

# СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК

№ 4(30)  
2017

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ



- КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ЗДОРОВЬЕ МОЛОДЕЖИ
- ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ В НОРМЕ И ЭКСПЕРИМЕНТЕ
- МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИКА В КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ
- СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ОРГАНИЗАЦИИ ФАРМАЦИИ

# СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ  
ФГАОУ ВО ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ имени И.М. СЕЧЕНОВА  
МИНЗДРАВА РОССИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

SCIENTIFIC AND PRACTICAL REVIEWED JOURNAL  
FSAEI HE I.M. SECHENOV FIRST MOSCOW STATE MEDICAL  
UNIVERSITY OF THE MINISTRY OF HEALTHCARE OF RUSSIA  
(SECHENOVSKIY UNIVERSITY)

## Главный редактор

П.В. Глыбочко

## Заместитель главного редактора

В.Н. Николенко

## Ответственный секретарь

Е.В. Кочурова

## Редакционная коллегия

Н.И. Брико (Москва, Россия); Н.А. Геппе (Москва, Россия); С.В. Грачев (Москва, Россия); В.Т. Ивашкин (Москва, Россия); А.И. Ищенко (Москва, Россия); В.Р. Кучма (Москва, Россия); П.Ф. Литвицкий (Москва, Россия); В.И. Подзолков (Москва, Россия); В.П. Сергиев (Москва, Россия); В.П. Фисенко (Москва, Россия); А.Ф. Черноусов (Москва, Россия); В.И. Чиссов (Москва, Россия)

## Редакционный совет

О.И. Адмакин (Москва, Россия); Е.И. Алексеева (Москва, Россия); Ю.Г. Аляев (Москва, Россия); А.А. Баранов (Москва, Россия); Г. Барбагли (Ареццо, Италия); Ю.Н. Беленков (Москва, Россия); Л.А. Бокерия (Москва, Россия); А.И. Вялков (Москва, Россия); С.В. Готье (Москва, Россия); И.И. Дедов (Москва, Россия); А.А. Замятнин (Москва, Россия); М.А. Кинкулькина (Москва, Россия); И.И. Краснюк ст. (Москва, Россия); И.И. Краснюк мл. (Москва, Россия); Т.М. Литвинова (Москва, Россия); Е.Н. Морозов (Москва, Россия); Н.А. Мухин (Москва, Россия); Д.А. Напалков (Москва, Россия); Ю.В. Несвижский (Москва, Россия); Г.Г. Онищенко (Москва, Россия); В.И. Покровский (Москва, Россия); А.В. Решетников (Москва, Россия); В.А. Решетников (Москва, Россия); Р. Риемюллер (Грац, Австрия); Х.Э. Санер (Берн, Швейцария); А.А. Свистунов (Москва, Россия); А.Н. Стрижаков (Москва, Россия); Г.Т. Сухих (Москва, Россия); А.Л. Сыркин (Москва, Россия); Й.-М. Танген (Осло, Норвегия); С.К. Терновой (Москва, Россия); В.В. Фомин (Москва, Россия); И.М. Чиж (Москва, Россия); С.Б. Шевченко (Москва, Россия); Е.В. Ших (Москва, Россия); Б. Эдвин (Осло, Норвегия); Б. Ян (Харбин, Китай); Н.Н. Яхно (Москва, Россия)

## Editor-in-Chief

P.V. Glybochko

## Deputy Editor-in-Chief

V.N. Nikolenko

## Executive Secretary

E.V. Kochurova

## Editorial Collegium

N.I. Briko (Moscow, Russia); N.A. Geppe (Moscow, Russia); S.V. Grachev (Moscow, Russia); V.T. Ivashkin (Moscow, Russia); A.I. Ishenko (Moscow, Russia); V.R. Kuchma (Moscow, Russia); P.F. Litvitskiy (Moscow, Russia); V.I. Podzolkov (Moscow, Russia); V.P. Sergiev (Moscow, Russia); V.P. Fisenko (Moscow, Russia); A.F. Chernousov (Moscow, Russia); V.I. Chissov (Moscow, Russia)

## Editorial Board

O.I. Admakin (Moscow, Russia); E.I. Alekseeva (Moscow, Russia); Yu.G. Alyaev (Moscow, Russia); A.A. Baranov (Moscow, Russia); G. Barbagli (Arezzo, Italy); Yu.N. Belenkov (Moscow, Russia); L.A. Bokeriya (Moscow, Russia); A.I. Vyalkov (Moscow, Russia); S.V. Gotje (Moscow, Russia); I.I. Dedov (Moscow, Russia); A.A. Zamyatnin (Moscow, Russia); M.A. Kinkulkina (Moscow, Russia); I.I. Krasnyuk (Moscow, Russia); I.I. Krasnyuk Jr. (Moscow, Russia); T.M. Litvinova (Moscow, Russia); E.N. Morozov (Moscow, Russia); N.A. Mukhin (Moscow, Russia); D.A. Napalkov (Moscow, Russia); Yu.V. Nesvizhsky (Moscow, Russia); G.G. Onishchenko (Moscow, Russia); V.I. Pokrovsky (Moscow, Russia); A.V. Reshetnikov (Moscow, Russia); V.A. Reshetnikov (Moscow, Russia); R. Riemuller (Graz, Austria); H.E. Saner (Bern, Switzerland); A.A. Svistunov (Moscow, Russia); A.N. Strizhakov (Moscow, Russia); G.T. Sukhikh (Moscow, Russia); A.L. Syrkin (Moscow, Russia); J.-M. Tangen (Oslo, Norway); S.K. Ternovoi (Moscow, Russia); V.V. Fomin (Moscow, Russia); I.M. Chizh (Moscow, Russia); S.B. Shevchenko (Moscow, Russia); E.V. Shih (Moscow, Russia); B. Edwin (Oslo, Norway); B. Yan (Harbin, China); N.N. Yakhno (Moscow, Russia)

Издается с 2010 г. Выходит 4 раза в год. Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК и библиографическую базу данных РИНЦ. Журнал представлен в Федеральной электронной медицинской библиотеке <http://www.femb.ru>

## Учредитель и издатель

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). First Sechenov Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation (Sechenovskiy University)

Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2.

Почтовый адрес редакции: 125009, г. Москва, ул. Моховая, д. 11, стр. 10, Кафедра анатомии человека

Телефон редакции: +7(495) 629-76-57, +7(916) 542-93-96; e-mail: [vestnik@sechenov.ru](mailto:vestnik@sechenov.ru)

Заведующий редакцией: **А.Е. Стрижков**

Редактор: **Т.Е. Федосова**

Корректор: **И.Ф. Козлова**

Переводчик: **З.М. Тарасова**

Верстка: **К.И. Двинина**

Подписной индекс в каталоге агентства «Пресса России» — 29124.

Формат 60×90 1/8. Печ. л. 8. Печать офсетная. Тираж 1000 экз.

Подготовлено к печати в Издательском доме «Практическая медицина»:

<http://www.medprint.ru>

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в электронном виде из журнала «Сеченовский вестник» допускается только с письменного разрешения учредителя и издателя.

## ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

*И.Э. Есауленко, П.В. Глыбочко, Т.Н. Петрова,  
В.И. Попов*

РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ  
УСЛОВИЙ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ  
СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКИХ ВУЗОВ **4**

## ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

*А.Ф. Будник*

ДИНАМИКА ЭКСПРЕССИИ  
КАЛЬБИДИНА И КАЛРЕТИНИНА  
В НЕЙРОНАХ КИШКИ В ПОСТНАТАЛЬНОМ  
ОНТОГЕНЕЗЕ **12**

*М.В. Маркеева, В.Н. Николенко,  
О.Ю. Аleshкина, Ю.А. Хурчак*

МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ  
ГЛАЗНИЧНОЙ И РЕШЕТЧАТОЙ  
ПЛАСТИНОК РЕШЕТЧАТОЙ КОСТИ  
У ВЗРОСЛЫХ ЛЮДЕЙ **15**

*Р.В. Насыров, А.С. Кружков, Т.Б. Минасов,  
А.Е. Стрижков*

СПОСОБ ОЦЕНКИ ЗВУКОВОЙ ПРОВОДИМОСТИ  
ДЛИННЫХ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ  
НА ОСНОВЕ МЕТОДА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ  
БИОМЕХАНИЧЕСКИХ ПРОБ **21**

*А.Е. Стрижков*

МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ  
ВОЗРАСТНОЙ ДИНАМИКИ  
БИОМЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СВЯЗОК  
КОЛЕННОГО СУСТАВА ПЛОДОВ ЧЕЛОВЕКА **25**

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

*Е.Б. Комарова*

МАРКЕРЫ ТЯЖЕЛОГО ДЕСТРУКТИВНОГО  
ТЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА **30**

*В.А. Крутова, Я.А. Коваленко, Л.М. Чуприненко,  
А.А. Ордокова, О.В. Тарабанова*

РОЛЬ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО  
ИССЛЕДОВАНИЯ В ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ  
ПРЕГРАВИДАРНОГО ЭНДОМЕТРИЯ  
У ПАЦИЕНТОК В ПРОГРАММЕ  
ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО  
ОПЛОДОТВОРЕНИЯ **35**

## PREVENTATIVE MEDICINE

*I.E. Esaulenko, P.V. Glybochko, T.N. Petrova,  
V.I. Popov*

REGIONAL FEATURES OF THE CONDITIONS  
AND QUALITY OF LIFE OF MEDICAL UNIVERSITY  
STUDENTS

## FUNDAMENTAL MEDICINE

*A.F. Budnik*

DYNAMICS OF EXPRESSION OF CALBINDIN  
AND CALRETININ IN THE NEURONS  
OF THE INTESTINE IN POSTNATAL  
ONTOGENESIS

*M.V. Markeeva, V.N. Nikolenko, O.U. Aleshkina,  
U.A. Hurchak*

MORPHOMETRIC VARIATION  
OF ORBITAL AND CRIBRIFORM PLATES  
OF ETHMOID BONE IN ADULTS

*R.V. Nasyrov, A.S. Kruzikov, T.B. Minasov,  
A.E. Strizhkov*

METHOD OF ESTIMATION OF SOUND  
CONDUCTIVITY OF LONG TUBULAR BONES  
ON THE BASIS OF THE METHOD OF FUNCTIONAL  
BIOMECHANICAL SAMPLES

*A.E. Strizhkov*

MORPHOLOGICAL ANALYSIS OF AGE DYNAMICS  
OF BIOMECHANICAL PROPERTIES OF KNEE  
LIGAMENTS OF THE KNEE JOINT IN HUMAN  
FETUSES

## CLINICAL MEDICINE

*E.B. Komarova*

MARKERS OF SEVERE DESTRUCTION  
RHEUMATOID ARTHRITIS

*V.A. Krutova, Ya.A. Kovalenko, L.M. Chuprinenko,  
A.A. Ordokova, O.V. Tarabanova*

ROLE OF IMMUNOHISTOCHEMICAL  
ANALYSIS IN EVALUATION OF PREGRAVID  
ENDOMETRIUM IN PATIENTS UNDERGOING  
IN-VITRO FERTILIZATION PROGRAM

*О.В. Тарабанова, В.А. Крутова, А.А. Ордокова,  
И.А. Харитоновна, Ю.С. Мизина, С.В. Федак*

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИММУНОГИСТО-  
ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ  
РЕЦИДИВА ПРОЛАПСА ГЕНИТАЛИЙ

42

*O.V. Tarabanova, V.A. Krutova, A.A. Ordokova,  
I.A. Kharitonova, Yu.S. Mizina, S.V. Fedak*

LABORATORIAL AND  
IMMUNOHISTOCHEMICAL PREDICTORS  
OF RECURRENT GENITAL PROLAPSE

*Р.А. Розов, В.Н. Трезубов, Г.С. Азарин*

АНАЛИЗ ОПЫТА НЕПОСРЕДСТВЕННОГО  
ИМПЛАНТАЦИОННОГО ПРОТЕЗИРОВАНИЯ  
БЕЗЗУБОЙ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ ПОСТОЯННОЙ  
КОНСТРУКЦИЕЙ С МАЛЫМ КОЛИЧЕСТВОМ  
ОПОР. МНОГОЦЕНТРОВОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ  
ИССЛЕДОВАНИЕ

51

*R.A. Rozov, V.N. Trezubov, G.S. Azarin*

EVALUATION OF CLINICAL EXPERIENCE  
OF IMMEDIATE IMPLANT SUPPORTED  
REHABILITATION OF EDENTULOUS LOWER  
JAW WITH PERMANENT PROSTHESIS  
FIXED ON LESSER AMOUNT OF IMPLANTS.  
MULTICENTERED CLINICAL TRIAL

*И.В. Решетов, Е.В. Кочурова, В.Н. Николенко,  
А.А. Муханов*

ВЛИЯНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА  
НА ПРОТЕОМНЫЙ АНАЛИЗ

58

*I.V. Reshetov, E.V. Kochurova, V.N. Nikolenko,  
A.A. Mukhanov*

INFLUENCE OF INFLAMMATORY  
PERIODONTAL DISEASES ON THE  
PROTEOMIC ANALYSIS

## ФАРМАЦИЯ

*Г.Я. Ибрагимова, Р.Ю. Хасанова*

ОРГАНИЗАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ  
ПОМОЩИ ПРИ РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМ  
ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА  
У НАСЕЛЕНИЯ

63

## PHARMACY

*G. Ya. Ibragimova, R. Yu. Khasanova*

ORGANIZATION OF PHARMACEUTICAL  
AID IN SOLVING THE PROBLEM OF EXCESS  
WEIGHT IN THE POPULATION

*Е.Е. Чупандина, М.С. Куролап, Н.А. Терновая*

ВЫЯВЛЕНИЕ РЕЗЕРВОВ  
ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО  
КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ НАСЕЛЕНИЯ

70

*E.E. Chupandina, M.S. Kurolap, N.A. Ternovaya*

IDENTIFICATION OF RESERVES  
TO INCREASE THE EFFECTIVENESS  
OF PHARMACEUTICAL COUNSELING  
FOR THE POPULATION

УДК 613.6.01

**И.Э. Есауленко**

доктор медицинских наук, профессор, ректор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**П.В. Глыбочко**

доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, ректор Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), директор Научно-исследовательского института уронефрологии и репродуктивного здоровья человека

**Т.Н. Петрова**

доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**В.И. Попов**

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей гигиены Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**I.E. Esaulenko**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Rector of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education N.N. Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

**P.V. Glybochko**

Doctor of Medical Sciences, Academician of RAS, Professor, Rector of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), director of the Research Institute of Urology and Human Reproductive Health

**T.N. Petrova**

Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Polyclinic Therapy and General Medical Practice at Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education N.N. Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

**V.I. Popov**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of General Hygiene at Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education N.N. Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

## РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ УСЛОВИЙ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКИХ ВУЗОВ

### REGIONAL FEATURES OF THE CONDITIONS AND QUALITY OF LIFE OF MEDICAL UNIVERSITY STUDENTS

**КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ**

**Татьяна Николаевна Петрова**, доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Адрес: 394 000, РФ, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10  
Тел.: +7 (473) 264-14-40; e-mail: stud.forum@mail.ru  
Статья поступила: 18.04.2017  
Статья принята: 01.12.2017

**CONTACT INFORMATION**

**Tatyana Petrova**, Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department of Polyclinic Therapy and General Medical Practice of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Voronezh State Medical University named N.N. Burdenko» of the Ministry of Health of the Russian Federation  
Address: 10 Studencheskaya str., Voronezh, Russia, 394 000  
Tel.: +7 (473) 264-14-40; e-mail: stud.forum@mail.ru  
Article submitted: 18.04.2017  
Article approved: 01.12.2017

**Аннотация**

В статье представлены результаты изучения условий и образа жизни студентов 37 медицинских вузов. Из-

**Abstract**

The article presents the study of the conditions and life-style of students in 37 medical schools. The comprehen-

учение факторов, формирующих здоровье студенческой молодежи, проводилось комплексно и охватывало социальные, экономические и психологические характеристики объекта исследования. С целью получения общей картины о состоянии здоровья студенческой молодежи мы изучили влияние внешних факторов на состояние здоровья студентов, используя холистический подход на основе пяти основных компонентов: физическое здоровье (питание, сон-отдых, наличие заболеваний), духовное здоровье (самореализация, планы на будущее), социальное здоровье, интеллектуальное здоровье (образование, досуг), эмоциональное здоровье. В процессе обработки полученных данных проводили статистический анализ, включающий выявление корреляции между индивидуальными показателями, оценивали вклад отдельных составляющих в формирование качества жизни студентов. Выявлены управляемые и условно управляемые приоритетные факторы риска, установлена их взаимосвязь со здоровьем студенческой молодежи, и определен эффект их воспроизводства и влияния на заболеваемость. Представлены современные подходы к формированию культуры здоровья студента на основе систематизации последних достижений современной науки и оздоровительной практики. Подробно раскрыты главные эволюционно сложившиеся факторы здорового образа жизни с учетом особенностей адаптации студента к образовательному процессу.

