа.

ЦК 7 демонстрировал экспрессию во всех 42 случаях (100%), ЦК 20 – в 71,4% (30/42) случаев. По данным отдельных авторов уровень реакции ЦК 7 и 20 опухолевых клеток уротелиального рака зависит от дифференцировки рака и стадии Т опухоли [5]. В нашем исследовании выявлено отсутствие зависимости между дифференцировкой НУРМП и уровнем экспрессии ЦК 7 и отмечалось случайное распределение уровня иммунореактивности опухолевых клеток к данному маркеру. Выявлена достоверная зависимость между дифференцировкой НУРМП и уровнем экспрессии ЦК 20 ($p = 0,01, \chi^2 = 8,47$). Так наибольшее относительное число случаев выраженной экспрессии ЦК 20 наблюдалось в НУР НСЗ – 48,1% (13/24), в то время как в группе с НУР ВСЗ было отмечено наименьшее относительное число таких случаев – 16,7% (3/18), что связано со снижением уровня экспрессии маркера при повышении степени злокачественности НУРМП.

Выявлена отрицательная умеренная связь $r = -0,447$ между уровнем экспрессии ЦК 7 и ЦК 20. Таким образом, при снижении уровня экспрессии ЦК 20 прослеживается повышение уровня экспрессии ЦК 7.

Не было выявлено зависимости между принадлежностью раков к группам исследования и экспрессией ЦК 7 и ЦК 20 при учете её уровня по полуколичественной шкале (см. табл. 1). Однако, отсутствие экспрессии ЦК 20 было не характерно для I группы (нерецидивирующих раков) ($p < 0,05, \chi^2 = 4,72$) и ассоциировалась с III группой (рецидивирующих с прогрессией) раков, что в целом может служить критерием прогноза заболевания. В отношении ЦК 7 выявлена противоположная слабая тенденция ($p > 0,05$) в более выраженной реакции опухолевых клеток III группы и большим числом случаев со слабой реакцией ЦК 7 в I группе.

Е-кадгерин — является маркером межклеточной адгезии эпителиальных клеток, и утрата его экспрессии в раковых клетках является признаком частичной потери эпителиального фенотипа, а также критерием неблагоприятного прогноза для

раков различной локализации [8]. В нашем материале раки демонстрировали слабую или умеренную мембранную экспрессию Е-кадгерина. Зависимости между индексом метки Е-кадгерина и принадлежностью опухолей к исследуемым группам не выявлена, однако в рецидивирующих раках (II группе) экспрессия Е-кадгерина несколько снижалась по сравнению с нераспространяющимися, а в рецидивирующих раках с прогрессией (III группе) была еще несколько ниже, чем в I и II группах (см. табл. 1). При рассмотрении дифференцировки НУРМП, выявлено что НУР ВСЗ ассоциируются со слабой экспрессией Е-кадгерина ($p < 0,01$, $\chi^2 = 6,93$), которая наблюдалась в 94,4% (11/12) случаев и лишь в 5,6% (1/12) НУР ВСЗ были с умеренной экспрессией

маркера, а опухоли с выраженной реакцией на Е-кадгерин отсутствовали. Слабая и умеренная экспрессия Е-кадгерина в НУР НСЗ была в 58,3% (14/24) и 41,7% (10/24) соответственно.

Виментин – является межклеточным филаментом клеток мезенхимального происхождения и одним из широко используемых маркеров ЭМТ раков различной локализации [9]. В нашем материале отмечено появление слабой очаговой реакции опухолевых клеток в 38,1% (16/42) случаев. Как видно из табл. 1 отсутствует зависимость между экспрессией виментина и принадлежностью раков к исследуемым группам, однако отмечается тенденция возрастания относительного числа случаев со слабой позитивной реакцией на виментин в II и III группах по сравнению с I-ой.

Табл. 1

Распределение экспрессии виментина, Е-кадгерина, ЦК 20 и 7, TGF- β в НУРМП в зависимости от их принадлежности к группам исследования

Группы Маркер, Экспрессия		I группа, n=14	II группа, n=14	III группа, n=14	Достоверность, критерий χ^2
Виментин	0	10(71,4%)	7(50%)	9 (64,3%)	$\chi^2=1,41$, $p>0,05$
	1+	4 (28,6%)	7 (50%)	5 (35,7%)	
	2+	0	0	0	
	3+	0	0	0	
Е-кадгерин	0	0	0	0	$\chi^2=1,74$, $p>0,05$
	1+	9(64,3%)	10(71,4%)	12(85,7%)	
	2+	5 (35,7%)	4 (28,6%)	5 (14,3%)	
	3+	0	0	0	
ЦК 20	0	1(7,1%)	4 (28,6%)	7(50%)	$\chi^2=7,33$, $p>0,05$
	< >	7 (50,0%)	5 (35,7%)	2 (14,3%)	
	> >	6 (42,9%)	5 (35,7%)	5 (35,7%)	
ЦК 7	0	0	0	0	$\chi^2=1,14$, $p>0,05$
	1+	6(42,8%)	6(42,8%)	4(28,6%)	
	2+	5 (35,7%)	4 (28,6%)	5 (35,7%)	
	3+	3 (21,5%)	4 (28,6%)	5 (35,7%)	
TGF- β	0	5(35,7%)	3(21,5%)	3(21,5%)	$\chi^2=0,98$ $p>0,05$
	1+	9(64,3%)	11(78,5%)	11(78,5%)	
	2+	0	0	0	
	3+	0	0	0	

Следует отметить, что экспрессию виментина часто давали клетки с более крупными ядрами неправильной, вытянутой формы, что характеризует НУР ВСЗ. Соответственно обнаружена зависимость между высокой степенью злокачественности НУР и положительной реакцией на виментин ($p < 0,05$, $\chi^2 = 4,07$). По-видимому, отсутствие зависимости между появлением реакции на виментин и признаком принадлежности НУР к исследованным группам объясняется взятым равным числом случаев НУР НСЗ и НУР ВСЗ в каждой из групп.