**Ключевые слова:** студенты, образ жизни, комплексная оценка, формирование здоровьесберегающей образовательной среды.

study of the factors shaping the health of the student in a manner involved the social, economic, and psychological characteristics of the study subjects. To obtain a general picture of the student health status, we studied the external factors of the student health in a holistic approach based on five main components: physical health (nutrition, sleep-rest, illness), spiritual health (self-realization, plans for the future), social health, intellectual health (education, leisure), emotional health. The data analysis revealed correlation between individual indicators, assessed the contribution of individual components to the students life quality. Managed and conditionally managed priority risk factors were identified, their relationship with the student health was established, and the effect of their reproduction and impact on morbidity was determined. The paper presents modern approaches to the student health culture based on a systematic application of the latest health practice and science achievements. In detail, the main evolutionary factors of a healthy lifestyle are revealed, taking into the account the peculiarities of the student adaptation to the educational process.

**Keywords:** students, way of life, comprehensive evaluation, formation of a health-saving educational environment.

**Актуальность.** В настоящее время актуальной проблемой здравоохранения является поиск возможностей сохранения и укрепления здоровья учащейся молодежи. От здоровья молодых людей зависит социально-экономический, интеллектуальный и культурный уровень страны, воспроизводство и здоровье будущих поколений [2, 3].

Вместе с тем студенты высших учебных заведений относятся к числу наименее социально защищенных и в силу своих возрастных особенностей подвержены воздействию внешних факторов риска на здоровье. В период обучения в высшей школе молодые люди испытывают воздействие целого комплекса средовых факторов, негативно влияющих на состояние их физического, психического и репродуктивного здоровья. Среди этих факторов немаловажную роль играют возросшие учебные нагрузки, постоянное умственное и психоэмоциональное напряжение, недостаточная материальная

обеспеченность, необходимость совмещать учебу с работой, частые нарушения режима труда, отдыха и питания. К сожалению, достаточно распространенными в молодежной среде являются саморазрушительные виды поведения, такие как курение, потребление алкоголя, наркотических и психоактивных веществ. В этой связи устойчивой тенденцией последнего десятилетия является прогрессирующее ухудшение практически всех показателей здоровья молодых людей, повышение их заболеваемости. Исходя из имеющихся на сегодняшний день данных, каждый четвертый выпускник вуза имеет нарушения со стороны органов дыхания и пищеварения, каждый третий — близорукость, нарушение осанки. Распространенность хронических заболеваний за два года увеличилась в 1,5 раза [1, 2, 4].

Следствием подобной ситуации являются негативные последствия в виде снижения успеваемости и социальной активности молодых людей, ограниче-

ния их профессиональной пригодности, нарушения формирования репродуктивного потенциала и пр. Снижение числа практически здоровых студентов неуклонно ведет к снижению трудовых резервов в будущем и поэтому рассматривается сегодня как национальная трагедия страны [1, 2].

Дефицит информации о предикторах заболеваемости в молодежной среде, их влиянии на состояние здоровья студентов на региональном уровне и на уровне каждого отдельно рассматриваемого образовательного учреждения затрудняет текущее и перспективное планирование мероприятий по профилактике заболеваемости и формированию здорового образа жизни. Все вышесказанное определило актуальность и важность данного исследования.

**Обоснование.** Вопросы сохранения и укрепления здоровья студенческой молодежи являются одной из приоритетных задач любого учебного заведения. На сегодняшний день, в условиях дефицита, страна как никогда заинтересована в здоровых, образованных, социально активных молодых специалистах. Именно отменное здоровье создает условия для самореализации молодых людей и формирует стабильный кадровый резерв в интересах устойчивого развития страны [3, 9].

Однако до настоящего времени многие вопросы остаются нерешенными и требуют детальной проработки в части оценки состояния здоровья, расширения пропаганды здорового образа жизни, усиления борьбы с вредными привычками, улучшения оздоровительной и лечебно-профилактической работы.

**Цель работы.** Исследовать основные тенденции общественного здоровья студентов вузов медицинского профиля, используя методы потенциальной демографии и оценки влияния на него медико-социальных, социально-гигиенических и экономических ресурсных факторов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных задач были собраны, обработаны, проанализированы и обобщены данные о состоянии здоровья, заболеваемости и образе жизни студентов 37 медицинских вузов России.

Изучение факторов, формирующих здоровье студенческой молодежи, проводилось комплексно и охватывало бытовые условия образовательной среды, социально-экономические и психологические характеристики объекта исследования. С целью получения общей картины о состоянии здоровья студенческой молодежи мы изучили влияние внешних факторов на состояние здоровья студен-

тов на основе пяти его основных компонентов: физическое здоровье (питание, сон, отдых, наличие заболеваний), духовное здоровье (самореализация, планы на будущее), социальное здоровье, интеллектуальное здоровье (образование, досуг), эмоциональное здоровье.

Анкета-опросник содержала 157 вопросов, касающихся состояния здоровья и образа жизни молодых людей: наличия у них вредных привычек, характера питания и физической активности, особенностей условий учебы, места жительства, наличия работы и т. п.

В процессе обработки полученных данных проводили статистический анализ, включающий выявление корреляции между индивидуальными показателями, оценивали вклад отдельных составляющих в формирование качества жизни студентов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По ходу исследования было установлено, что 85,1 % респондентов считают себя практически здоровыми. Между тем, исходя из полученной информации, 22,5 % имеют хронические заболевания и на каждого студента в год приходится 2,1 острых заболеваний. При этом болеют более двух раз в год около 11,1 %, редко болеют (менее двух раз в год) — 35,7 % соответственно. На момент проведения исследования хронические заболевания имеют 17,3 %. Из них состоят на диспансерном учете 4,0 %. Абсолютное большинство молодых людей имеют наследственную предрасположенность к ряду заболеваний: гипертонии — 57,9 %, ИБС — 26,9 %, инфаркту миокарда — 17,0 %, инсульту — 20,0 %, сахарному диабету — 17,0 %.

При этом подавляющее большинство студентов проявляют низкую медицинскую активность и занимают пассивную позицию относительно своего здоровья. Большинство студентов занимаются самолечением — 38,2 %. И только в случае острой необходимости за медицинской помощью к врачу обращаются 23,7 % юношей и 30,1 % девушек.

В качестве основной причины, мешающей заниматься своим здоровьем, студенты указывают на: недостаток времени — 34 %, отсутствие условий — 20,6 %, материальные затруднения — 18,6 % и лень — 14,4 %. Кроме того, сегодня остро стоит вопрос в ограничении доступности медицинской помощи студенческой молодежи. Платность медицинских услуг прогрессивно растет, и государственные гарантии бесплатной медицинской помощи на этом фоне превращаются в пустые декларации. Проведенные в последние годы обследования личных расходов населения на медицинскую помощь показывают, что объем этих расходов составляет 40–45 % от совокупных затрат на медицинскую помощь (го-

сударственных и личных). Более 50 % молодых людей оплачивают медицинские услуги. В то время как формальные и неформальные платежи крайне обременительны для студентов, поскольку их материальные доходы нередко не превышают прожиточный минимум, установленный в регионе. В этой связи постоянно растет число молодых людей, вынужденных отказываться от лечения и приобретения нужных лекарств.

Анализ жилищно-бытовых условий показал, что 54,1 на 100 опрошенных студентов проживают дома с родителями, 9,8 имеют собственную квартиру, 9,5 на 100 опрошенных респондентов снимают квартиру, а 27,1 живут в общежитии. Выявлено, что самую низкую оценку своему здоровью дали студенты, проживающие в общежитии (20,8 на 100 опрошенных), лучшую — живущие в своей квартире (здоровыми считают себя 32,8 из 100 опрошенных). При этом 27,1 % студентов, проживающих в общежитии, имеют хроническую патологию, а живущие в своей квартире отметили хронические заболевания — в 24,9 из 100 опрошенных. Анализ взаимосвязи состояния здоровья с условиями проживания выявил наличие корреляционной связи средней силы ( $r = 0,44$ ). Относительный риск плохого здоровья при неудовлетворительных условиях проживания равен 1,7.

Вместе с тем корреляционный анализ продемонстрировал наличие сильной корреляционной связи между семейным положением студента и оценкой его собственного здоровья ( $r = 0,89$ ). Относительный риск плохого здоровья при создании студенческой семьи составляет 1,7, а появление ребенка увеличивает риск до 7,6.

Другим важным аспектом, влияющим на состояние здоровья студентов, является их социально-экономическое положение. Изучение удовлетворенности студентов своим материальным положением показало, что каждый пятый (20,9 %) имеет на одного члена семьи менее 5000 рублей (на период исследования прожиточный минимум составил 4665—9340 рублей в зависимости от региона). Подушевой ежемесячный доход до 10 000 рублей имели 45,2 % студентов, более 10 000 рублей — 33,9 %.

Дефицит материальных средств нередко обязывает молодых людей совмещать учебу с работой. Так, в исследуемой нами совокупности студенческой молодежи постоянно совмещают учебу с работой 21,1 %, 20,2 % подрабатывают эпизодически. Наличие у себя хронических заболеваний отметили 27,7 % работающих студентов, а из числа неработающих — 26,8. Коэффициент корреляции демонстрирует сильную взаимосвязь между совмещением учебы с работой и наличием хронических заболеваний ( $r = 0,85$ ).

Ограниченность средств у студентов приводит к ухудшению качества питания, что, в свою

очередь, является причиной многих заболеваний пищеварительной, сердечно-сосудистой и нейроэндокринных систем. На протяжении последнего десятилетия наблюдается стойкая тенденция к росту отдельных алиментарно-зависимых заболеваний: гипертоническая болезнь выросла в 2,6 раза, ожирение — на 26,3 %, анемии — на 59,5 %, болезней эндокринной системы — на 6,4 %, гастритов и дуоденитов — на 16,7 %.

Большинство студентов питаются не регулярно, принимают пищу беспорядочно. Бывают длительные перерывы в еде с последующей массивной пищевой нагрузкой в вечернее время. При изучении режима питания учащихся обнаружилось, что среди обследуемых 16,5 % юношей и 14,2 % девушек принимают пищу три раза в день, четыре раза в день — 6,4 % и 4,2 % соответственно, два раза — 21,4 % и 30,2 % соответственно и один раз — 4,2 % и 5,1 % соответственно. Из числа опрошенных завтракают по утрам 70,4 % юношей и 81,1 % девушек. Условия принятия пищи студентами в обеденный перерыв: в буфете обедают 32,3 ± 3,9 % юношей и 53,7 ± 2,8 % девушек; в столовой — 33,8 ± 4,0 % юношей и 19,7 ± 2,2 % девушек; приносят обед с собой 2,1 ± 1,2 % юношей, 7,8 ± 1,5 % девушек, другое — юноши 31,7 ± 3,9 %, девушки 18,7 ± 2,2 %.

Причинами неправильного режима и баланса питания студентов является напряженный учебный график, ограниченность денежных средств, а также недостаточное внимание к своему здоровью. Оказалось, что первое место по объему ежесуточного потребления принадлежит хлебным изделиям, крупам и картофелю. Оценка питания студентов Самарского государственного медицинского университета показала низкое потребление овощей, фруктов, хлебных и молочных продуктов. Уровень добавленного сахара был порядка 100 г за счет кондитерских изделий. Доля общего жира составила 41 % калорийности рациона. Значимые нарушения в соотношении основных питательных веществ выявлены и у студентов Омска и Нижнего Новгорода.

В группе студентов с несбалансированным питанием считают себя здоровыми лишь 14,2 на 100 опрошенных, в то время как респонденты с полноценным и сбалансированным питанием — 32,2 из 100 респондентов. Хронические заболевания студенты из первой группы отметили в 40,7 случаях на 100 респондентов против 25,3 на 100 опрошенных из второй. Корреляционный анализ показал наличие сильной корреляционной связи между этими явлениями ( $r = 0,85$ ). По нашим данным, относительный риск плохого здоровья студентов при неполноценном несбалансированном питании равен 4,9.

Между тем в вузах идет постоянно работа в данном направлении. Например, в Рязанском университете кроме стандартного меню есть возможность взять комплексный обед или блюда по диетиче-

скому меню. В Тверском — разработаны системы комплексных обедов по разным дням. В Смоленском — разнообразное семидневное диетическое меню. В Самарском ГМУ можно получить талоны на льготное питание.

В связи с ухудшением социально-экономических условий только 12,9 % опрошенных имеют возможность выезжать летом для отдыха за пределы региона; 62,1 % студентов ведут малоподвижный образ жизни, из которых 65,9 % девушек. Большую часть свободного времени студенты предпочитают встречаться с друзьями — 22,2 % юношей и 20,3 % девушек или спать — 15,4 % и 19,1 % соответственно.

Важно отметить, что для студенческой молодежи характерно несоблюдение режима труда и отдыха, постоянное недосыпание, переутомление, особенно в период сессии. Достаточная продолжительность сна была только у четверти респондентов (27,2 на 100 опрошенных). И лишь 35,0 % от общего числа опрошенных по возможности отдыхает на свежем воздухе и 24,2 % — занимается спортом. Из числа опрошенных респондентов не занимались утренней гигиенической гимнастикой 52,1 % юношей и 50,2 % девушек. Периодически занимались — 14,2 % и 10,6 % соответственно. Посещают спортивные секции или ходят на занятия физкультурой 9,1 % юношей и 55,2 % девушек соответственно. Из этой группы студентов здоровыми себя считают 30,9 на 100 опрошенных, а среди студентов с недостаточной продолжительностью сна — 15,8 на 100 опрошенных. Хронические заболевания отметили 21,2 на 100 респондентов из первой группы и 32,8 % из второй. Коэффициент корреляции свидетельствует о наличии прямой сильной корреляционной связи между полноценным ночным отдыхом и самооценкой своего здоровья ( $r = 0,86$ ). Относительный риск плохого здоровья при несоблюдении режима труда и отдыха равен 1,8.

Важно отметить, что в большинстве вузов на сегодняшний день созданы необходимые условия для занятий спортом. Так, собственный стадион имеется у 11 вузов, бассейн — у 8, манеж — у 3, плоскостные сооружения — у 28, другие спортивные объекты — у 34 вузов.

Весомое влияние на здоровье молодых людей оказывает учебная деятельность (ее характер, интенсивность и организация). Неправильно составленное расписание учебных занятий содействует развитию ранней усталости, утомления и переутомления. Студенты-медики в этом отношении занимают особое положение, так как учебная нагрузка в медицинском вузе в среднем в два раза выше, чем у студентов технического вуза. Кроме того, для студентов медицинских вузов характерны еще и специфические факторы — значительные временные затраты на переезд, что приводит к увеличению продолжительности учебного дня, физической и умственной

нагрузки; психоэмоциональное напряжение. В процессе обучения на нервно-эмоциональную сферу студентов негативно влияют состояние и переживание больных, их родственников; процесс получения информации в ходе профессиональной подготовки сопряжен с негативными ассоциациями (например, боль, травмы, смерть и т. д.). В результате растет тревожность и утомляемость, что закономерно ведет к снижению успеваемости.

В помощь студентам в вузах создаются и постоянно обновляются лекционные курсы и разрабатываются тренинги, различные мастер-классы, направленные на повышение психоэмоциональной устойчивости обучающихся. В частности, на кафедре общественного здоровья и здравоохранения Нижегородского медицинского университета был разработан проект предмета «Основы здорового образа жизни» для студентов старших курсов. Программа включала психологические и медицинские аспекты здорового образа жизни, практические занятия по методикам релаксации (гимнастика, самомассаж, ароматерапия, музыкотерапия), дискуссии, игры. Занятия проводили добровольцы. В начале и в конце курса среди них и студентов из контрольной группы проводилось анкетирование. По результатам исследования был сделан вывод об эффективности курса — его слушатели «смогли сохранить здоровье и высокий уровень психологического благополучия, повысить удовлетворенность основных жизненных потребностей, а также избежать депрессии и беспокойства, в том числе из-за финансовых проблем».

Длительно существующее переутомление и сопутствующая тревожность нередко способствуют распространению саморазрушительных видов поведения, таких как курение, потребление алкоголя, наркотических и психоактивных веществ.