Таким образом, из исследованных маркеров лишь уровень экспрессии Е-кадгерина, виментина и ЦК 20 зависел от дифференцировки раков и не было ни одного маркера, уровень экспрессии которых в первичных раках зависел бы от их рецидивирования или рецидивирования с прогрессией.

При изучении взаимосвязи выше перечисленных маркеров в исследованных НУР выявлены следующие особенности. Обнаружена обратная корреляционная зависимость между экспрессией Е-кадгерина и виментина ($r = -0,467$, $p < 0,05$). Так НУР, в которых появлялась слабая экспрессия виментина, демонстрировали в 38,1% (16/42) случаях слабую экспрессию Е-кадгерина, а в 26,2% (11/42) случаев НУР с умеренной реакцией и в 35,7% (15/42) случаев со слабой экспрессией Е-кадгерина наблюдали полную утрату экспрессии виментина.

Подобного рода обратная зависимость наблюдалась между ЦК 20 и виментином ($r = -0,801$, $p < 0,01$): НУР, в которых появлялась экспрессия виментина в 75% (12/16) случаев демонстрировали полную утрату экспрессии ЦК20, а в 25% (4/16) экс-

прессия ЦК20 была слабой. Выявленная зависимость отображает общность процессов ЭМТ опухолевых клеток.

Фактором роста, который участвует в сигнальных путях ЭМТ раков различной локализации, в т.ч. уротелиальных, является TGF- β [10]. В нашем материале TGF- β демонстрировал слабую реакцию в 73,8% (31/42) случаев. Прочие в 26,2% (11/42) НУР характеризовались отрицательной реакцией опухолевых клеток. Отсутствовала достоверно значимая зависимость между экспрессией TGF- β и принадлежностью НУР к исследуемым группам, а также их дифференцировкой, что определяет TGF- β как маркер, который не может служить прогностическим критерием заболевания.

При рассмотрении взаимосвязи TGF- β с исследуемыми маркерами установлено, что в 38,1% (16/42) случаев наблюдалась коэкспрессия TGF- β 1 и виментина, а в 26,2% (11/42) случаев при отрицательной экспрессии TGF- β 1 экспрессия виментина также была отрицательной. Остальные случаи были со слабой экспрессией TGF- β 1 и отрицательной экспрессией виментина. Установлена корреляционная зависимость между экспрессией TGF- β 1 и виментина ($r=0,46$, $p<0,05$). Противоположную обратную зависимость обнаружена при сопоставлении TGF- β 1 и Е-кадгерина ($r=-0,94$, $p<0,01$): во всех НУР с положительной реакцией клеток на TGF- β 1, экспрессия Е-кадгерина снижалась и была слабой.

Таким образом, на молекулярно-биологическом уровне установлено появление процессов ЭМТ в НУР МП и вовлеченность в этот процесс TGF- β .

Выводы:

В результате микроскопического и иммуногистохимического исследования 42 случаев НУРМП с использованием маркеров ЭМТ (виментина, Е-кадгерина, цитокератина 7 и 20, TGF- β) получены следующие выводы.

1. В НУРМП (стадии T1) имеют место процессы ЭМТ, что на молекулярно-биологическом уровне выражается очаговым появлением в раковых клетках виментина (в 38,1%), ассоциированное со снижением Е-кадгерина ($r=-0,467$, $p<0,05$) и цитокератина 20 ($r=-0,801$, $p<0,01$).

2. TGF- β вовлечен в процессы ЭМТ, что обнаруживается установленной корреляционной зависимостью между экспрессией TGF- β и виментина, ($r=0,46$, $p<0,05$), а также TGF- β 1 и Е-кадгерина ($r=-0,94$, $p<0,01$).

3. Установлено, что из всех исследованных маркеров ЭМТ отрицательная реакция на ЦК20 ассоциируется с рецидивированием и прогрессией НУРМП ($p<0,05$), что в целом может служить критерием прогноза заболевания. Появление экспрессии виментина, слабая экспрессия Е-кадгерина характерны для НУР ВСЗ ($p<0,05$ и $p<0,01$ соответственно).

4. Выявлено, что с повышением степени злокачественности НУРМП, снижается уровень экспрессии ЦК 20. При снижении уровня экспрессии ЦК 20 повышается уровень экспрессии ЦК 7 ($r=-0,447$, $p<0,05$).

Перспектива исследования:

Перспективным является дальнейшее изучение эпителиально-мезенхимальной трансформации, которая характерна как для инвазивных, так и неинвазивных УРМП и может служить критерием агрессивного биологического поведения опухолей.

Список использованной литературы.

1. Breyer J. Increased Proliferation as Independent Predictor of Disease Recurrence in Initial Stage pTa Urothelial Bladder Cancer / J. Breyer, S. Shalekenov, A. Aziz [et al.] // Bladder Cancer. – 2017. – Vol. 3(3). – P. 173-80.
2. Bostwick DG. Urologic Surgical Pathology, 3th edition / DG Bostwick, L Cheng. // Philadelphia: USA: ELSEVIER Sanders. - 2014. - 1273 p.
3. Choi W. Intrinsic basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer. / W. Choi, B. Czerniak, A. Ochoa [et al.] // Nat. Rev. Urol. – 2014. – Vol.11. – P. 400-10.
4. Queipo Z.J.A. Prognostic value for progression of the regulating proteins of the cellular cycle in pT1G3 bladder tumors / Z.J.A. Queipo, C.J.L. Ruiz, M.L. Palmero [et al.]. // Actas Urol. Esp. – 2005. – Vol. 29(3). P. 261–268.
5. Hammam O. Expression of cytokeratin 7, 20, 14 in urothelial carcinoma and squamous cell carcinoma of the Egyptian urinary bladder cancer. / O. Hammam, M. Wishahiz, H. Khalil [et al.] // J Egypt Soc Parasitol. – 2014. - Vol. 44(3). – P. 733-40.
6. Chang JC. Cancer stem cells: Role in tumor growth, recurrence, metastasis, and treatment resistance / J.C. Cang. // Medicine. – 2016. – Vol. 95. – P. 20-5.
7. Moch H.A., Ulbright T.M., Reuter V. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon, France; International Agency for Research of Cancer; European Urology 70, 2016, p.101-119.
8. Люлько А.В. Оценка экспрессии маркеров клеточного цикла и межклеточной адгезии у пациентов с поверхностным раком мочевого пузыря / А. В. Люлько, Р. Н. Молчанов, И. С. Шпонька // Урология. - 2012. - Т. 16, № 1. - С. 52-60.
9. Василенко И.В. Особенности эпителиально-мезенхимальной трансформации в раках различной локализации и гистологического строения / И.В. Василенко, Р.Б. Кондратюк, А.Г. Кудряшов, Ю.К. Гульков, А.С. Малашкевич, Н.Н. Сургай // Клиническая онкология. -2012.-№5.-С.163-167.
10. Xia G. Transforming growth factor- β and smooth muscle differentiation. / G. Xia, C. Shi-You. // World J Biol Chem. – 2012.- Vol. 3(3). – P. 41–52.

Vishneva E.M.

*Doctor of medical sciences,
Associate professor of Department of faculty therapy, endocrinology, immunology
Urals State Medical University
Yekaterinburg, the Russian Federation*

Shambatov M.A.

*Student, the General and Preventive Medicine Faculty
Urals State Medical University
Yekaterinburg, the Russian Federation*

Вишнева Елена Михайловна

*Доктор медицинских наук,
доцент Кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии
ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация*

Шамбатов Мураз Акбар оглы

*Студент лечебно – профилактического факультета
ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация*

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ПРОФИЛАКТИКА: ФАКТОРЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА СРЕДИ ВРАЧЕЙ И СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА CARDIOVASCULAR PREVENTION: CARDIOVASCULAR RISK FACTORS AMONG DOCTORS AND STUDENTS OF MEDICAL UNIVERSITY

The **Summary.** The article presents the results of the study, which included a survey of 300 doctors of hospitals and 300 students of 4-6 courses of the medical university, aimed at identifying cardiovascular risk factors.

Key words: cardiovascular risk, prevention, medical education, doctors.

Аннотация. В статье обсуждаются проблемы состояния здоровья студентов медицинского ВУЗа. Приводятся результаты одномоментного исследования, посвященного оценке распространенности факторов кардиоваскулярного риска среди студентов 4 – 6 курсов.

Ключевые слова: кардиоваскулярный риск, профилактика, медицинское образование, врачи.

Введение

Согласно данным Федеральной службы Государственной статистики Российской Федерации в 2016 году заболевания сердечной-сосудистой системы унесли жизни более 860 тысяч человек, занимая лидирующее место в структуре смертности [1]. Социальная значимость данной группы заболеваний очевидна и обуславливает повышенное внимание к разработке новых методов диагностики и лечения сердечно-сосудистой патологии. Однако, в крупных исследованиях получены убедительные доказательства того, что активная профилактика факторов кардиоваскулярного риска является не менее важным аспектом в борьбе за жизнь пациента [2,3,4].

При разработке комплекса профилактических мероприятий и программ немаловажной является оценка уровня осведомленности групп населения о понятии факторов риска и их значения в собственной жизни. Распространенность и структура факторов риска различаются не только на популяционном уровне, но и в различных общественных группах, в том числе и профессиональных [5]. Что примечательно, даже на уровне отдельных исследований прослеживается зависимость распространенности факторов кардиоваскулярного от конкретных условий региона и социальной группы [5;6;7;8;9]

Особенное значение имеет состояние здоровья лиц, собственно причастных и к разработке, и к реализации профилактических мероприятий: врачей и студентов медицинских ВУЗов. Отношение медицинского работника к вопросам собственного образа жизни и здоровья определяет и его нацеленность на профилактическую работу с пациентами. Для большинства же пациентов врач является авторитетом, способным послужить примером, его поведенческая модель может служить дополнительным мотивирующим фактором для модификации образа жизни и сохранения здоровья [9].

Состояние здоровья молодежи Российской Федерации во многом определяет перспективы как экономического, так и социального развития общества. Особую категорию, в ракурсе здоровья молодежи, составляют студенты медицинского университета. Обосновать подобное утверждение можно с нескольких позиций: вовлеченность в профилактику болезней и обеспечение высокого уровня здоровья населения; высокие требования к интеллекту и состоянию здоровья, высокая учебная нагрузка, вынужденная гиподинамия [10,11].

Сочетание вышеизложенных факторов формирует определенный риск развития хронических заболеваний как среди врачей, так среди студентов, в том числе и сердечно – сосудистой системы. Согласно многим исследованиям, уровень кардиовас-

кулярного риска среди студентов – медиков превышает аналогичный показатель среди студентов других направлений и лиц соответствующей возрастной группы [12;13;26;27;28;29]. Зачастую, определяется ассоциация высокого кардиоваскулярного риска и образа жизни [14]. Так, в исследовании, проведенном под руководством Vishu Hans, отмечается «тревожное» увеличение суммарного кардиоваскулярного риска, 12,1 % обследованных имели высокий уровень 10 – летнего риска кардиоваскулярных событий [12]. В схожем исследовании, проведенном в Саудовской Аравии, установлено, что избыточную массу тела и ожирение различной степени имели более 70% обследованных студентов медицинских специальностей, курили же 24%, 23,6% имели сахарный диабет, 57,7% имели артериальную гипертензию [13].

При оценке осведомленности о факторах кардиоваскулярного риска и состояния здоровья студентов 1 и 6 курсов, в большинстве публикаций отмечается отсутствие статистически значимых различий приверженности к коррекции, при наличии различий в ценностных ориентирах [14,15]. Уровень знаний студентов-медиков о профилактике ССЗ выше, чем у студентов первого курса, но все еще неудовлетворителен. Студенты шестого курса немного чаще следуют правилам первичной профилактики, чем студенты первого курса [15,16].

Цель исследования

Оценка встречаемости факторов, формирующих кардиоваскулярный риск, среди врачей и студентов медицинского ВУЗа.