Распространенность табакокурения среди респондентов составила 41,9 % (девушки — 22,8 %, юноши — 64,2 %). Юноши более часто курят, что является статистически достоверным ( $p < 0,05$ ). Стаж курения у некоторых достиг уже более пяти лет. Курят 1–5 лет — 26,75 % юношей и 3,8 % девушек, нерегулярно курят 10,2 % и 7,6 % соответственно. Основная доля респондентов начала курить в возрасте 14–15 лет — 41,9 %, 26,1 % — в 16–17 лет, 18,6 % — старше 18 лет. Отмечено, что юноши начинают курить преимущественно в 14–15 лет, а девушки — в 16–17 лет. Из числа курящих юношей выкуривают менее полпачки 40,4 %, девушек — 80,5 %, одну пачку — 34,0 % и 1,6 % соответственно.

Очень важным в решении студентов всех вузов начать курить является наличие пагубной привычки у близких родственников. По нашим данным, в 64 % случаев курящие родители являются примером для появления этой привычки в семье, без критики принимая ее у своих детей.

Вместе с тем несмотря на сравнительно малый срок курения студентов, нередко уже в возрасте 17–20 лет отмечаются первые последствия табачной интоксикации. Именно в этом возрасте респонденты предъявляли жалобы на слабость (61 %), плохой сон (58 %), головную боль (43 %), частые ангины (39 %), ОРЗ (33 %), кашель с мокротой (31 %), одышку (15 %) и, что настораживает, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (около 8 %).

Среди курящих была зарегистрирована более высокая распространенность употребления алкогольных напитков по сравнению с некурящими. Так, по данным опроса, эпизодически употребляют спиртные напитки 42,7 % юношей, 41,2 % девушек. Один раз в месяц — 8,8 % и 5,7 % соответственно, не употребляют 20,7 ± 3,8 % и 38,6 ± 2,7 % соответственно. Впервые попробовали спиртные напитки в возрасте после 15 лет 74,4 % юношей и 69,2 % девушек, до 10 лет — 3,2 % и 2,9 % соответственно. Юноши наиболее часто употребляют алкоголь, что статистически достоверно ( $p < 0,001$ ). Так, некурящих девушек и употребляющих алкоголь оказалось 6,3, а курящих и употребляющих алкоголь выявлено 26,7 на общее число опрошенных ( $p < 0,05$ ). Юношей, которые не курят и употребляют алкоголь, выявлено 17,2 на общее количество опрошенных, а курящих и употребляющих алкогольные напитки — 49,6 %.

В группе студентов, употребляющих алкоголь, несколько чаще (в 22,2 %) отмечается совмещение учебы с работой. Отмечена достоверная корреляционная связь изучаемых признаков в популяции:  $r = 0,235$ ;  $p < 0,05$ . Употребление алкоголя также коррелирует с ИМТ ( $r = 0,55$ ;  $p < 0,02$ ) и нарушением сна ( $r = 0,42$ ;  $p < 0,001$ ).

Необходимо отметить, что употребление алкоголя отражается на самооценке собственного здоровья. Среди не употребляющих спиртные напитки считают себя здоровыми 32,3 на 100 опрошенных, среди употребляющих реже двух раз в месяц — 20,2 на 100 респондентов. Злоупотребляющие алкоголем (более трех раз в неделю) мнение о хорошем собственном здоровье высказали в 31,2 случаях на 100 опрошенных. С увеличением частоты употребления алкоголя растет количество студентов с хроническими заболеваниями. Корреляционный анализ взаимосвязи самооценки собственного здоровья со злоупотреблением алкоголем показал наличие корреляционной связи средней силы между ними ( $r = 0,43$ ). Относительный риск плохого здоровья при злоупотреблении алкоголем составляет 1,1.

Таким образом, негативные тенденции ухудшения здоровья молодежи связаны с целым комплексом факторов, неблагоприятно влияющих на организм. Среди них: неудовлетворительное социально-экономическое положение, неблагоприятная санитарно-эпидемиологическая и экологи-

ческая обстановка, ухудшение качества питания, курение, гиподинамия, преобразование системы образования с внедрением инновационных форм обучения без учета состояния здоровья обучающихся. Но не менее важны собственные установки и стереотипы в индивидуальном отношении к своему здоровью как к непреходящей ценности.

Так, 54,2 % молодых людей считают здоровье главной ценностью в жизни, а 35,7 % рассматривают здоровье как необходимое условие полноценной жизнедеятельности. Между тем 5 % предпочитают жить не задумываясь о здоровье вообще, а 3 % опрошенных высказывают суждение, что существуют ценности, ради которых можно поступиться здоровьем.

Сравнение самооценок здоровья студентов 1–2-х курсов и 3–4-х курсов выявило, что у студентов младших курсов самооценка здоровья несколько выше, хотя разница не существенна. Студенты старших, 5–6-х, курсов преимущественно оценивают свое состояние как «удовлетворительное». Так, на хорошее здоровье указали 68,9 % опрошенных младших курсов и 62,4 % — старших, на удовлетворительное — 23 % и 21,4 % соответственно, на плохое — 2,5 % и 5,7 % соответственно. В группе студентов гуманитарного профиля обучения хорошее (по самооценке) состояние здоровья у 65,1 % опрошенных, в группе технического профиля — у 68,9 %, естественнонаучного профиля — у 60 %. Таким образом, в целом у студентов самооценка здоровья достаточно высокая.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В сложившейся ситуации роль образовательных организаций в деле формирования здорового образа жизни в молодежной среде трудно переоценить. В настоящее время многие вузы имеют большой опыт в данном направлении деятельности. Практически во всех вузах медицинского профиля существует «Программа по оздоровлению участников образовательного процесса и пропаганде ЗОЖ». Более подробно программы оформлены в Санкт-Петербургском педиатрическом университете, Красноярском, Воронежском, Дальневосточном, Казанском, Тюменском, Смоленском, Омском, Ростовском медицинских университетах и Кемеровской государственной медицинской академии.

Вместе с тем главный недостаток профилактических программ (и он является общим для всех) — это использование однотипных «малозатратных» методов профилактики: информационной деятельности, различных акций, средств физической культуры и спорта. А основная проблема в сфере реализации профилактических программ — недостаточное внимание к эмпирической и теоретической основе

разработки профилактических программ и последующей оценке их эффективности. Для достижения успеха необходимы совместные усилия и комплексный подход. И сегодня нам просто необходимо унифицировать подходы к вопросам здоровьесбережения, изложить их в едином документе и приступить к их поэтапной реализации.

За несколько последних лет значимо изменилась инфраструктура самих вузов для реализации мероприятий здорового образа жизни, медицинского обслуживания студентов и сотрудников. Специализированные медицинские подразделения имеются в 36 вузах медицинского профиля, в которых оказывается широкий спектр услуг: консультации специалистов, в т. ч. сотрудников, широкий спектр лабораторно-инструментальной диагностики. Проводится экспертиза временной нетрудоспособности с возможной выдачей листа временной нетрудоспособности, профилактические медицинские осмотры. На базе некоторых вузов работают специализированные научные и медицинские центры. Например, медицинские структурные подразделения Красноярского ГМУ включают в себя: неврологический центр эпилептологии, нейрогенетики и исследований мозга; в Рязанском ГМУ работает научно-клинический центр гематологии, онкологии и иммунологии; в структуре Тверского ГМУ функционирует многопрофильный хирургический центр, включающий различные направления в развитии; в структуре Амурской ГМА работает клиника кардиохирургии.

В Омском медицинском университете функционирует целый медицинский комплекс, основными структурными подразделениями которого являются: академическая клиника, научно-образовательный центр лабораторной медицины, академический центр лабораторной диагностики, центральная научно-исследовательская лаборатория и стоматологическая клиника. Значимую помощь в работе центра оказывают клинические и теоретические кафедры вуза.

С целью реализации государственной молодежной политики создаются центры консультирования по вопросам охраны здоровья, центры репродуктивного здоровья (планирования семьи), оказывающие бесплатную медицинскую помощь молодым гражданам и молодым семьям; организуются центры профилактики. В Самаре разработана организационная модель охраны здоровья студенческой молодежи на базе вуза, в которой процесс оказания медицинской помощи структурирован поэтапно, что позволило дифференцированно проводить оздоровительные мероприятия и повысить их значимость на индивидуально-групповом уровне. Лечебно-профилактическую работу в вузе контролирует организационно-аналитический отдел, главная цель которого — постоянно информировать руководство вуза о состоянии здоровья студентов.

За последние 10–15 лет в ряде высших учебных заведений России разработаны «паспорта профессиональной психофизической готовности будущих специалистов», «паспорта здоровья» и другие нормативные показатели, позволяющие повышать резервы здоровья учащейся молодежи. Лучший опыт — в Красноярском, Рязанском, Волгоградском, Иркутском, Кировском университетах и Ивановской медицинской академии.

Из позитивных моментов хотелось бы отметить высокий охват студентов и сотрудников иммунизацией в рамках национального календаря прививок и флюорографическое обследование. Стопроцентный охват студентов и сотрудников иммунизацией в 2015 г. был в 20 вузах и еще в 15 вузах он составил 90–95 %.

Также приятно, что, несмотря на невысокую материальную обеспеченность студентов, многие студенты имеют возможность отдыхать летом в санаториях и оздоровительных лагерях. Свой санаторий имеется у 5 вузов, профилакторий — у 5 вузов, спортивно-оздоровительный лагерь — у 18 вузов.

С целью содействия распространению опыта по формированию здорового образа жизни среди студенческой молодежи ежегодно проводится более 500 мероприятий. Сегодня уже стали обыденными конференции, конкурсы, творческие встречи по вопросам формирования здорового образа жизни и навыкам здоровьесбережения в образовательном процессе. Только в международных и республиканских научно-практических конференциях по проблемам ЗОЖ документально подтверждено участие более 300 сотрудников вузов.

Хорошим подспорьем информационному сопровождению процесса формирования здорового образа жизни являются хорошо оформленные странички сайтов вузов. В этом отношении необходимо отметить Красноярский, Омский, Воронежский, Смоленский, Первый Московский, Первый Санкт-Петербургский, Оренбургский, Рязанский и Тюменский медицинские университеты; Кемеровскую и Читинскую медицинские академии.

Обмену опытом в области здоровьесбережения способствует конкурс «Вуз здорового образа жизни». Проведение конкурса стало доброй и хорошей традицией, которая нашла самый широкий отклик в обществе. Ежегодно увеличивается число вузов-участников. Цель конкурса — содействие улучшению здоровья студентов, стимулирование создания и реализации в вузах инновационных программ и проектов, направленных на пропаганду здорового образа жизни, повышение качества физического воспитания, отказ от вредных привычек студентов и профессорско-преподавательского состава.

Активная деятельность в рамках проектной реализации программ по сохранению и укреплению здоровья молодежи сумела сплотить ряд вузов

между собой. Сегодня уже известен пример межвузовского взаимодействия в рамках медицинских кластеров. Помимо обмена опытом работы, в рамках кластера осуществляется учебно-методическое сотрудничество, проводятся онлайн-конференции и мастер-классы по вопросам здоровьесбережения.

Сетевое взаимодействие вузов как инновационный тип формирования единой здоровьесберегающей образовательной среды ориентировано на популяризацию и повышение престижа здорового образа жизни через внедрение компьютерных технологий. Сетевой вариант дает возможность значительно повысить эффективность совместной работы участников сети. Осуществляются постоянный информационный обмен, передача знаний и опыта, появляются новые возможности для открытого доступа к новым ресурсам — идеям, информации, знаниям, программам, методикам и технологиям обучения. В сети создаются условия для более масштабной мобильности студентов и лучших преподавателей, возникают условия для повышения известности ученого, возрастает мотивация к самосовершенствованию преподавателей, ответственность за качество их работы.

Ярким примером взаимодействия вузов в области здоровьесбережения можно считать совместную реализацию социально значимого проекта в области охраны здоровья и формирования здорового образа жизни учащейся молодежи «Здоровье каждого — богатство страны», который стал победителем IV Открытого конкурса общероссийской общественной организации «Лига здоровья нации» и получил государственную финансовую поддержку в виде гранта. Планируется, что проект будет реализован в Воронежской, Волгоградской, Рязанской, Ростовской, Саратовской областях, Красноярском крае, Республике Татарстан и Москве. В рамках реализации проекта запланированы тематические дни здоровья, дни информации по наиболее острым вопросам формирования здорового и безопасного образа жизни молодежи, конференции, акции, тренинги, презентации, беседы, конкурсно-познавательные программы и многое другое.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя, хочется сказать, что сделано немало, но с учетом обозначенных проблем каждый из нас понимает, что основная работа впереди. Для реше-

ния этих сложных задач необходимы разработка и внедрение новых форм, методов и моделей управления всеми звеньями системы здоровьесбережения учащейся молодежи, включая создание моделей управления на основе комплексного системного подхода. Предстоит разработать и законодательно утвердить единые медико-социальные стандарты обслуживания студентов вузов, включающие в себя современные санитарные нормы и правила, нормативы по организации питания, физкультурно-оздоровительных мероприятий, профилактики и лечению заболеваний. Целесообразно разработать и принять как составную часть национального проекта «Здоровье» федеральную программу «Здоровье студенчества России».

**Финансирование.** Работа не имеет финансовой поддержки.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Глыбочко П.В., Есауленко И.Э., Попов В.И., Петрова Т.Н. Здоровьесбережение студенческой молодежи: опыт, инновационные подходы и перспективы развития в системе высшего медицинского образования: монография. Воронеж. 2017. 324 с.  
[Glibochko P.V., Esaulenko I.E., Popov V.I., Petrov T.N. Healthy saving of student youth: experience, innovative approaches and development prospects in the system of higher medical education: monograph. Voronezh. 2017. 324 p. (In Russian)]
2. Есауленко И.Э., Зуйкова А.А., Попов В.И., Петрова Т.Н. Концептуальные основы охраны здоровья и повышения качества жизни учащейся молодежи региона: монография. Воронеж. 2013. 810 с.  
[Esaulenko I.E., Zuykova A.A., Popov V.I., Petrova T.N. Conceptual bases of health protection and improvement of the quality of life of students in the region: monograph. Voronezh. 2013. 810 p. (In Russian)]
3. Есауленко И.Э., Попов В.И., Петрова Т.Н. Опыт организации здоровьесберегающей образовательной среды в вузе. Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2014; 58: 23–29.  
[Esaulenko I.E., Popov V.I., Petrova T.N. Experience in organizing a health-saving educational environment in a university. Scientific and Medical Herald of the Central Chernozem Region. 2014; 58: 23–29 (In Russian).]
4. Ушаков И.Б. Качество жизни и здоровье человека. М.; Воронеж: Истоки, 2005.  
[Ushakov I.B. Quality of life and human health. M.; Voronezh: Origins, 2005 (In Russian).]

УДК 612.8

**А.Ф. Будник**

кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной и патологической анатомии человека медицинского факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова»

**A.F. Budnik**

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Normal and Pathological Human Anatomy of the Medical Faculty at Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov»

## ДИНАМИКА ЭКСПРЕССИИ КАЛЬБИДИНА И КАЛЬРЕТИНИНА В НЕЙРОНАХ КИШКИ В ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ

### DYNAMICS OF EXPRESSION OF CALBINDIN AND CALRETININ IN THE NEURONS OF THE INTESTINE IN POSTNATAL ONTOGENESIS

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Будник Антонина Францевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной и патологической анатомии человека медицинского факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова»  
Адрес: 360 000, Кабардино-Балкарская Республика, Нальчик, ул. И. Арманд, д. 1  
Тел.: +7 (906) 485-86-22; e-mail: budnik74@mail.ru  
Статья поступила: 19.11.2017  
Статья принята: 01.12.2017

#### CONTACT INFORMATION

**Budnik Antonina**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Normal and Pathological Human Anatomy of the Medical Faculty at Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov»  
Address: p. 1, I. Armand str., Nalchik, Kabardino-Balkar Republic, Russia, 360 000  
Tel.: +7 (906) 485-86-22; e-mail: budnik74@mail.ru  
Article received: 19.11.2017  
Article approved: 01.12.2017

#### Аннотация

Работа выполнена на крысах-самках линии Вистар в возрасте 1, 10, 20, 30, 60 суток, 1 и 2 лет после рождения (5 животных в каждой возрастной группе). Выявление нейронов, содержащих кальбиндин и кальретинин, проводили при помощи меченых антител. Вторичные антитела были конъюгированы с флюорохромами FITC и CY3. Анализ препаратов проводили на флуоресцентном микроскопе с соответствующим набором светофильтров и охлаждаемой цифровой CCD-камерой Tucsen TCC 6.1ICE. Для анализа размеров и процентного соотношения иммунопозитивных нейронов на цифровых изображениях гистологических препаратов использовали программу Image J. В раннем постнатальном онтогенезе происходит увеличение доли кальбиндин- и кальретинин-содержащих нейронов в интрамуральных узлах кишки, что противоположно возрастным изменениям содержания кальций-связывающих белков в спинномозговых и симпатических узлах.