Материалы и методы

Проведено одномоментное аналитическое исследование выборки врачей ГКБ №14 Екатеринбурга, ООО «Уральский клинический лечебно – реабилитационный центр», ГБУЗ СО "Городская поликлиника № 3 города Нижнего Тагила и студентов 4-6 курсов лечебно-профилактического факультета ФБОУ ВО УГМУ. В исследование вошло 300 врачей и 300 студентов.

Среди всех членов выборки проведено анкетирование, направленное на выявление факторов, составляющих суммарный кардиоваскулярный риск: возраст, наличие отягощенной по заболеваниям сердечно – сосудистой системы наследственности, пол, наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, дислипидемии, курения, гиподинамии, избыточного веса или ожирения. Также, затронуты вопросы профилактики и приверженности к коррекции данных состояний.

Оценка массы тела проводилась в соответствии со значениями индекса массы тела (ИМТ). ИМТ классифицировали согласно критериям ВОЗ: до 18,5 кг/м² – недостаточная масса тела, до 25 кг/м² – нормальная масса тела, 25—30 кг/м² - избыточная масса тела (предожирение), 30—35 кг/м² - ожирение

первой степени, 35—40 кг/м² - ожирение второй степени, 40 кг/м² и более - ожирение третьей степени (морбидное) [17].

Мерой усреднения данных выбрана медиана, мерой разброса - 25÷75 перцентили. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов «STATISTICA 10.0». Значения признавались статистически значимыми на уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В исследование было включено 300 врачей (группа 1) и студентов (группа 2) медицинского ВУЗа г. Екатеринбурга. Среди врачей было 88 (29,33%) мужчин и 212 (70,66%) женщин, среди студентов – 92 (30,66%) мужчин и 208 (69,33%) женщин. Гендерная характеристика выборки являлась естественной и не подвергалась целенаправленной коррекции.

Различие групп по возрасту являлось естественным. Медиана возраста студентов - 21 год (21÷22), врачей - 43 (33÷53). Сравнение данных профессиональных групп по возрасту не является задачей исследования. Изначально принято, что в силу социального устройства, группа врачей старше. Однако, это не отменяет того, что группа 1 изначально имеет на один немодифицируемый фактор кардиоваскулярного риска.

Согласно анкетированию, наличие отягощенной по сердечно-сосудистой патологии наследственности отмечают 42,54% врачей и 34,78% студентов мужского пола ($p=0,018$) и 31,25% врачей и 25,94% студентов женского пола ($p=0,023$). При применении Хи-квадрата Пирсона выявлены статистически значимые различия. Данный факт, возможно, объясняется средним возрастом сравниваемых групп: близкие родственники студентов не достигли возраста пика кардиоваскулярной патологии.

Артериальной гипертензией (АГ) страдает 38,3% врачей (34,76% женщин и 46,6% мужчин) и 8% студентов (17,7% среди мужчин и 3,8% девушек). Различие статистически значимо на уровне $p < 0,01$. Меры по снижению артериального давления применяют 62,5% студентов мужского пола и 88,09% врачей мужского пола, страдающих артериальной гипертензией. Среди женщин, имеющих артериальную гипертензию, антигипертензивную терапию получают 62,5% студенток и 94,52% врачей (Рис.1). Таким образом, мы с удовлетворением отметили значимое отличие в частоте медикаментозной коррекции АГ в данной выборке врачей по отношению к общей популяции пациентов [18;19;20;21]. Что касается студентов-медиков, доля лиц, получающих антигипертензивное лечение, также превышает общепопуляционные значения, что отражает их формирующуюся профессиональную сознательность, однако, вероятно, в силу возрастных особенностей недостаточно велика.

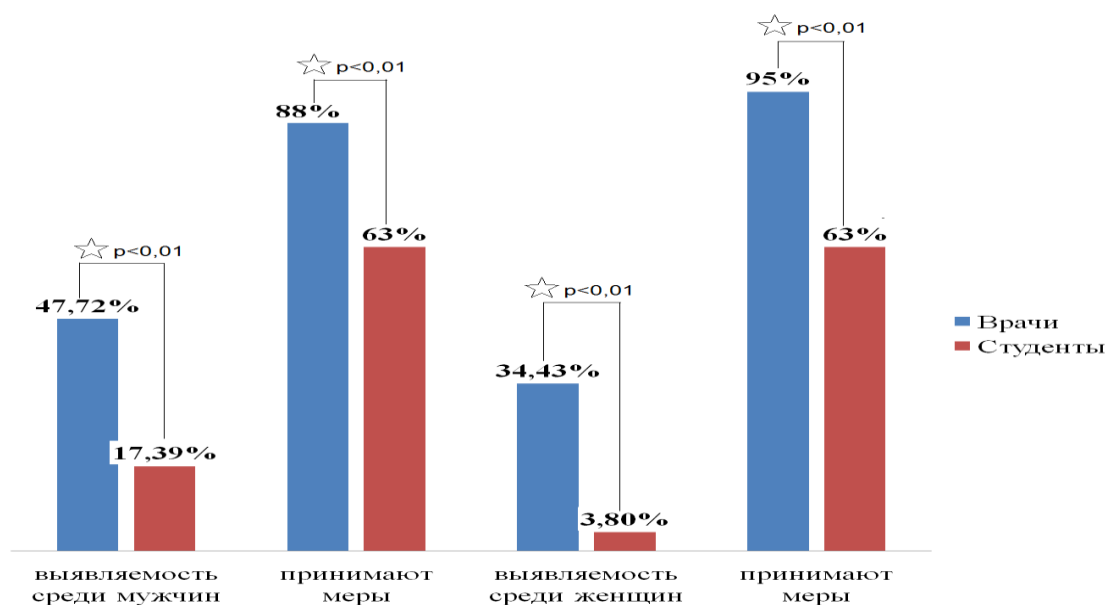


Рис. 1. Выявляемость артериальной гипертензии, доля опрошенных принимающих меры по коррекции.