**Ключевые слова:** автономная нервная система, интрамуральные узлы, кальций-связывающие белки, онтогенез.

#### Abstract

The work was done on female Wistar rats aged 1, 10, 20, 30, 60 days, 1 and 2 years after birth (5 animals in each age group). Identification of neurons containing calbindin and calretinin, was performed using labeled antibodies. Secondary antibodies were conjugated with FITC and CY3 fluorochrome. Analysis of drugs was carried out on a fluorescent microscope with the appropriate filter set and a cooled digital CCD camera Tucsen TCC 6.1ICE. To study the size and percentage of neurons in digital images of histological preparations the program Image J was used. In the early postnatal ontogenesis there is an increase in the share of calbindin- and calretinin — containing neurons in the intramural nodes of the intestine, which is the opposite of age-related changes in the content of calcium-binding proteins in the cerebrospinal and the sympathetic nodes.

**Keywords:** autonomic nervous system, intramural nodes, calcium-binding proteins, ontogenesis.

Ионы кальция регулируют многочисленные биохимические процессы, происходящие в клетке. В современной литературе описаны разнообразные кальций-связывающие белки [1–3]. В структуре клеток вегетативной нервной системы самые распространенные это кальбиндин (КБ), кальретинин (КР) и парвальбумин, они относятся к EF-семейству кальций-связывающих белков [4]. В зависимости от концентрации ионов кальция эти белки по-разному взаимодействуют со своими белками-мишенями и регулируют активность последних [2]. В метасимпатической нервной системе относительно много кальбиндин-содержащих нейронов отмечено в симпатических сплетениях [5, 6] и интрамуральных узлах кишки [7].

В процессе развития после рождения в нейронах автономной нервной системы происходит ряд изменений нейрохимического состава [8, 9]. В том числе в клетках меняется процентная доля содержания различных типов кальций-связывающих белков. У крыс и кошек от момента рождения до десяти суток количество КБ-содержащих симпатических нейронов увеличивается, затем постепенно снижается до конца первого месяца жизни [3, 6]. В современной литературе мало данных о возрастных колебаниях содержания в клетках интрамуральных сплетений кишки КБ и КР. Целью этого исследования явилось выявление количественного содержания, морфометрических характеристик и определение топика КБ- и КР-иммунопозитивных нейронов в узлах межмышечного и подслизистого сплетений двенадцатиперстной кишки крыс в динамике от момента рождения до старости.

Исследование проведено на крысах-самках линии Вистар в возрасте 1, 10, 20, 30, 60 суток, 1 и 2 лет после рождения (5 животных в каждой возрастной группе). При проведении экспериментов были соблюдены основные правила биоэтики [10]. КБ- и КР-содержащие нейроны выявляли с использованием меченых антител по методике, ранее описанной П.М. Маслюковым и соавт. [5, 6]. Вторичные антитела были конъюгированы с флуорохромами FITC и Cy3. Препараты анализированы на флуоресцентном микроскопе Olympus BX43 (Токио, Япония) с необходимым набором светофильтров и охлаждаемой цифровой CCD-камерой Tucsen TCC 6.1PCE (программное обеспечение ISCapture 3.6, Китай). Измерение и определение процентного содержания иммунопозитивных нейронов на цифровых микрофотографиях гистологических срезов осуществляли с помощью программы Image J (НИН, США; <http://rsb.info.nih.gov/ij/>). Статистический анализ основан на определении среднего арифметического значения и стандартной ошибки. Результаты различий считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ , ориентировались по величине t-критерия Стьюдента.

**Таблица 1**  
**Площадь сечения клеток (в  $\mu\text{м}^2$ )**

Возраст	Межмышечное нервное сплетение		Подслизистое нервное сплетение	
	КР(+)	КР(-)	КБ(+)	КБ(-)
Новорожденные	168 ± 8	128 ± 4	—	—
10 дней	131 ± 6**	112 ± 4	121 ± 6**	104 ± 5
20 дней	169 ± 9*	120 ± 6	170 ± 6*	125 ± 7
1 месяц	195 ± 11*	152 ± 7	206 ± 10*	157 ± 6
2 месяца	265 ± 18*	158 ± 14	282 ± 19*	159 ± 12
6 месяцев	257 ± 13**	161 ± 12	270 ± 17**	173 ± 12
1 год	271 ± 19*	171 ± 16	266 ± 15*	176 ± 16
2 года	268 ± 15*	169 ± 15	261 ± 13*	169 ± 15

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , в сравнении с иммунонегативными нейронами.

Исследование показало: у крыс всех исследованных возрастных групп в межмышечном сплетении двенадцатиперстной кишки выявлялись КБ- и КР-иммунопозитивные нейроны, появление этих нейронов в подслизистых узлах начинается с возраста десяти суток. Сразу после рождения процентная доля КБ- и КР-реактивных клеток не превышала 24 % и 20,3 % соответственно. В первые десять дней жизни крысят доля КР-иммунореактивных нейронов росла существенно — до 43 % и далее достоверно не колебалась до самой смерти. Количество КБ-содержащих нейронов заметно увеличивалось в первые 20 суток жизни, к концу обозначенного периода доходя до пика своего значения в 64,3 %, затем их процентная доля несущественно снижалась к концу 30-го дня (до 56,3 %) и далее достоверно не изменялась на протяжении всей жизни крыс.

Площадь сечения КБ- и КР-позитивных нейронов в подслизистом и межмышечном нервных сплетениях двенадцатиперстной кишки крыс также подвержена возрастным колебаниям, и значения этого параметра приведены в табл. 1.

Обращает внимание, что площадь сечения иммунопозитивных нейронов в нервных сплетениях двенадцатиперстной кишки крысы всех исследованных возрастных периодов превышает аналогичный показатель по иммунонегативным нейронам. Площадь сечения КР-позитивных нейронов снижается к возрасту 10 дней и возвращается почти к исходному показателю к 20-му дню жизни. В целом отмечается тенденция к увеличению этого параметра в течение жизни. Площадь сечения иммунопозитивных нейронов в стенке кишки старых крыс практически такая же, как и в возрасте 6 месяцев.

Поддержание определенной концентрации ионов кальция имеет важное значение как один из факторов, регулирующих пластичность синапсов и их фор-

мирование. Концентрация  $Ca^{2+}$  может изменяться в пространстве и во времени, и существенная роль в ее регуляции отводится КБ и КР [1, 2, 10]. В формирующихся нейронах ионы кальция участвуют в регуляции роста клеток и развитии их структурной пластичности. В частности, в формировании конуса роста и развитии дендритов, что по времени совпадает с ростом процентной доли нейронов, содержащих кальций-связывающие белки [11]. У взрослых животных кальций-связывающие белки играют роль кальциевых сенсоров и участвуют в поддержании уровня кальция в нейронах интрамуральных сплетений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доля кальбиндин- и кальретицин-иммунопозитивных нейронов в интрамуральных вегетативных сплетениях двенадцатиперстной кишки крыс в раннем постнатальном онтогенезе возрастает, тогда как с увеличением возраста животных количество кальций-связывающих белков в сенсорных спинномозговых и симпатических узлах наоборот — снижается. Полное формирование нейронов вегетативной нервной системы, содержащих различные виды кальций-связывающих белков, завершается к концу первого месяца жизни. У пожилых и старых крыс количество кальбиндин- и кальретицин-позитивных нейронов в межмышечном и подслизистом сплетениях кишки не изменяется.

**Финансирование.** Работа не имеет финансовой поддержки.

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

## ЛИТЕРАТУРА

- Kreutz M.R., Naranjo J.R., Koch K.W., Schwaller B. The neuronal functions of EF-hand  $Ca^{2+}$ -binding proteins. *Front. Mol. Neurosci.* 2012; 11(5): 92.
- Schwaller B. Calretinin: from a “simple”  $Ca^{2+}$  buffer to a multifunctional protein implicated in many biological processes. *Front. Neuroanat.* 2014; 5(8): 3.
- Викулов А.Д., Маргазин В.А., Бойков В.Л., Каунина Д.В. Кальций — важнейший регулирующий фактор жизнедеятельности организма спортсменов-пловцов. *Спортивная медицина: наука и практика.* 2016; 2: 10–15.  
[Vikulov A.D., Marghazin V.A., Boykov V.L., Kaunina D.V. Calcium is the most important regulating factor in the vital activity of the body of swimmer athletes. *Sports medicine: science and practice.* 2016; 2: 10–15 (In Russian).]
- Andressen C., Blumcke I., Celio M.R. Calcium-binding proteins: selective markers of nerve cells. *Cell Tissue Res.* 1993; 271: 181–208.
- Маслюков П.М., Коробкин А.А., Коновалов В.В., Порсева В.В. и др. Возрастное развитие кальбиндин-иммунопозитивных нейронов симпатических узлов крысы. *Морфология.* 2012; 141(1): 77–80.  
[Maslyukov P.M., Korobkin A.A., Konovalov V.V., Porseva V.V. et al. Age development of calbindin-immunopositive neurons of sympathetic nodes of the rat. *Morphology.* 2012; 141(1): 77–80 (In Russian).]
- Maslyukov P.M., Korobkin A.A., Nozdrachev A.D., Timmermans J.P. Calbindin-D28k immunoreactivity in sympathetic ganglionic neurons during development. *Auton. Neurosci.* 2012; 167(1–2): 27–33.
- Sayegh A.I., Ritter R.C. Morphology and distribution of nitric oxide synthase-, neurokinin-1 receptor-, calretinin-, calbindin-, and neurofilament-M-immunoreactive neurons in the myenteric and submucosal plexuses of the rat small intestine. *Anat. Rec. A Discov. Mol. Cell. Evol. Biol.* 2003; 271(1): 209–216.
- Maslyukov P.M., Nozdrachev A.D., Timmermans J.-P. Age-related characteristics of the neurotransmitter composition of neurons in the stellate ganglion. *Neurosci. Behav. Physiol.* 2007; 37(4): 349–353.
- Чучков В.М., Николенко В.Н., Полякова О.Л., Кашин М.И. Гистоархитектоника и морфологические особенности адренергических нервных терминалей в тканях постоянного зуба у детей. *Здоровье, демография, экология финно-угорских народов.* 2015; 3: 68–69.  
[Chuchkov V.M., Nikolenko V.N., Polyakova O.L., Kashin M.I. Histoarchitectonics and morphological features of adrenergic nerve terminals in the tissues of a permanent tooth in children. *Health, demography, ecology of Finno-Ugric peoples.* 2015; 3: 68–69 (In Russian).]
- Каркищенко В.Н., Каркищенко Н.Н. Методы доклинических исследований в спортивной фармакологии. *Спортивная медицина: наука и практика.* 2013; 1: 7–17.  
[Karkishchenko V.N., Karkishchenko N.N. Methods of preclinical research in sports pharmacology. *Sports medicine: science and practice.* 2013; 1: 7–17 (In Russian).]
- Yano S., Tokumitsu H., Soderling T.R. Calcium promotes cell survival through CaM-K kinase activation of the protein-kinase-B pathway. *Nature.* 1998; 396: 584–587.

УДК 616.716-073.756.8-089

**М.В. Маркеева**

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры оториноларингологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**В.Н. Николенко**

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии человека лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), заведующий кафедрой нормальной и топографической анатомии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

**О.Ю. Алешкина**

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии человека Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ю.А. Хурчак**

аспирант кафедры анатомии человека Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**M.V. Markeeva**

Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Otolaryngology at Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

**V.N. Nikolenko**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Human Anatomy of the Faculty of Medicine at Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), head of the Department of Normal and Topographic Anatomy at Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V. Lomonosov Moscow State University

**O.U. Aleshkina**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Human Anatomy at Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

**U.A. Hurchak**

Graduate Student of the Department of Human Anatomy at Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

## МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ ГЛАЗНИЧНОЙ И РЕШЕТЧАТОЙ ПЛАСТИНОК РЕШЕТЧАТОЙ КОСТИ У ВЗРОСЛЫХ ЛЮДЕЙ

### MORPHOMETRIC VARIATION OF ORBITAL AND CRIBRIFORM PLATES OF ETHMOID BONE IN ADULTS

**КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ**

**Маркеева Марина Викторовна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры оториноларингологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Адрес: 410 064, РФ, Саратов, ул. Антонова, д. 31  
Тел.: +7 (927) 125-33-75; e-mail: mmarina-2011@mail.ru  
Статья поступила: 14.11.2017  
Статья принята: 01.12.2017

**CONTACT INFORMATION**

**Markeeva Marina**, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Otolaryngology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Saratov State Medical University named V.I. Razumovsky» of the Ministry of Health of the Russian Federation  
Address: p. 31, Antonova Street, Saratov, Russia, 410 064  
Tel.: +7 (927) 125-33-75; e-mail: mmarina-2011@mail.ru  
Article received: 14.11.2017  
Article approved: 01.12.2017

**Аннотация**

В статье изучена половая изменчивость линейных параметров структур решетчатой кости в зависимости

**Abstract**

Sex variation of linear parameters of ethmoid bone structures depending on visceral cranium structure are stud-

от формы лицевого черепа. Методом компьютерной краниометрии получены широтные, высотные, длиннотные размеры глазничной и решетчатой пластинок решетчатой кости, их средние значения. Сочетание компьютерной краниометрии с разработанной нами компьютерной программой Cranio позволило использовать метод стереотопометрии для получения данных о пространственных отношениях данных структур в полости носа. Выявлена изменчивость параметров структур решетчатой кости от формы лицевого черепа. Половой и билатеральной изменчивости линейных характеристик изученных образований не выявлено. Средние значения параметров со слабой степенью вариабельности можно рекомендовать для разработки оптимальных хирургических доступов в оториноларингологии. В алгоритме предоперационного обследования пациентов, страдающих хроническими риносинуситами, необходимо использовать проведение компьютерной краниометрии с предварительным определением формы лицевого черепа.

**Ключевые слова:** решетчатая кость, краниометрия, ринология.

ied in this article. Latitudinal, altitudinal and longitudinal measurements of orbital and cribriform plates of ethmoid bone and their mean value were obtained by the computer craniometric method. The combination of the computer craniometric method and the computer program “Cranio” developed by us allowed using the method of three-dimensional topometry for getting data on space relations of these structures in nasal cavity. The parameter variation of ethmoid bone structures depending on visceral cranium structure was revealed. Sex and bilateral variation of linear parameters of studied structures were not found. The mean value of parameters with insignificant variation can be recommended for working out optimal surgical accesses in otorhinolaryngology. It is necessary to conduct the computer craniometry for initial definition of visceral cranium structure in the preoperative examination procedure of the patients with chronic rhinosinusitis.

**Keywords:** ethmoid bone, craniometry, rhinology.

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в оториноларингологии широко используется эндоскопическая риносинусохирургия, для применения которой необходимы точные данные о морфологии и стереотопометрии структур полости носа [1]. Для решения этих вопросов используется компьютерная томография (КТ), которая является золотым стандартом предоперационного обследования пациентов [2] и основным методом для хирургической навигации во время проведения операций на околоносовых пазухах [3]. До настоящего времени существует необходимость в разработке высокоточных, нетравматичных и экономически доступных методов лучевой диагностики для использования их при эндоскопических доступах к структурам полости носа [1].

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Воспалительные заболевания околоносовых пазух занимают одно из центральных мест в системе заболеваемости верхних дыхательных путей [4]. «Ключевой» пазухой в развитии синуситов является решетчатый лабиринт [5]. Это связано с его сложным строением, индивидуальной изменчивостью и топографо-анатомическим взаимоотношением со структурами черепа [6]. Несмотря на имеющиеся в литературе многочисленные работы по изучению анатомии структур

решетчатой кости [7–9], продолжается ее морфотопометрическое исследование с применением современных методов и компьютерных технологий [10, 11].

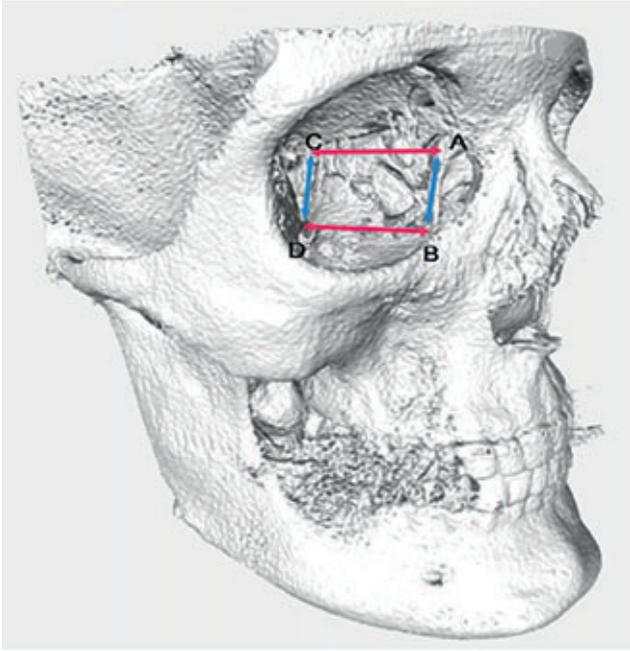
## ОБОСНОВАНИЕ

Во время проведения эндоскопических видеохирургических операций на околоносовых пазухах всегда существует опасность повреждения глазничной и решетчатой пластинок решетчатой кости с последующим развитием орбитальных и внутричерепных осложнений [12, 13].