Сахарным диабетом страдает 5,33% студентов (5,5% мужчин и 5,23% женщин) и 15% врачей (15,55% мужчин и 14,76% женщин). Выявлено статистически значимое различие на уровне $p < 0,01$. Меры по коррекции предпринимает 100% больных СД студентов и 95,5% врачей (100% мужчин и

87,1% женщин) (Рис.2). Отрадно выявить подобные уровни приверженности медикаментозной терапии СД среди медиков, и эти данные вселяют надежду на такую же убежденность в назначении своевременной терапии своим пациентам в борьбе с этой «пандемией 21 века» [22].

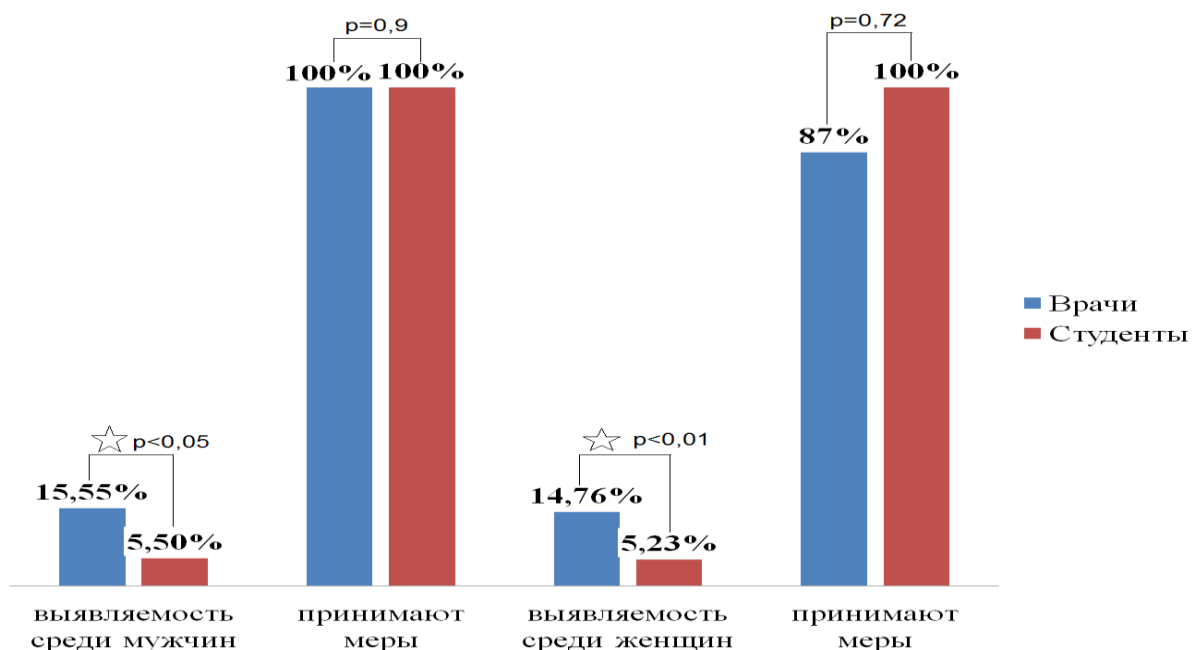


Рис. 2. Выявляемость сахарного диабета, доля опрошенных принимающих меры по коррекции.

Дислипидемию отмечают 1,66% студентов (4,44% мужчин и 0,47% женщин) и 11,33% врачей (8,88% мужчин и 12,38% женщин). Различия статистически значимы на уровне $p < 0,01$, и мы понимаем прямое влияние возраста на полученный результат (рис.3). Намного более значимо то, что меры по коррекции дислипидемии принимают 100% врачей и студентов в нашей выборке. Медикаментозная

коррекция дислипидемии статинами, невзирая на доказательную базу, часто подвергается дискуссиям как среди пациентов, так и во врачебной среде [23]. Однако, врачи и студенты нашей выборки продемонстрировали очевидную компетентность, осведомленность и достаточную приверженность к медикаментозной коррекции дислипидемии.

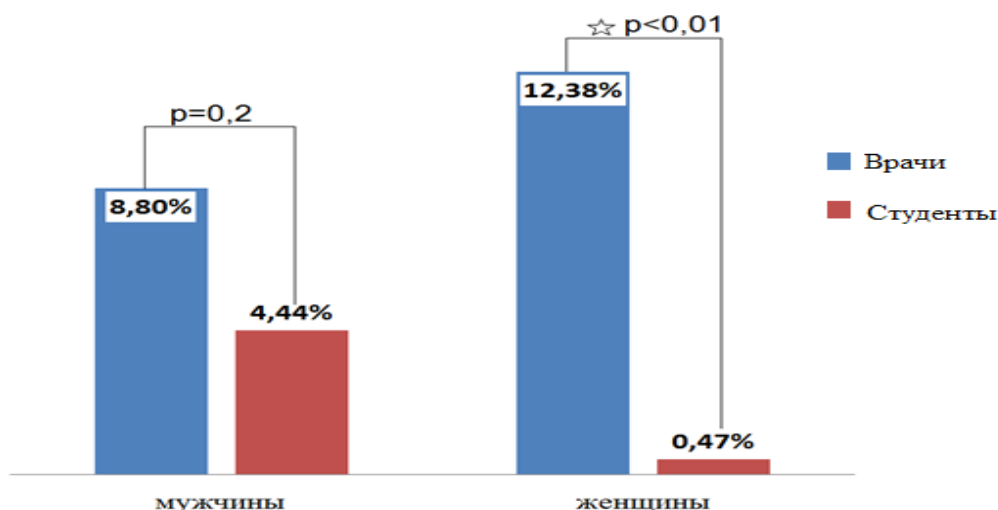


Рис. 3. Выявляемость дислипидемии

Курению оказались подвержены 29% студентов (42,39% мужчин и 23,07% женщин) и 27% врачей (39,77% мужчин и 21,69% женщин). Курильщики в обеих группах оказалось сравнимое количество, $p=0,58$ (рис.4). При этом 100% респондентов были осведомлены о том, что курение относится к одному из определяющих факторов кардиоваскулярного риска, и продолжали курить. К сожалению,

статистические данные о курении среди врачей в Российской популяции мало чем отличаются от распространенности курения среди людей других профессиональных категорий [24;25]. Доля курящих студентов в нашем исследовании выше, чем в публикациях иностранных авторов [12;26;27;38;39;30].