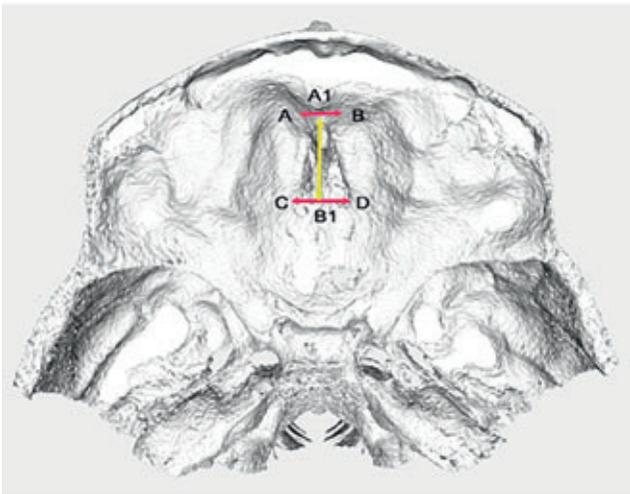
**Цель работы:** выявить морфометрическую изменчивость глазничной и решетчатой пластинок решетчатой кости при различных формах лицевого черепа и у лиц различного пола для оптимизации предоперационного обследования пациентов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом исследования послужили 200 компьютерных томограмм (КТ) голов взрослых людей в возрасте от 21 до 65 лет без патологии околоносовых пазух, из них КТ мужчин составило 65 и женщин — 135. Методом компьютерной краниометрии и программы Cranio (Патент № 2499558 РФ от 02.11.2012) изучены линейные параметры: дли-



**РИС. 1.** Морфометрия глазничной пластинки решетчатой кости в программе Cranio:  
 А–С — длина ГП по верхнему краю; В–D — длина ГП по нижнему краю; А–В — высота ГП по переднему краю; В–D — высота ГП по заднему краю



**РИС. 2.** Морфометрия решетчатой пластинки решетчатой кости в программе Cranio:  
 А–В — ширина передней 1/3 РП; С–D — ширина задней 1/3 РП; А1–В1 — длина РП

на глазничной пластинке (ГП) решетчатой кости по верхнему и нижнему краям с обеих сторон (ДГПЛв, ДГППв, ДГПЛн, ДГППн); высота ГП по переднему и заднему ее краям с обеих сторон (ВГПЛп, ВГППп, ВГПЛз, ВГППз); длина решетчатой пластинки (РП) решетчатой кости — расстояние от двух точек, расположенных по срединной линии (ДРП);

ширина РП — расстояния между боковыми краями на уровне передней и задней ее трети (ШРПп 1/3, ШРПз 1/3); высота стояния решетчатой пластинки по отношению к решетчатому лабиринту с обеих сторон (ВРПЛ; ВРПП) (рис. 1, 2).

Все черепа взрослых людей были разделены по половому признаку в зависимости от формы лицевого черепа (процентное отношение верхней высоты лица к скуловому диаметру). По величине верхнелицевого указателя (ВЛУ) выделены следующие формы лицевого черепа: эуриен (Э) — указатель < 50 %, мезен (М) — 50,0–54,9 %, лептен (Л) — указатель 55,0 % и более.

Полученный цифровой материал обработан вариационно-статистическим методом с помощью компьютерной прикладной программы STATISTICA for Windows 6. Определяли М, m, σ, Cv%, p. Распределение параметров в изученной выборке не отличалось от нормального, поэтому для оценки достоверности различий между рядами вариантов использовали параметрические критерии достоверности (критерий Стьюдента).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У мужчин высота глазничной пластинки по заднему краю слева преобладает в среднем на 0,89 мм (М = 10,96 ± 0,28 мм; А = 6,78–14,78) и справа на 1,08 мм (М = 11,59 ± 0,29 мм; А = 6,75–16,33), чем у женщин (слева М = 10,07 ± 0,17 мм; А = 6,05–13,95; справа М = 10,51 ± 0,13 мм; А = 7,74–14,17; p < 0,05), и имеет одинаковую вариабельность средней степени на обеих сторонах (слева Cv = 20,62, 19,47 %; справа Cv = 19,94, 14,54 %). У других изучаемых параметров не определены статистически достоверные половые и билатеральные различия (p > 0,05) (табл. 1).

У лептенов длина глазничной пластинки по верхнему краю (ДГПЛв) колеблется в диапазоне от 32,93 до 34,58 мм, составляя в среднем 33,91 ± 0,48 мм, что на 1,95 мм больше, чем у мезенов (М = 31,96 ± 0,26 мм; А = 23,30–39,94; p < 0,05), и не имеет достоверных различий с эуриенами (М = 34,54 ± 1,66 мм; А = 31,84–38,60; p > 0,05). Вариабельность средней степени определена у мезенов (Cv = 11,24 %), слабой степени — у лептенов и эуриенов (Cv = 2,18, 10,72 %).

У лептенов длина глазничной пластинки по нижнему краю (ДГПЛн) колеблется от 21,96 до 25,89 мм, составляя 23,88 ± 0,61 мм, что на 1,52 мм больше, чем у мезенов (М = 22,36 ± 0,30 мм; А = 10,53–33,32; p < 0,05), и 4,36 мм — больше эуриенов (М = 19,52 ± 2,17 мм; А = 15,98–24,84; p < 0,05). Вариабельность средней степени — у мезенов и эуриенов (Cv = 18,70, 24,86 %), слабой степени — у лептенов (Cv = 6,72 %).

Таблица 1

Линейные параметры глазничной и решетчатой пластинок решетчатой кости в зависимости от пола (мм)

Показатели	Пол	M ± m	Min-max	σ	Cv%	p 1	p 2	p 3
ДГПЛв	М	32,37 ± 0,43	23,53–39,94	3,46	10,52	> 0,05	—	> 0,05
	Ж	31,76 ± 0,31	23,30–38,60	3,57	11,25	—	> 0,05	
ДГППв	М	32,15 ± 0,48	23,87–39,92	3,86	11,99	> 0,05	—	> 0,05
	Ж	31,32 ± 0,29	22,02–39,05	3,39	10,82	—	> 0,05	
ДГПЛн	М	23,16 ± 0,50	14,87–30,89	3,99	17,25	> 0,05	—	> 0,05
	Ж	21,95 ± 0,36	10,53–33,32	4,19	19,08	—	> 0,05	
ДГППн	М	22,80 ± 0,47	15,17–34,03	3,77	16,52	> 0,05	—	> 0,05
	Ж	21,89 ± 0,28	15,29–42,55	3,99	18,21	—	> 0,05	
ВГПЛп	М	12,45 ± 0,22	8,79–15,88	1,80	14,42	> 0,05	—	> 0,05
	Ж	12,51 ± 0,22	8,00–19,30	2,56	20,43	—	> 0,05	
ВГППп	М	12,65 ± 0,26	8,96–18,34	2,11	16,69	> 0,05	—	> 0,05
	Ж	12,71 ± 0,19	7,71–19,57	2,23	17,52	—	> 0,05	
ВГПЛз	М	10,96 ± 0,28	6,78–14,78	2,26	20,62	> 0,05	—	< 0,05
	Ж	10,07 ± 0,17	6,05–13,95	1,96	19,47	—	> 0,05	
ВГППз	М	11,59 ± 0,29	6,75–16,33	2,35	19,94	> 0,05	—	< 0,05
	Ж	10,51 ± 0,13	7,74–14,17	1,53	14,54	—	> 0,05	
ДРП	М	20,29 ± 0,50	11,92–27,40	4,06	20,00	—	—	> 0,05
	Ж	19,99 ± 0,29	12,39–27,22	3,97	19,86	—	—	
ШРПп 1/3	М	6,28 ± 0,35	3,44–8,75	1,41	22,39	—	—	> 0,05
	Ж	6,23 ± 0,13	3,71–11,29	1,51	24,03	—	—	
ШРПз 1/3	М	12,53 ± 0,48	8,31–25,89	3,84	30,63	—	—	> 0,05
	Ж	13,04 ± 0,31	6,35–23,21	3,60	27,61	—	—	
ВРПЛ	М	5,43 ± 0,22	2,33–9,00	1,59	29,24	> 0,05	—	> 0,05
	Ж	5,58 ± 0,12	1,80–9,64	1,44	25,75	—	> 0,05	
ВРПП	М	5,15 ± 0,23	1,50–9,60	1,89	36,70	> 0,05	—	> 0,05
	Ж	5,20 ± 0,14	0–9,90	1,59	30,65	—	> 0,05	

Примечание: p 1 — сравнение между левой и правой сторонами у мужчин; p 2 — сравнение между левой и правой сторонами у женщин; p 3 — сравнение между соседними группами у разного пола.

Высота глазничной пластинки по переднему краю (ВГПЛп) при всех формах лицевого черепа варьирует от 11,56 до 12,24 мм и не имеет достоверных различий ( $p > 0,05$ ). Вариабельность признака определена от слабой степени у зуриенов ( $Cv = 9,13\%$ ) до средней при других формах лицевого черепа ( $Cv = 11,72, 18,99\%$ ).

У мезенов высота глазничной пластинки по заднему краю (ВГПЛз) колеблется от 6,05 до 14,78 мм, составляя в среднем  $10,25 \pm 0,15$  мм, что на 2,26 мм меньше, чем у зуриенов ( $M = 12,51 \pm 0,39$  мм;  $A = 11,56–13,15$ ;  $p < 0,05$ ), и 1,55 мм — лептенов ( $M = 11,80 \pm 0,26$  мм;  $A = 10,98–12,69$ ;  $p < 0,05$ ). Вариабельность средней степени определена у мезенов ( $Cv = 20,56\%$ ), слабой степени — у зуриенов и лептенов ( $Cv = 6,96\%$  и  $5,93\%$ ).

У зуриенов длина решетчатой пластинки (ДРП) в среднем составляет  $24,45 \pm 0,93$  мм, диапазон колебаний — от 22,17 до 25,97 мм, что на 4,49 и 4,09 мм больше, чем у мезенов ( $M = 19,96 \pm 0,29$  мм;  $A = 11,92–24,40$ ;  $p < 0,05$ ) и лептенов ( $M = 20,36 \pm 1,57$  мм;  $A = 11,56–13,15$ ;  $p < 0,05$ ) соответственно. Слабая вариабельность выявлена у зуриенов ( $Cv = 8,51\%$ ), средняя — при других формах лицевого черепа ( $Cv = 19,90\%$  и  $20,40\%$ ).

Широты решетчатой пластинки колеблются в диапазоне: передней 1/3 (ШРПп 1/3) — от 6,22 до 7,60 мм, задней 1/3 (ШРПз 1/3) — от 12,12 до 14,08 мм, но не имеют достоверных различий при всех формах лицевого черепа ( $p > 0,05$ ). Значительной вариабельности подвержена задняя 1/3 пластинки

Таблица 2

Линейные параметры глазничной и решетчатой пластинок решетчатой кости при различных формах лицевого черепа (мм)

Показатели	Форма черепа	M ± m	Min-max	σ	Cv%	Различия между формами черепа	p
ДГПЛв	Э	34,54 ± 1,66	31,84–38,60	3,70	10,72	Э–М	> 0,05
	М	31,96 ± 0,26	23,30–39,94	3,60	11,24	М–Л	< 0,05
	Л	33,91 ± 0,48	32,93–34,58	0,74	2,18	Э–Л	> 0,05
ДГПЛн	Э	19,52 ± 2,17	15,98–24,84	4,85	24,86	Э–М	> 0,05
	М	22,36 ± 0,30	10,53–33,32	4,18	18,70	М–Л	< 0,05
	Л	23,88 ± 0,61	21,96–25,89	1,61	6,72	Э–Л	< 0,05
ВГПЛп	Э	12,24 ± 0,50	11,02–13,06	1,12	9,13	Э–М	> 0,05
	М	12,53 ± 0,17	8,00–19,30	2,38	18,99	М–Л	> 0,05
	Л	11,56 ± 0,51	10,23–12,99	1,36	11,72	Э–Л	> 0,05
ВГПЛз	Э	12,51 ± 0,39	11,56–13,15	0,87	6,96	Э–М	< 0,05
	М	10,25 ± 0,15	6,05–14,78	2,11	20,56	М–Л	< 0,05
	Л	11,80 ± 0,26	10,98–12,69	0,70	5,93	Э–Л	> 0,05
ДРП	Э	24,45 ± 0,93	22,17–25,97	2,08	8,51	Э–М	< 0,05
	М	19,96 ± 0,29	11,92–27,40	3,97	19,90	М–Л	> 0,05
	Л	20,36 ± 1,57	16,34–26,15	4,15	20,40	Э–Л	< 0,05
ШРПп 1/3	Э	6,36 ± 0,35	5,50–6,93	0,78	12,32	Э–М	> 0,05
	М	6,22 ± 0,11	3,44–11,29	1,45	23,35	М–Л	> 0,05
	Л	7,60 ± 0,71	5,66–10,14	1,87	24,54	Э–Л	> 0,05
ШРПз 1/3	Э	14,08 ± 3,32	8,66–22,21	7,42	52,71	Э–М	> 0,05
	М	12,87 ± 0,26	6,35–25,89	3,56	27,69	М–Л	> 0,05
	Л	12,12 ± 1,43	8,31–16,53	3,78	31,21	Э–Л	> 0,05
ВРПЛ	Э	4,86 ± 0,22	4,50–5,40	0,49	10,14	Э–М	> 0,05
	М	5,53 ± 0,11	1,80–9,64	1,52	27,51	М–Л	> 0,05
	Л	5,99 ± 0,16	5,70–6,61	0,42	7,07	Э–Л	< 0,05

Примечание: p — сравнение между разными формами лицевого черепа.

(Cv = 52,71 %, 27,69 %, 31,21 %), тогда как передняя треть обладает средней степенью вариабельности (Cv = 12,32 %, 23,35 %, 24,54 %).

У лептенов высота стояния решетчатой пластинки (ВРПЛ) колеблется от 5,70 до 6,61 мм, составляя в среднем 5,99 ± 0,16 мм, что на 1,13 мм больше, чем у эуриенов (M = 4,86 ± 0,22 мм; A = 4,50–5,40; p < 0,05) и не имеет достоверных различий с мезеннами (M = 5,53 ± 0,11 мм; A = 1,80–9,64; p > 0,05). Вариабельность значительной степени определена у мезенов (Cv = 27,51 %), слабой степени — у лептенов и эуриенов (Cv = 7,07 % и 10,14 %) (табл. 2).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном исследовании выявлены достоверные различия высоты глазничной пластинки ре-

шетчатой кости только по заднему ее краю на обеих сторонах черепа с преобладанием в среднем на 1,0 мм у мужчин, по сравнению с женщинами. Другие параметры изученных структур решетчатой кости не имеют половой изменчивости.

По форме лицевого черепа получены достоверные различия по длиннотным размерам глазничной пластинки решетчатого лабиринта, с преобладанием значений по верхнему краю у лептенов и эуриенов в среднем на 2,0–2,5 мм, чем у мезенов; по нижнему краю — у лептенов в среднем на 1,5–4,4 мм, чем у других форм. Высота глазничной пластинки по заднему краю преобладает у эуриенов и лептенов в среднем на 1,5–2,3 мм, чем у мезенов. Длина решетчатой пластинки преобладает у эуриенов в среднем на 4,0–4,5 мм, чем у других форм. Отмечается среднее положение решетчатой пластинки относительно решетчатых лабиринтов (по P. Keros, 1962)

при всех формах лицевого черепа, но у зуриенов решетчатая пластинка расположена выше в среднем на 0,7–1,1 мм, чем у других форм. Высота по переднему краю глазничной пластинки и ширина решетчатой пластинки не зависят от формы лицевого черепа.

Анализ варибельности изученных параметров показал, что у узколиких наименьшую варибельность имеют длиннотные размеры глазничной пластинки и ее высота по заднему краю, а также высота стояния решетчатой пластинки. У среднеликих все изученные параметры имеют среднюю или значительную степень варибельности. Высота стояния решетчатой пластинки значительно варибельна только у среднеликих. У широколиких наименьшую варибельность имеют высотные размеры глазничной пластинки и ее длина по верхнему краю, а также длина и высота стояния решетчатой пластинки. У всех форм черепа значительно варибельна ширина задней трети решетчатой пластинки.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основе анализа полученных краниометрических данных установлена изменчивость размерных характеристик структур решетчатой кости в зависимости от форм лицевого черепа, тогда как половые различия имеет только один параметр из всех изученных — высота глазничной пластинки решетчатой кости по заднему ее краю. В алгоритме предоперационного обследования пациентов, страдающих хроническими риносинуситами, при планируемом хирургическом лечении наряду с КТ необходимо проведение компьютерной краниометрии с предварительным определением формы лицевого черепа. Полученные средние значения параметров со слабой степенью варибельности можно рекомендовать использовать при создании эндоскопических инструментов и разработки оптимальных доступов к труднодоступным структурам полости носа.

**Финансирование.** Работа не имеет финансовой поддержки.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Мареев О.В., Николенко В.Н., Мареев Г.О. и др. Виртуальная краниометрия как новый метод в краниологии. Перспективы науки. 2014; 7(58): 10–14.
2. Лопатин А.С., Пискунов Г.З., Арцыбашева М.В. Компьютерная томография в планировании эндоназальных хирургических вмешательств на околоносовых пазухах. Клинический вестник. 1997; 2: 57–59.  
[Lopatin A.S., Piskunov G.Z., Artsybasheva M.V. Computer tomography in planning of endonasal surgical interventions on paranasal sinuses. Clinical Bulletin. 1997; 2: 57–59 (In Russian).]
3. Пелищенко Т.Г., Рыжов А.И. Опыт эндоназальной хирургии с использованием навигационной системы. Клинический вестник. 2013; 1: 10–13.  
[Pelishenko T.G., Ryzhov A.I. The skills of endonasal surgery with the use of navigation system. Clinical Bulletin. 2013; 1: 10–13 (In Russian).]
4. Пискунов Г.З. Причины роста распространенности заболеваний носа и околоносовых пазух. Российская ринология. 2009; 2: 7.  
[Piskunov G.Z. The causes of the increase of the morbidity of nose and paranasal sinuses. Russian rhinology. 2009; 2: 7 (In Russian).]
5. Пискунов И.С., Мезенцева О.Ю., Воробьева А.А. Клинические особенности течения синусита в зависимости от анатомического строения решетчатой кости и решетчатого лабиринта. Российская ринология. 2012; 4: 7–10.  
[Piskunov G.Z., Mezentseva O.U., Vorobyova A.A. Clinical characteristics of the course of the sinusitis according to anatomy structure of ethmoid bone and ethmoid labyrinth. Russian rhinology. 2012; 42: 7–10 (In Russian).]
6. Пажинский Л.В. Альтернативно-варьирующие признаки строения средней носовой раковины у больных хроническим риносинуситом. Биомедицинский журнал: Медлайн. РУ. 2010; 11(ст. 61): 743–751.  
[Pazhinskiy L.V. Alternatively varying characteristics of the formation of middle turbinate in patients with chronic rhinosinusitis. Biomedical journal Medline. RU. 2010; 11(st. 61): 743–751 (In Russian).]
7. Wani A.A., Kanotra S., Lateef M., Ahmad R. CT scan evaluation of the anatomical variations of the ostiomeatal complex. Ind. J. of Oto-laryng. Head and Neck Surg. 2009; 163–168.
8. Stammberger H., Wolf G., Robinson M. et al. Variations of the paranasal sinuses in Melanesians as observed by CT. J. Rhinology. 2010; 48: 11–17.
9. Kaplanoglu H., Kaplanoglu V., Dilli A. An analysis of the anatomic variations of the paranasal sinuses and ethmoid roof using computed tomography. Eurasian J. Med. 2013; 45: 115–125.
10. Мареев О.В., Николенко В.Н., Мареев Г.О. и др. Компьютерная краниометрия с помощью современных технологий в медицинской краниологии. Морфологические ведомости. 2015; 1(25): 49–54.  
[Mareev O.V., Nikolenko V.N., Mareev G.O. et al. Computer craniometry in medical craniology by means of modern technology. Morphological journal. 2015; 1(25): 49–54 (In Russian).]
11. Hajioannou J., Owens D., Whittet H.B. Evaluation of anatomical variation of the Crista galli using computed tomography. Clin. Anat. 2010; 23: 370–373.
12. Draf W. Fatal complications of endonasal surgery: incidence and prevention. Российская ринология. 2001; 2: 67.
13. Tan B.K., Chandra R.K. Postoperative Prevention and Treatment of Complications After Sinus Surgery. Otolaryngology Clinics of North America. 2010; 43: 769–779.

УДК 612.76,004.0357

**Р.В. Насыров**

кандидат технических наук, кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры технической кибернетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный авиационный технический университет»

**А.С. Кружков**

аспирант Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный авиационный технический университет»

**Т.Б. Минасов**

доктор медицинских наук, доцент кафедры травматологии и ортопедии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**А.Е. Стрижков**

кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры анатомии человека Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

**R.V. Nasyrov**

Candidate of Tech. Sciences, Candidate of Pharm. Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Technical Cybernetics at Ufa State Aviation Technical University

**A.S. Kruzhkov**

Graduate Student of the Ufa State Aviation Technical University

**T.B. Minasov**

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Traumatology and Orthopedy at Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

**A.E. Strizhkov**

Candidate of Medical Science, Docent of the Department of Human Anatomy of the Faculty of Medicine at Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

**СПОСОБ ОЦЕНКИ ЗВУКОВОЙ ПРОВОДИМОСТИ ДЛИННЫХ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ НА ОСНОВЕ МЕТОДА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ БИОМЕХАНИЧЕСКИХ ПРОБ**

**METHOD OF ESTIMATION OF SOUND CONDUCTIVITY OF LONG TUBULAR BONES ON THE BASIS OF THE METHOD OF FUNCTIONAL BIOMECHANICAL SAMPLES**

**КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ**

**Насыров Рашит Вильевич**, кандидат технических наук, кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры технической кибернетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный авиационный технический университет»  
 Адрес: 450 008, Уфа, ул. К. Маркса, д. 12, корп. 6  
 Тел.: +7 (347) 272-74-65; e-mail: nrash@yandex.ru  
**Статья поступила:** 23.11.2017  
**Статья принята:** 01.12.2017

**CONTACT INFORMATION**

**Nasyrov Rashit**, Candidat of Technical Sciences, Candidat of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Associate Professor Department of Technical Cybernetics at Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ufa State Aviation Technical University»  
 Address: 12/6, K. Marx str., Ufa, 450 008, Russia  
 Tel.: +7 (347) 272-74-65; e-mail: nrash@yandex.ru  
**Article received:** 23.11.2017  
**Article approved:** 01.12.2017

**Аннотация**

Настоящая статья посвящена исследованию динамических характеристик длинных трубчатых костей человека в норме. Динамические характеристики в форме АЧХ и ФЧХ были получены в результате проведения экспериментов по методу функциональных биомеханических проб. Этот метод позволяет проводить исследования функционального состояния длинных трубчатых костей без привлечения рентгенологического исследова-

**Abstract**

This article is devoted to the study of the dynamic characteristics of long bones in norm. The dynamic characteristics in the form of AFC and PFC were obtained as the result of experiments by the method of functional biomechanical tests. This method allows the study of the functional state of long bones without the involvement of x-rays. The software Matlab and Python was used for calculations and plotting the dependencies. Practical experiments were

дования. Для расчетов и построения зависимостей были использованы программные средства Matlab и Python. Были проведены практические эксперименты на лабораторной установке, которые позволили описать динамические характеристики длинных трубчатых костей как реакции на типовые воздействия и связать их с показателями плотности костей.

**Ключевые слова:** функциональные биомеханические пробы, длинные трубчатые кости, функциональное состояние.

Рассмотрение структур длинных трубчатых костей [1–4], приводимое в литературе по анатомии человека, показывает наличие в отделах кости структурных компонентов, обеспечивающих их продольную и поперечную прочность. К ним относятся компактное (кортикальное) вещество средней части трубчатой кости и костные пластинки эпифизов. При этом костные пластинки пространственно организованы так, что они образуют жесткую конструкцию [1–3]. Это позволяет, несмотря на относительно слабые механические свойства губчатой костной ткани, выдерживать значительные нагрузки статического и динамического характера за счет распределения усилия сжатия и растяжения [5–8].

Совокупность костных пластинок эпифизов и компактного вещества средней части костей образует единую достаточно жесткую механическую систему. Эти же компоненты обеспечивают проводимость механических воздействий как в ударной форме, так и в форме вынуждающих механических колебаний. Таким образом, подавая тестовые воздействия на один из концов длинной трубчатой кости и снимая ответную реакцию на другом, можно оценивать характер проводимости механических воздействий и (косвенно) состояние кости в целом.

Для достижения этой цели в работе предлагается использовать метод функциональных биомеханических проб, заключающийся в организации механического воздействия на объект исследования (длинную трубчатую кость), получении реакции на такое воздействие и расчете основных характеристик.

Для определения характеристик длинных трубчатых костей была собрана исследовательская установка в составе: персональный компьютер, двухканальный управляемый цифровой осциллограф, выполняющий одновременно функции аналого-цифрового преобразователя, управляемый генератор синусоидальных сигналов, устройство формирования воздействия для тестирования костной проводимости, в качестве датчика выступал чувствительный микрофон с усилителем. В качестве программных средств управления использован мо-

conducted using laboratory equipment, which allowed to describe the dynamic properties of long bones as a response to a typical impact and to relate them to the parameters of bone density.

**Keywords:** functional biomechanical tests, long bone, functional state.

дуль управления на языке Python. Для обработки сигналов были разработаны программные модули для среды Matlab.

Для проведения пилотного исследования была отобрана группа лиц в возрастной группе 20–25 лет примерно одинаковой комплекции и анатомической конституции. Исследование проводилось на локтевой кости правой руки как наиболее простой и доступной. Над одним из диафизов на поверхности закреплялось устройство костной проводимости, на другом конце кости — микрофон. Периодическое воздействие подавалось на устройство костной проводимости последовательно на частотах, сдвигаемых в сторону возрастания с одинаковым шагом.

В результате исследования были получены оцифрованные данные, представляющие собой реакции на гармоническое воздействие. По форме полученные кривые представляли собой квазипериодические функции времени. Поскольку измерения проводились на определенном диапазоне частот, то следующим шагом методики исследования было вычисление среднего значения огибающей амплитуды и фазы получаемых сигналов. В качестве оценки амплитуды принималось максимальное значение реакции на тестовое воздействие. Для расчета сдвига фазы использовалась методика, приведенная в работе [9]. Суть методики расчета фазового сдвига заключалась в минимизации величины ошибки

$$\varepsilon = \sum_{n=0}^{N-1} (x(t_n) - C_0 \sin(\omega_0 t_n) - C_2 \cos(\omega_0 t_n))^2 \quad (1)$$

и последующем вычислении фазы

$$\varphi = \arctg\left(-C_0/C_1\right) + \left(1 - \operatorname{sgn}(C_0)\right)\pi/2 \quad (2)$$

для исходного сигнала и реакции. Разность между полученными значениями фаз дает величину фазового сдвига.

Применение приведенных соотношений позволило рассчитать величины фазового сдвига для ка-

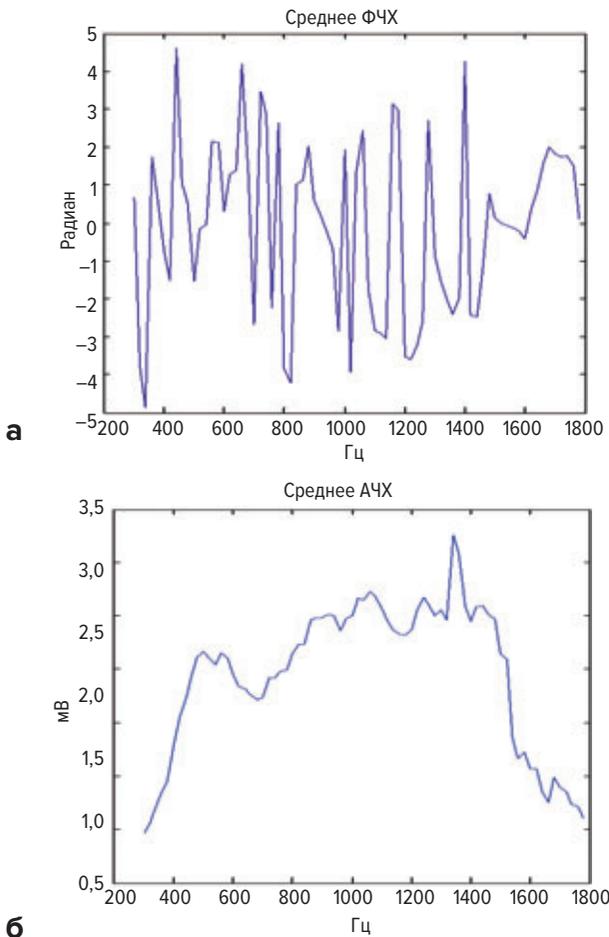


РИС. 1. ФЧХ и АЧХ принятых сигналов

ждой из частот тестового сигнала. Совокупность таких значений позволяет построить эмпирические зависимости амплитуд и фаз от частот. Представив огибающие на графике, получим ФЧХ и АЧХ длинной трубчатой кости человека (рис. 1).

Известно [10], что максимальное значение амплитуды при переходе фазы сигнала через ноль соответствует резонансной частоте продольных колебаний, при этом фазовая скорость определяется как

$$c_{\text{прод}} = \lambda f_1 = 2L f_1. \quad (3)$$

Для фазовой скорости так справедливо соотношение:

$$c_{\text{прод}} = \sqrt{E / \rho}. \quad (4)$$

Это дает

$$\rho = E / (2L f_1)^2. \quad (5)$$

Таким образом, зная частоту резонанса, длину трубчатой кости и полагая модуль Гука постоянным, можно оценить плотность костной ткани.

Для полученных результатов на АЧХ определяем максимум, соответствующий частоте  $f = 1340$  Гц. Используя преобразованное выражение для частоты главная частота, эквивалентное выражению (3), получим  $c = 2 * 1340 * 0,28 = 750,4$  м/с. Используя известное выражение  $c = \sqrt{E / \rho}$ , преобразуем его для оценки плотности  $\rho = E / c^2$ , получим при среднем значении  $E = 10^{10}$  Па:  $\rho = 10^{10} / 750,4^2 = 1810,3$  кг/м<sup>3</sup>, что соответствует известным данным [11].

Таким образом, предложенный способ оценки звуковой проводимости может быть использован для оценки звуковой проводимости длинных трубчатых костей человека.

**Финансирование.** Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 17-48-020074/17.

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

## ЛИТЕРАТУРА

- Билич Г.Л., Николенко В.Н. Атлас анатомия человека: в 3-х т. Т.1: учебное пособие. Ростов на Дону. Феникс. 2014.488 с.: ил  
[Bilich G.L., Nikolenko V.N. Atlas of human anatomy: in 3 vols. T.1: textbook. Rostov na Donu. Phoenix. 2014. 488 p. (In Russian)]
- Сапин М.Р., Никитюк Д.Б., Николенко В.Н., Чава С.В. Анатомия человека: Учебник: В 2-х томах. М. ГЭОТАР-Медиа. 2012. Т. 1. 704 с.: ил.  
[Sapin M.R., Nikityuk D.B., Nikolenko V.N., Chava S.V. Human Anatomy: Textbook: In 2 volumes. M. GEOTAR-Media. 2012. T. 1. 704 p.: ill. (In Russian)]
- Николенко В.Н., Сперанский В.С. Анатомия человека с элементами гистологии - Учебник для студентов факультетов Высшего сестринского образования. М. Издательский центр «Академия». 2008. 464 с.  
[Nikolenko V.N., Speransky V.S. Human Anatomy with Elements of Histology - A Textbook for Students of the Faculties of Higher Nursing Education. M. Publishing Center "Academy". 2008. 464 p. (In Russian)]
- Удочкина Л.А. Влияние серосодержащих газов на постнатальный онтогенез трубчатых костей. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Санкт-Петербург. 1997. 39 с.  
[Udochkina L.A. Influence of sulfur-containing gases on the postnatal ontogenesis of tubular bones. The dissertation author's abstract on competition of a scientific degree of the candidate of medical sciences. St. Petersburg. 1997. 39 p. (In Russian)]
- Online anatomy of Gray [electronic resource]. URL: <http://www.bartleby.com/107/illus251.html>
- Деревцова С.Н., Штейнердт С.В., Ачкасов Е.Е. Сравнительная оценка гониометрических исследований суставов конечностей мужчин и женщин различных соматотипов. Спортивная медицина: наука и практика. 2013; 4: 50–54.  
[Derevtsova S.N., Steinerdt S.V., Achkasov E.E. Comparative evaluation of goniometric studies of the joints of the extremities of men and women of different somatotypes. Sports medicine: science and practice. 2013; 4: 50–54 (In Russian).]