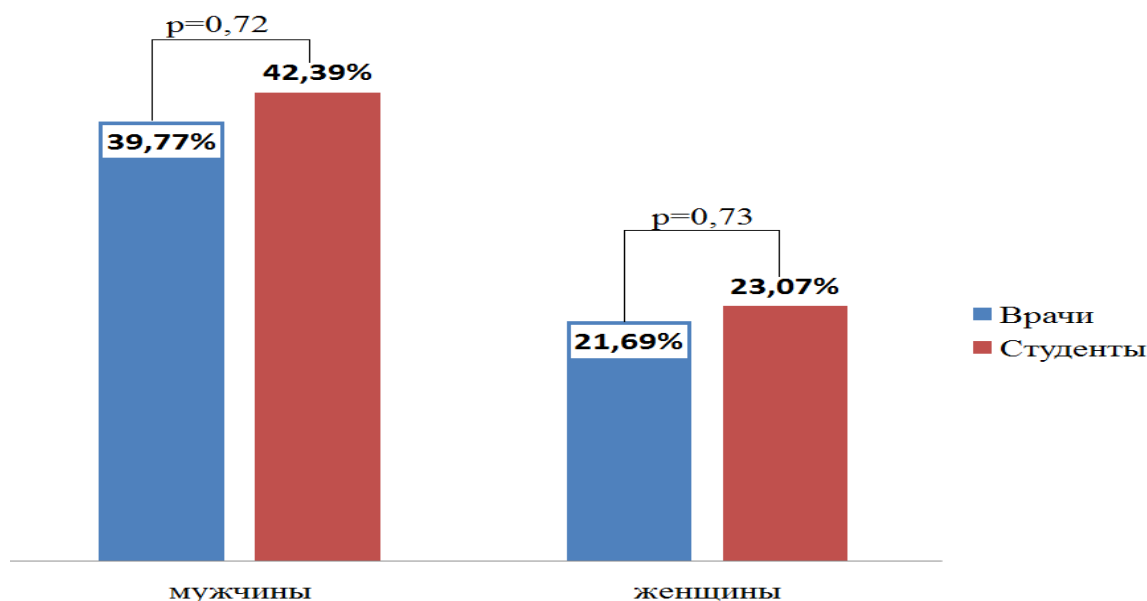


Рис. 4. Выявляемость курения.

Отмечали наличие у себя избыточной массы тела 15% студентов (22,82 % мужчин и 11,54% женщин) и 32,66% врачей (37,5% мужчин и 30,66% женщин). Различие достоверно на уровне $p < 0,01$. Тем не менее, при оценке индекса массы тела выявлены следующие результаты: 18,66% студентов имеют избыточную массу тела (44,56% мужчин и 12,02% женщин), 1 % страдают ожирением 1 сте-

пени (1,1% у мужчин и 0,96% женщин); среди врачей избыточную массу тела имеют 42,33% (57,95% мужчин и 41,5% женщин), ожирение 1 степени выявлено у 7% (13,04% мужчин и 4,24% женщин), ожирение 2 степени у 1,33% (2,17% мужчин и 0,9% женщин) (рис.5). Таким образом, в обеих группах была выявлена недооценка массы тела и наличия ее избытка.

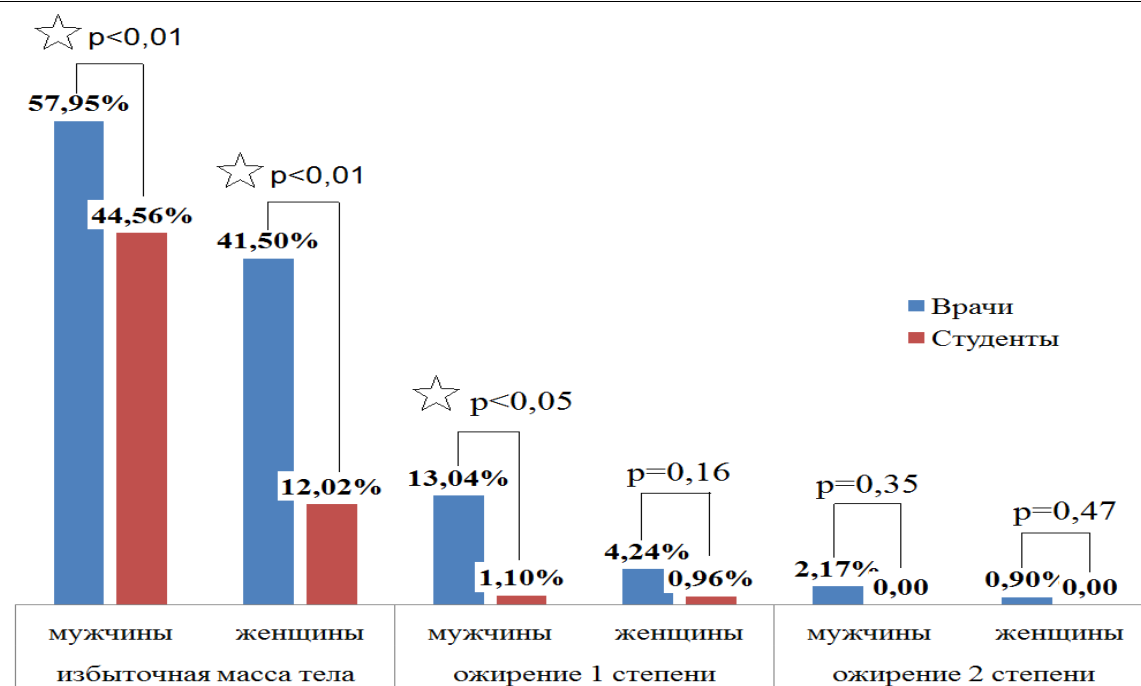


Рис. 5. Распределение выборки по ИМТ.

Не менее интересная картина получена при анализе адекватности физической активности. Гиподинамию отмечали 48% студентов (50% мужчин и 47,11% женщин) ($p=0,445$) и 40,66% врачей (44,31% мужчин и 39,15% женщин) ($p=0,578$). Между тем, занимаются физической культурой 46,30% врачей (52,27% мужчин и 42,92% женщин) и 50% студентов (45,65% мужчин и 51,44% женщин) ($p=0,08$). Недостаточная физическая активность, как выявлено, не определялась ни возрастом, ни состоянием здоровья, ни социальным и экономическим положением, ни уровнем занятости. Это подчеркивает значимость проведения профилактических мероприятий по поддержанию здорового образа жизни уже в молодой, студенческой среде. По данным литературы, гиподинамии подвержены студенты и врачи разных стран [12].

Выводы:

1. Врач – краеугольная фигура в культуре здоровья; между тем среди врачей и студентов-медиков высока распространенность модифицируемых факторов кардиоваскулярного риска.
2. Врачи и студенты проявляют высокую мотивацию к медикаментозному лечению имеющихся заболеваний, но менее склонны к коррекции поведенческой модели, образа жизни, устранению вредных привычек и соблюдению диеты.
3. Повышение приверженности к профилактике кардиоваскулярного риска и сохранению здоровья врачей, ответственных не только за собственное здоровье, но и здоровье нации, является актуальной задачей. Студенты-медики, как более молодая и прогрессивная группа населения, должны быть нацелены на коррекцию модифицируемых факторов кардиоваскулярного риска в первую очередь.

Список литературы:

1. Демографический ежегодник России. 2017: Стат. сб./ Росстат. – М., 2017. – 263 с.
2. Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний – основа улучшения демографической ситуации в России // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 4. – №. 3, ч. I. – С. 4-9.
3. Cooper R. S. Control of Cardiovascular Disease in the 20th Century: Meeting the Challenge of Chronic Degenerative Disease // Perspectives in biology and medicine. – 2018. – Т. 61. – №. 4. – С. 550-559.
4. Avanzini F. et al. Improving cardiovascular prevention in general practice: Results of a comprehensive personalized strategy in subjects at high risk // European journal of preventive cardiology. – 2016. – Т. 23. – №. 9. – С. 947-955.
5. Карамнова Н. С. Распространенность факторов, формирующих суммарный кардиоваскулярный риск среди медицинских работников первичного звена здравоохранения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8. – №. 6. – С. 54-58.
6. Самородская И. В. Сердечно-сосудистая заболеваемость и факторы риска сердечно-сосудистых событий в Российской Федерации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 4. – №. 3, ч. II. – С. 94-100.
7. Шальнова С. А. Здоровье российских врачей. Клинико-эпидемиологический анализ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 7. – №. 6. – С. 28-32.
8. Gray B. J. et al. 'Prosiect Sir Gâr': workplace-based cardiovascular disease and diabetes risk assessments // Occupational medicine. – 2014. – Т. 64. – №. 7. – С. 549-556.

9. Ефименко С. А. Социология пациента //Диссертация докт. социол. наук/СА Ефименко. – 2007.
10. Шагина И. Р. Влияние учебного процесса на здоровье студентов //Астраханский медицинский журнал. – 2010. – Т. 5. – №. 2. – С.126 – 131.
11. Bancelova M. G. et al. Arterial stiffness, plasma atherogenic index and soluble cell adhesion molecules in healthy young adults with reduced physical activity //Archives of physiology and biochemistry. – 2018. – Т. 124. – №. 4. – С. 357-360.
12. Hans V. et al. High alert! Alarming rise in the Prevalence of cardiovascular risk events among the students of medical profession in India //Indian heart journal. – 2017. – Т. 69. – №. 4. – С. 526-527.
13. Mirza A. A. Diagnosis and Control of Hypertension as Indicators of the Level of Awareness Among Relatives of Medical Students in Saudi Arabia //High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention. – 2016. – Т. 23. – №. 2. – С. 123-132.
14. Ilow R. Prevalence of cardiovascular disease risk factors among pharmacy students from Wroclaw Medical University (Poland) //Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wroclaw Medical University. – 2017. – Т. 26. – №. 5. – С. 843-850.
15. Lenart A. et al. The influence of knowledge of cardiovascular risk factors for 1st and 6th year medical students' lifestyle //Przegląd Lekarski. – 2014. – Т. 71. – №. 7. – С. 389-393.
16. Каскаева Д. С. Анализ заболеваемости студентов 1 курса в ходе углубленного медицинского осмотра 2011 года в красноярском государственном медицинском университете // В мире научных открытий. – 2012. – №. 9.1. – С. 52-65.
17. World Health Organization et al. Expert committee on physical status //Physical Status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva: WHO. – 1995.
18. Ефанов А. Ю. Приверженность к лечению и эффективность антигипертензивной терапии среди больных артериальной гипертензией в тюменской области //Российский кардиологический журнал. – 2018. – №. 4 (156). – С. 43 – 48.
19. Деревянных Е. В. Возрастные особенности приверженности к лечению артериальной гипертензии среди медицинских работников крупной клинической больницы города красноярска //Клиническая геронтология. – 2017. – Т. 23. – №. 9-10. – С. 21-23.
20. Holmqvist L. et al. Drug adherence in treatment resistant and in controlled hypertension—Results from the Swedish Primary Care Cardiovascular Database (SPCCD) //Pharmacoepidemiology and drug safety. – 2018. – Т. 27. – №. 3. – С. 315-321.
21. Небиеридзе Д. В. Приверженность терапии как неотъемлемая часть лечения кардиологических заболеваний //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16. – №. 6. – С. 128-132.
22. Дедов И.И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинко-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета //Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20. – №. 1.
23. Сусеков А. В. Терапия статинами в России: взгляд в прошлое и перспективы на ближайшее будущее //Лечебное дело. – 2018. – №. 3. – С. 30 – 37.
24. Шальнова С. А. и др. Здоровье российских врачей. Клинко-эпидемиологический анализ //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т. 7. – №. 6. – С. 28-32.
25. Краснова Ю. Н. Эпидемиология табакокурения //Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – Т. 121. – №. 6. – С.5 – 8.
26. Ferrante M. et al. Prevalence of smoking habits, attitudes, knowledge and beliefs among Health Professional School students: a cross-sectional study //Annali dell'Istituto superiore di sanità. – 2013. – Т. 49. – С.143-149.
27. Ficarra M. G. et al. Tobacco use prevalence, knowledge and attitudes among Italian hospital healthcare professionals //European Journal of Public Health. – 2010. – Т. 21. – №. 1. – С. 29-34.
28. Nyombi K. V. et al. High prevalence of hypertension and cardiovascular disease risk factors among medical students at Makerere University College of Health Sciences, Kampala, Uganda //BMC research notes. – 2016. – Т. 9. – №. 1. – С. 110.
29. Mahmoud A. E. D. H. Prevalence of cardiovascular disease risk factors among Egyptian and Saudi medical students: a comparative study //Journal of the Egyptian Public Health Association. – 2015. – Т. 90. – №. 1. – С. 35-39.