7. Серeda А.П., Белякова А.М. Хирургическое лечение синдрома задней пяточной боли у спортсменов. Спортивная медицина: наука и практика. 2016; 6(4): 35–41.  
[Sereda A.P., Belyakova A.M. Surgical treatment of back pain syndrome in athletes. Sports medicine: science and practice. 2016; 6(4): 35–41 (In Russian).]
8. Воронцова О.И., Удочкина Л.А., Мазин И.Г., Гончарова Л.А. Цикл движения верхних конечностей при нормальной ходьбе человека. Медицинский вестник Башкортостана. 2016; 11(6): 53–58.  
[Vorontsov O.I., Udochkina L.A., Mazin I.G., Goncharova L.A. The cycle of movement of the upper limbs with normal walking of a person. Medical bulletin of Bashkortostan. 2016; 11(6): 53–58 (In Russian).]
9. Игнатъев В.К., Никитин А.В., Юшанов С.В. Измерение фазового сдвига квазигармонических сигналов. Вычислительные методы и программирование. 2013; 14: 424–431.  
[Ignatiev V.K., Nikitin A.V., Yushanov S.V. Measurement of the phase shift of quasiharmonic signals. Computational methods and programming. 2013; 14: 424–431 (In Russian).]
10. Красильников В.А., Звуковые волны в воздухе, воде и твёрдых телах. М. Государственное издательство технико-теоретической литературы. 1954. 440 с.  
[Krasilnikov VA, Sound waves in air, water and solids. Moscow. State Publishing House of Technical and Theoretical Literature. 1954. 440 p. (In Russian)]
11. Хлусов И.А., Пичугин В.Ф., Рябцева М.А. Основы биомеханики биосовместимых материалов и биологических тканей: учебное пособие. Томск. Издательство Томского политехнического университета. 2007. 149 с.  
[Khlusov I.A., Pichugin V.F., Ryabtseva M.A. Fundamentals of biomechanics of biocompatible materials and biological tissues: textbook. Tomsk. Tomsk Polytechnic University. 2007. 149 p. (In Russian)]

УДК 531.14:577.359:611.728

**А.Е. Стрижков**

кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры анатомии человека лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

**A.E. Strizhkov**

Candidate of Medical Science, Docent of the Department of Human Anatomy of the Faculty of Medicine at Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВОЗРАСТНОЙ ДИНАМИКИ БИОМЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СВЯЗОК КОЛЕННОГО СУСТАВА ПЛОДОВ ЧЕЛОВЕКА

## MORPHOLOGICAL ANALYSIS OF AGE DYNAMICS OF BIOMECHANICAL PROPERTIES OF KNEE LIGAMENTS OF THE KNEE JOINT IN HUMAN FETUSES

**КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ**

**Стрижков Алексей Евгеньевич**, доцент кафедры анатомии человека лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)  
Адрес: 125 009, РФ, Москва, ул. Моховая, д. 11, стр. 10  
Тел.: +7 (916) 542-93-96; e-mail: strizhkov@inbox.ru  
**Статья поступила:** 20.10.2017  
**Статья принята:** 01.12.2017

**CONTACT INFORMATION**

**Strizhkov Alexey**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Human Anatomy of the Faculty of Medicine at Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)  
Address: 11, p. 10, Mohovaya str., Moscow, Russia, 125 009  
Tel.: +7 (916) 542-93-96; e-mail: strizhkov@inbox.ru  
**Article received:** 20.10.2017  
**Article approved:** 01.12.2017

**Аннотация**

Проведено исследование строения и биомеханических свойств связок коленного сустава трупов 180 плодов в возрасте от 16 до 38 недель внутриутробного развития. Установлена корреляция между возрастной динамикой упруго-прочностных свойств и усложнением фиброархитектоники связок. Предел прочности вещества связок снижается при формировании пучков коллагеновых волокон второго и третьего порядков и увеличивается при их созревании. Модуль упругости обратно пропорционален степени извитости и продольной кривизны пучков коллагеновых волокон первого и второго порядков. Предельное относительное удлинение наименьшее при относительном преобладании эндотениона над пучками коллагеновых волокон связок.

**Ключевые слова:** коленный сустав, связки, фиброархитектоника, предел прочности, модуль упругости.

**Abstract**

A study of the structure and biomechanical properties of knee joint ligaments in 200 fetus corpses at the age of 12 to 38 weeks of intrauterine development was conducted. A correlation was established between age dynamics of elastic-strength properties and complexity of fibroarchitectonics of ligaments. The strength limit of the ligament substance decreases with the formation of bundles of collagen fibers of the second and third orders and increases with their maturation. The modulus of elasticity directly depends on the degree of tortuosity and longitudinal curvature of bundles of collagen fibers of the first and second orders. The limiting relative elongation is greatest with relative prevalence of endotenionium over bundles of collagen fibers of the ligaments.

**Keywords:** knee joint, ligaments, fibroarchitectonics, ultimate strength, elastic modulus.

Ведущей функцией волокнистых элементов опорно-двигательного аппарата является механическая. Особенности биомеханических свойств опорных структур определяются внутриорганной организацией волокнистых элементов [1]. Поэтому выяснение особенностей строения и прочностных свойств плотных соединительнотканых структур является важной задачей морфологии. Известно, что прочностные свойства связок суставов зависят от локализации, возраста, морфологической конституции и др. [2, 3]. В связи с этим возникает интерес к изучению возрастных и морфофункциональных особенностей связок разных суставов у человека [4, 5].

**Целью исследования** явилось выявление устойчивых связей строения и упруго-прочностных свойств связок коленного сустава на протяжении плодного периода развития человека.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи.

1. Изучалось анатомическое и гистологическое строение связок коленного сустава плодов человека разного возраста.
2. Проводилось исследование упруго-прочностных свойств связок коленного сустава плодов человека разного возраста.
3. На основании полученных цифровых данных проводилось выявление связей между количественными параметрами возрастных преобразований строения и биомеханических свойств связок коленного сустава плодов человека разного возраста.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования явились связки коленного сустава: передняя и задняя крестообразные, большеберцовая и малоберцовая коллатеральные и надколенника — 180 трупов плодов человека в возрасте от 16 до 38 недель внутриутробного развития, не имевших патологии опорно-двигательного аппарата. Возраст плода определялся по результатам измерения теменно-копчиковой и теменно-пяточной длин [6].

Анатомия связок изучалась макро- и микроскопическими методами на нативных и окрашенных гипосульфитом серебра препаратах с использованием бинокулярного микроскопа МБС-9 и цифрового измерительного микроскопа BW1008-500X. Для исследования внутрисуставных и капсулярных связок применялось внутрисуставное контрастирование — заполнение полости сустава окрашенными пластическими массами [7].

Гистологическое исследование проводилось на продольных и поперечных гистологических сре-

зах связок, окрашенных гематоксилином и эозином и по Ван Гизону. Препараты изучались и фотографировались под микроскопом МБС-15 и микроскопом-микровизором mVizo-103. Морфометрия пучков коллагеновых волокон проводилась с использованием стандартного программного обеспечения микроскопа mVizo-103. Проводилось поляризационно-микроскопическое исследование срезов нативных и окрашенных гематоксилином и эозином препаратов.

Биомеханические испытания проводились на разрывной машине ZM-10. Для этого при помощи специального пресс-ножа стандартной формы из среднего участка связок с достоверно известными изотропными механическими свойствами вещества связок изготавливался «стандартный образец» с размерами рабочей части  $1 \times 5$  мм и расширенными концевыми фрагментами. Толщина рабочей части измерялась для каждого образца. При испытаниях регистрировались предельные нагрузка и удлинение и велась запись графика деформации. В последующем рассчитывались предел прочности и предельное относительное удлинение образцов. На графике деформации определялись координаты 10 равноудаленных точек, по которым проводилось математическое моделирование и рассчитывался коэффициент (модуль) упругости (Юнга).

Анализ полученных количественных данных проводился стандартным программным обеспечением MS Excel 2007 и Statistica 10.0.

## В результате проведенного исследования были получены следующие результаты.

Анализ биомеханических свойств связок коленного сустава проводился на связках, анатомически обособленных от капсулы и других связок коленного сустава, у которых можно выделить участок с изоморфной рабочей частью, размеры которой соответствуют стандартному образцу для биомеханических испытаний вещества связок. Для связки надколенника, передней и задней крестообразных связок испытания на упруго-прочностные свойства проводились с 16-й недели, для коллатеральных связок — с 24-й недели внутриутробного развития.

Анализ возрастной динамики предела прочности вещества связок коленного сустава (табл. 1) выявил, что на протяжении плодного периода показатель изменяется в пределах от  $1,11 \pm 0,31$  МПа до  $5,38 \pm 0,76$  МПа.

Анализ возрастной динамики предела прочности связочного аппарата коленного сустава плодов человека выявил локальные особенности возрастной динамики параметра у разных связок (см. табл. 1). Связка надколенника показывает два статистически значимых ( $p < 0,05$ ) минимальных экстремума предела прочности — на 20–23-й и 32–35-й неделях внутриутробного развития. Предел прочности вещества передней крестообразной связки увеличивается

**Таблица 1**  
**Предел прочности связок коленного сустава плодов человека (МПа)**

Связка	16–19-я недели	20–23-я недели	24–27-я недели	28–31-я недели	32–35-я недели	36–38-я недели
Связка надколенника	3,09 ± 0,53	1,85 ± 0,12*	4,87 ± 0,59*	4,05 ± 1,17	1,78 ± 0,21	4,13 ± 0,52
Передняя крестообразная связка	1,11 ± 0,31	1,20 ± 0,41	2,53 ± 0,48*	3,73 ± 0,14*	3,61 ± 0,85	3,98 ± 0,61
Задняя крестообразная связка	1,14 ± 0,12	2,14 ± 0,34*	3,25 ± 0,53	1,20 ± 0,08*	3,75 ± 0,52*	3,43 ± 0,43
Большеберцовая коллатеральная связка	—	—	4,41 ± 0,54	5,27 ± 0,85	2,21 ± 0,23*	5,38 ± 0,76*
Малоберцовая коллатеральная связка	—	—	4,80 ± 0,84	3,81 ± 0,88*	2,79 ± 0,09	4,45 ± 0,68

Примечание: \* — статистически значимое различие с предыдущей возрастной группой ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 2**  
**Предельное относительное удлинение (предельная деформация) связок коленного сустава плодов человека**

Связка	16–19-я недели	20–23-я недели	24–27-я недели	28–31-я недели	32–35-я недели	36–38-я недели
Связка надколенника	0,93 ± 0,22	1,05 ± 0,13	0,73 ± 0,06*	0,70 ± 0,08	0,69 ± 0,08	0,82 ± 0,06
Передняя крестообразная связка	0,67 ± 0,03	0,54 ± 0,07	0,62 ± 0,03	0,60 ± 0,08	0,55 ± 0,05	0,64 ± 0,03
Задняя крестообразная связка	0,97 ± 0,05	0,59 ± 0,06*	0,67 ± 0,05	0,60 ± 0,03	0,75 ± 0,06*	0,70 ± 0,05
Большеберцовая коллатеральная связка	—	—	0,68 ± 0,04	0,89 ± 0,10*	0,69 ± 0,04	0,75 ± 0,06
Малоберцовая коллатеральная связка	—	—	0,65 ± 0,05	1,04 ± 0,18	0,80 ± 0,10	0,90 ± 0,12*

Примечание: \* — статистически значимое различие с предыдущей возрастной группой ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 3**  
**Модуль упругости (Юнга) связок коленного сустава плодов человека (МПа)**

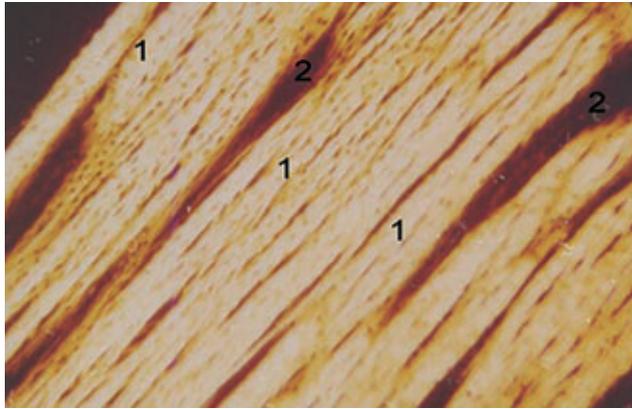
Связка	16–19-я недели	20–23-я недели	24–27-я недели	28–31-я недели	32–35-я недели	36–38-я недели
Связка надколенника	5,19 ± 1,82	2,87 ± 0,59	8,87 ± 0,98*	6,24 ± 0,92	4,34 ± 0,65	6,23 ± 0,73
Передняя крестообразная связка	1,46 ± 0,81	2,29 ± 0,86	5,80 ± 0,97*	8,46 ± 1,43	9,92 ± 2,46	9,60 ± 1,21
Задняя крестообразная связка	1,20 ± 0,48	5,43 ± 1,08*	6,99 ± 0,86	2,63 ± 0,20*	7,47 ± 1,25*	7,46 ± 0,73
Большеберцовая коллатеральная связка	—	—	9,03 ± 0,58	6,75 ± 0,09*	3,18 ± 0,22*	7,93 ± 0,71*
Малоберцовая коллатеральная связка	—	—	8,55 ± 0,81	5,86 ± 0,56*	8,38 ± 1,92	7,47 ± 0,63

Примечание: \* — статистически значимое различие с предыдущей возрастной группой ( $p < 0,05$ ).

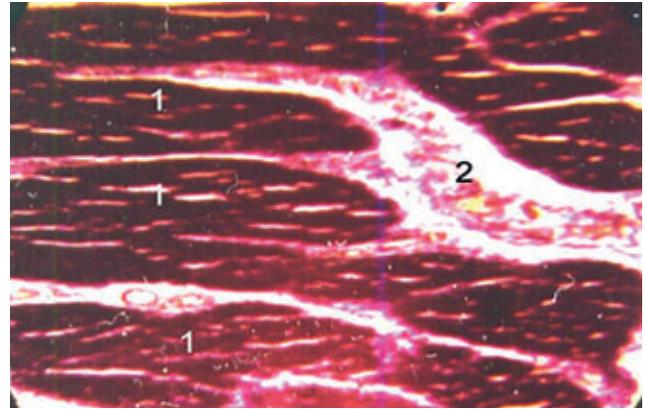
на протяжении плодного периода относительно равномерно без статистически значимых экстремумов. Предел прочности задней крестообразной и коллатеральных связок коленного сустава плодов человека имеет один возрастной экстремум: у задней крестообразной связки на 28–31-й неделях, у коллатераль-

ных — на 32–35-й неделях внутриутробного развития. Наименьшие показатели предела прочности на протяжении плодного периода отмечаются у крестообразных связок, наибольшие — у коллатеральных.

Предельное относительное удлинение разрыва у связок коленного сустава на протяжении плод-



**РИС. 1.** Средняя часть передней крестообразной связки коленного сустава плода 22–23-й недели внутриутробного развития. Пучки коллагеновых волокон первого порядка (1). Формирование прослоек эндотенония между пучками коллагеновых волокон второго порядка (2). Поляризационная микроскопия. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото. Объектив 16, окуляр 12,5



**РИС. 2.** Средняя часть передней крестообразной связки плода 30–31-й недели внутриутробного развития. Между пучками коллагеновых волокон второго порядка (1) выявляются широкие прослойки эндотенония (2). Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото. Объектив 10, окуляр 12,5

ного периода у всех связок не показывает статистически значимых изменений (табл. 2). От других связок отличается передняя крестообразная связка, предельное относительное удлинение которой наименьшее среди других связок коленного сустава плодов.

Модуль упругости (Юнга) связок коленного сустава человека в плодном периоде у разных связок меняется неодинаково (табл. 3). В возрастной динамике модуля упругости связки надколенника выявляются два минимальных экстремума:  $2,87 \pm 0,59$  МПа (на 20–23-й неделях) и  $4,34 \pm 0,65$  МПа (на 32–36-й неделях). Передняя крестообразная связка после минимума на 16–23-й неделях демонстрирует постоянный рост показателя. В плодном периоде у задней крестообразной связки выявлены также два наименьших значения:  $1,20 \pm 0,48$  МПа (на 16–19-й неделях) и  $2,63 \pm 0,20$  МПа (на 28–31-й неделях). Коллатеральные связки коленного сустава плодов демонстрируют высокие показатели модуля упругости по сравнению с другими связками сустава. Статистически значимое минимальное значение модуля упругости большеберцовой коллатеральной связки отмечается на 32–35-й неделях ( $3,18 \pm 0,22$  МПа), а малоберцовой — на 28–31-й ( $5,86 \pm 0,56$  МПа).