#1 (41), 2019 część 2
Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe
(Warszawa, Polska)
Czasopismo jest zarejestrowane i publikowane w Polsce. W czasopiśmie publikowane są artykuły ze wszystkich dziedzin naukowych. Czasopismo publikowane jest w języku polskim, angielskim, niemieckim i rosyjskim.

Artykuły przyjmowane są do dnia 30 każdego miesiąca.

Częstotliwość: 12 wydań rocznie.

Format - A4, kolorowy druk

Wszystkie artykuły są recenzowane

Każdy autor otrzymuje jeden bezpłatny egzemplarz czasopisma.

Bezpłatny dostęp do wersji elektronicznej czasopisma.

Zespół redakcyjny

Redaktor naczelny - Adam Barczuk

Mikołaj Wiśniewski

Szymon Andrzejewski

Dominik Makowski

Paweł Lewandowski

Rada naukowa

Adam Nowicki (Uniwersytet Warszawski)

Michał Adamczyk (Instytut Stosunków Międzynarodowych)

Peter Cohan (Princeton University)

Mateusz Jabłoński (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)

Piotr Michalak (Uniwersytet Warszawski)

Jerzy Czarnecki (Uniwersytet Jagielloński)

Kolub Frennen (University of Tübingen)

Bartosz Wysocki (Instytut Stosunków Międzynarodowych)

Patrick O'Connell (Paris IV Sorbonne)

Maciej Kaczmarczyk (Uniwersytet Warszawski)

Dawid Kowalik (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)

Peter Clarkwood (University College London)

#1 (41), 2019 part 2
East European Scientific Journal
(Warsaw, Poland)
The journal is registered and published in Poland. The journal is registered and published in Poland. Articles in all spheres of sciences are published in the journal. Journal is published in **English, German, Polish and Russian.**

Articles are accepted till the 30th day of each month.

Periodicity: 12 issues per year.

Format - A4, color printing

All articles are reviewed

Each author receives one free printed copy of the journal

Free access to the electronic version of journal

Editorial

Editor in chief - Adam Barczuk

Mikołaj Wiśniewski

Szymon Andrzejewski

Dominik Makowski

Paweł Lewandowski

The scientific council

Adam Nowicki (Uniwersytet Warszawski)

Michał Adamczyk (Instytut Stosunków Międzynarodowych)

Peter Cohan (Princeton University)

Mateusz Jabłoński (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)

Piotr Michalak (Uniwersytet Warszawski)

Jerzy Czarnecki (Uniwersytet Jagielloński)

Kolub Frennen (University of Tübingen)

Bartosz Wysocki (Instytut Stosunków Międzynarodowych)

Patrick O'Connell (Paris IV Sorbonne)

Maciej Kaczmarczyk (Uniwersytet Warszawski)

Dawid Kowalik (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)

Peter Clarkwood (University College London)

Igor Dzedzic (Polska Akademia Nauk)
Alexander Klimek (Polska Akademia Nauk)
Alexander Rogowski (Uniwersytet Jagielloński)
Kehan Schreiner(Hebrew University)
Bartosz Mazurkiewicz (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)
Anthony Maverick(Bar-Ilan University)
Mikołaj Żukowski (Uniwersytet Warszawski)
Mateusz Marszałek (Uniwersytet Jagielloński)
Szymon Matysiak (Polska Akademia Nauk)
Michał Niewiadomski (Instytut Stosunków Międzynarodowych)
Redaktor naczelny - Adam Barczuk

1000 kopii.

Wydrukowano w «Aleje Jerozolimskie 85/21, 02-001 Warszawa, Polska»

Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe

Aleje Jerozolimskie 85/21, 02-001 Warszawa, Polska

E-mail: info@eesa-journal.com ,

<http://eesa-journal.com/>

Igor Dzedzic (Polska Akademia Nauk)
Alexander Klimek (Polska Akademia Nauk)
Alexander Rogowski (Uniwersytet Jagielloński)
Kehan Schreiner(Hebrew University)
Bartosz Mazurkiewicz (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)
Anthony Maverick(Bar-Ilan University)
Mikołaj Żukowski (Uniwersytet Warszawski)
Mateusz Marszałek (Uniwersytet Jagielloński)
Szymon Matysiak (Polska Akademia Nauk)
Michał Niewiadomski (Instytut Stosunków Międzynarodowych)
Editor in chief - Adam Barczuk

1000 copies.

Printed in the "Jerozolimskie 85/21, 02-001 Warsaw, Poland»

East European Scientific Journal

Jerozolimskie 85/21, 02-001 Warsaw, Poland

E-mail: info@eesa-journal.com ,

<http://eesa-journal.com>