Гистологическое исследование выявило возрастные особенности усложнения фиброструктуры средней части связок коленного сустава плодов человека. На 16–17-й неделях внутриутробного развития волокнистые элементы представлены пучками коллагеновых волокон первого порядка, разделенных клетками фибробластического ряда. Пучки волокон плохо воспринимают красители, извитость волокон не выражена.

На 20–23-й неделях у связки надколенника и передней крестообразной связки начинают формиро-

ваться пучки коллагеновых волокон второго порядка (рис. 1) — между группами пучков волокон первого порядка формируются относительно широкие промежутки эндотенония. У задней крестообразной связки подобная гистологическая картина обнаруживается на 24–27-й неделях, а у большеберцовой и малоберцовой коллатеральных связок — на 28–31-й неделях внутриутробного развития.

Формирование пучков коллагеновых волокон третьего порядка отмечено у связки надколенника и передней крестообразной связки на 30–31-й неделях внутриутробного развития. Между пучками коллагеновых волокон второго порядка выявляются широкие промежутки рыхлой соединительной ткани эндотенония (рис. 2). У задней крестообразной и коллатеральных связок в плодном периоде пучки третьего порядка не определяются.

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

Гистологическое исследование фиброструктуры связок коленного сустава у плодов разного возраста позволило найти морфологическое объяснение выявленных биомеханических особенностей. Предел прочности вещества связок снижается при появлении нового элемента фиброструктуры: пучков коллагеновых волокон второго и третьего порядков. Дальнейшее созревание пучков коллагеновых волокон, сопровождающееся увеличением их толщины, при относительно неизменном состоянии эндотенония ведет к увеличению предела прочности.

Модуль упругости (Юнга) обратно пропорционально зависит от степени извитости и продольной кривизны пучков коллагеновых волокон первого

и второго порядков. Чем сильнее выражена извитость пучков волокон, тем меньше модуль упругости. В начале плодного периода этот показатель был больше у связки надколенника, а на 36–38-й неделях — у задней крестообразной и коллатеральных связок коленного сустава.

Предельное относительное удлинение на протяжении плодного периода у связок коленного сустава статистически значимо не менялось. Наименьшее значение показателя (различия статистически значимы,  $p < 0,05$ ) отмечено у передней крестообразной связки, у которой по сравнению со всеми другими обследованными связками отмечалось относительное преобладание рыхлой соединительной ткани эндотенония над волокнистыми элементами.

Выявленные особенности взаимной зависимости строения и механических свойств связок коленного сустава имеют прикладное значение при планировании способа оперативного лечения [8] и устанавливают пределы и допуски параметров для компьютерного моделирования коленного сустава.

## ВЫВОДЫ

4. Предел прочности вещества связок снижается при первичном формировании пучков коллагеновых волокон второго и третьего порядков и увеличивается при их последующем созревании.
5. Модуль упругости обратно пропорционально зависит от степени извитости и продольной кривизны пучков коллагеновых волокон первого и второго порядков связок сустава.
6. Предельное относительное удлинение наименьшее при относительном преобладании эндотенония над пучками коллагеновых волокон связок.

**Финансирование.** Работа не имеет финансовой поддержки.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Николенко В.Н. Морфобиомеханические закономерности и индивидуальная изменчивость конструкции спинного мозга. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Саранск. 1997. 44 с.  
[Nikolenko V.N. Morphobiomechanical regularities and individual variability of the structure of the spinal cord. The dissertation author's abstract on competition of a scientific degree of the doctor of medical sciences. Saransk. 1997. 44 p. (In Russian)]

2. Николенко В.Н., Грешнова О.Г., Загоровская Т.М. Деформативно-прочностные свойства продольных связок поясничного отдела позвоночного столба в зависимости от типов телосложения. *Морфология*. 2002; 121(2–3): 114.  
[Nikolenko V.N., Greshnova O.G., Zagorovskaya T.M. Deformative-strength properties of longitudinal ligaments of the lumbar vertebral column, depending on the type of constitution. *Morphology*. 2002; 121(2–3): 114 (In Russian).]
3. Николенко В.Н., Грешнова О.Г., Соловьев А.М. Варианты изменчивости деформативно-прочностных свойств продольных связок поясничного отдела позвоночного столба. *Морфологические ведомости*. 2002; 1–2: 29–32.  
[Nikolenko V.N., Greshnova O.G., Soloviev A.M. Variants of variability of deformation-strength properties of longitudinal ligaments of the lumbar vertebral column. *Morphological sheets*. 2002; 1–2: 29–32 (In Russian).]
4. Ахметдинова Э.Х., Вагапова В.Ш. Фиброархитектоника мест фиксации связок коленного сустава у плодов и новорожденных детей. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2015; 10(1): 65–68.  
[Ahmetdinova E.H., Vagapova V.Sh. Fibroarhitektonika places of fixation of ligaments of the knee joint in fetuses and newborn children. *Medical bulletin of Bashkortostan*. 2015; 10(1): 65–68 (In Russian).]
5. Ахметдинова Э.Х., Вагапова В.Ш. Биомеханические свойства мест фиксации связочного аппарата коленного сустава у плодов и новорожденных детей человека. *Морфология*. 2016; 149(3): 22.  
[Ahmetdinov E.H., Vagapova V.Sh. Biomechanical properties of the fixation of the ligamentous apparatus of the knee joint in fetuses and newborn human children. *Morphology*. 2016; 149(3): 22 (In Russian).]
6. Стрижков А.Е. Математическая модель оценки возраста плода человека по его наружным антропометрическим показателям. *Российские морфологические ведомости*. 2000; 1–2: 94–99.  
[Strizhkov A.E. A mathematical model for estimating the age of a human fetus according to its external anthropometric indices. *Russian Morphological Bulletin*. 2000; 1–2: 94–99 (In Russian).]
7. Стрижков А.Е., Нуриманов Р.З. Способ выделения капсульно-связочного аппарата суставов путем заполнения полости контрастным веществом. Патент РФ на изобретение RU 2 618 201 С1. Изобретения. Полезные модели. Официальный бюллетень Федеральной службы по интеллектуальной собственности (Роспатент). 2017; 13.  
[Strizhkov A.E., Nurimanov R.Z. The method of isolating the capsular-ligament apparatus of the joints by filling the cavity with contrast medium. Patent of the Russian Federation for invention RU 2 618 201 C1. Inventions. Useful models. Official Bulletin of the Federal Service for Intellectual Property (Rospatent). 2017; 13 (In Russian).]
8. Николенко В.Н., Блувштейн Г.А., Булычев Г.И., Лабунский Ю.В. Сравнительная оценка прочности связок акромиального конца ключицы и способов его экспериментального соединения с лопаткой. *Математическая морфология*. 2002; 4(1). URL: <http://www.smolensk.ru/user/sgma/MMORPH/N-8-html/nikolenko.html>  
[Nikolenko V.N., Bluvstein G.A., Bulychev G.I., Labunsky Yu.V. Comparative evaluation of the strength of the ligaments of the acromial end of the clavicle and the methods of its experimental connection to the scapula. *Mathematical morphology*. 2002; 4(1). URL: <http://www.smolensk.ru/user/sgma/MMORPH/N-8-html/nikolenko.html> (In Russian).]

УДК 616.72-002.77-036

**Е.Б. Комарова**

кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины факультета последипломного образования Государственного учреждения «Луганский государственный медицинский университет» Луганской народной республики

**E.B. Komarova**

Candidate of Medical Science, Associate Professor at the Department of Internal Medicine of the Faculty of Postgraduate Education at State Institution «Lugansk State Medical University» of the Lugansk People's Republic

## МАРКЕРЫ ТЯЖЕЛОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ТЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

### MARKERS OF SEVERE DESTRUCTION RHEUMATOID ARTHRITIS

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Комарова Елена Борисовна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины факультета последипломного образования Государственного учреждения «Луганский государственный медицинский университет» Луганской народной республики  
Адрес: 91 045, Луганск, ул. 50 лет Оборону Луганска, д. 1г  
Тел.: +380 (50) 972-39-93; e-mail: elbelcom@ua.fm

Статья поступила: 16.05.2017

Статья принята: 01.12.2017

#### CONTACT INFORMATION

**Komarova Elena**, Associate Professor at the Department of Internal Medicine of the Faculty of Postgraduate Education at State Institution «Lugansk State Medical University» LPR  
Address: 1g, st. 50 years Oboronu Luganska, Lugansk, 91 045  
Tel.: +380 (50) 972-39-93; e-mail: elbelcom@ua.fm

Article received: 16.05.2017

Article approved: 01.12.2017

#### Аннотация

У обследованных больных ревматоидным артритом (РА) уровень VEGF в крови был в 2 раза выше контроля и на 30 % больше у больных, высокопозитивных по АЦЦП. VEGF коррелировал с клиническими показателями тяжелого течения РА, высокой активности заболевания, выпотом в полость сустава и гипертваскуляризацией синови. Концентрация FGF в крови у больных РА была в 2,5 раза выше контроля и на 25 % больше у высокопозитивных по АЦЦП. FGF коррелировал с длительностью заболевания, показателями клинического течения, утолщением синови, наличием паннуса и костно-хрящевых эрозий. Высокие уровни VEGF, FGF в крови могут быть использованы как маркеры тяжелого деструктивного течения заболевания у больных РА.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, деструкция суставов, сосудистый эндотелиальный фактор роста, фактор роста фибробластов, ангиогенез.

#### Abstract

In the examined patients with rheumatoid arthritis (RA), the VEGF level in blood was 2 times higher than the control and 30 % higher in the high-positive patients with anti-CCP. VEGF correlated with clinical parameters of severe RA, high disease activity, effusion to the joint cavity and hypervascularization of the synovial lining. The concentration of FGF in the blood in RA patients was 2.5 times higher than control and 25 % higher in the high-positive patients with anti-CCP. FGF correlated with the duration of the disease, parameters of clinical course, the synovial thickening, the presence of pannus and osteochondral erosion. High levels of VEGF, FGF in the blood can be used as markers of severe destruction diseases in RA patients.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, joint destruction, vascular endothelial growth factor, fibroblast growth factor, angiogenesis.

#### ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное заболевание с развитием и прогрессированием деструктивного процесса в суставах, приводящее уже в течение первых пяти лет к стойкой потере трудоспособности и инвалидности [1, 2]. Ранняя диагностика

и тяжесть течения РА имеет важное клиническое значение для улучшения качества жизни больного. Одним из иммунологических маркеров ранней диагностики РА и быстрой деструкции суставов являются антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [3, 4]. К инструментальным методам ранней диагностики РА относится ультразвуко-

вое исследование (УЗИ) суставов, которое помогает установить не только рентгеннегативные костно-хрящевые деструкции, но и выявить патологические изменения мягких тканей сустава и околоуставных структур (утолщение синовиальной оболочки (СО), выпот в полость сустава, гиперваскуляризация СО, теносиновиты, наличие паннуса) [5, 6].

Важными звеньями многоуровневого патогенеза при РА являются новообразование сосудов (ангиогенез) и пролиферация фибробластов [7, 8]. Гипоксия тканей, нарушения системы антиоксидантной защиты, провоспалительные цитокины и факторы роста, такие как сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и фактор роста фибробластов (FGF), стимулируют процессы ангиогенеза, которые в свою очередь могут увеличивать инфильтрацию и гиперплазию СО, рост массы паннуса и способствовать развитию костно-хрящевых эрозий [9, 10].

Выявление дополнительных маркеров прогноза тяжести течения РА с быстрым развитием деструктивных изменений суставов является актуальной задачей современной ревматологии.

**Цель исследования:** определить дополнительные маркеры тяжелого деструктивного течения ревматоидного артрита.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было обследовано 194 пациента с диагнозом РА (верификация диагноза согласно критериям ACR/EULAR, 2010) в условиях ревматологического отделения Луганской республиканской клинической больницы. Среди обследованных больных РА преобладали женщины — 168 (86,6 %), мужчин было 26 (13,4 %). Возраст больных был от 22 до 65 лет (в среднем  $47,7 \pm 10,22$  года). Положительных по наличию АЦЦП ( $> 20$  Ед/мл) было 149 пациентов (76,8 %), а отрицательных — 45 (23,2 %). Для выявления особенностей концентраций исследуемых факторов роста в крови у больных ревматоидным артритом была сформирована контрольная группа сравнения (КГ) — 34 практически здоровых человека в возрасте от 34 до 56 лет ( $46,8 \pm 7,8$  года), без признаков заболеваний внутренних органов.

Клинически оценивались: суставной счет (число болезненных суставов (ЧБС), число припухших суставов (ЧПС)), оценка состояния здоровья пациента по HAQ, оценка боли по ВАШ. Оценка степени активности РА проводилась по индексу DAS28, с использованием в формуле показателя СРБ в крови пациента. Иммуноферментным методом в сыворотке крови определяли концентрации СРБ и TNF- $\alpha$  («Вектор-Бест», Россия), антитела к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП) (Euroimmun, Германия), VEGF и FGF (BCM Diagnostic, Кана-

да). УЗИ суставов кистей выполнялось на аппарате ESAOTE MyLAB 40 (Нидерланды) с линейным датчиком 7,5 L70 (частота 7,5 МГц) и проводилось в режиме ortho. Для каждого оцениваемого сустава применялись стандартные позиционирования датчика с дорзальной стороны кистей, причем суставы находились в положении  $20^\circ$  ладонного сгибания. Оценивались показатели: выпот в суставную щель (СЩ), толщина СО, васкуляризация СО, наличие паннуса и костно-хрящевых эрозий, использовалась полуколичественная оценка.

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия), и одобрено этическим комитетом ГУ «Луганский государственный медицинский университет». Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью непараметрических методов, корреляционного и регрессионного анализа на персональном компьютере с использованием пакетов (лицензионные программы Microsoft Excel и Statistica 6, StatSoft, США). Оценивали средние значения (M), их ошибки ( $\sigma$ ), медианы (Me), нижние и верхние квартили (LQ и UQ), коэффициенты корреляции Спирмена (R), Манна—Уитни (Z, U), Дарбина—Уотсона (DW), статистическую значимость ( $p < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех обследованных пациентов с РА концентрация VEGF в крови ( $539,8^* [370,9; 869,3]$  пг/мл) превышала показатель контрольной группы в 2 раза ( $277,15 [221,7; 336,6]$  пг/мл), степень статистической значимости по критерию Манна—Уитни была высокой ( $Z = 3,72, p < 0,001$ ), также у всех обследованных больных РА установлено увеличение в 2,5 раза содержания FGF ( $20,43^* [14,67; 26,24]$  пг/мл) при сравнении с КГ —  $7,8 [5,6; 10,2]$  пг/мл ( $Z = 9,51, p < 0,001$ ).

Для выявления изменений исследуемых показателей в зависимости от уровня АЦЦП в крови все позитивные по АЦЦП больные (149 чел.) были разделены на 2 группы: группу низкопозитивных по АЦЦП (уровень АЦЦП в крови  $\leq 60$  Ед/мл) составили 53 пациента (36 %), в группу высокопозитивных по АЦЦП ( $> 60$  Ед/мл) вошло 96 больных (64 %). Как видно из табл. 1, выделенные группы больных были однородны и ранжированы по демографическим, клиническим показателям и спектру приема видов базисной терапии.

При межгрупповом сравнении изучаемых показателей в зависимости от уровня АЦЦП было уста-

Таблица 1

## Клинико-демографическая характеристика исследуемых групп больных РА

Показатели	Низкопозитивные по АЦЦП (n = 53)	Высокопозитивные по АЦЦП (n = 96)	Коэффициент сравнения
Мужчины/женщины	9/44	17/79	$\chi^2 = 0,01, p = 0,9$
Возраст, Ме (LQ; UQ)	49 (40; 55)	48 (44; 53)	U = 3855, p = 0,78
ЧБС	16 (13; 21)	21 (12; 24)	U = 4417, p = 0,17
ЧПС	9 (4; 16)	11 (5; 16)	U = 3417, p = 0,64
ВАШ боли, мм	60 (50; 80)	70 (50; 80)	U = 4145, p = 0,56
НАQ	1,5 (1,1; 1,89)	1,55 (1,1; 1,96)	U = 4318, p = 0,37
Метотрексат, да/нет	44/9	76/20	$\chi^2 = 0,12, p = 0,72$
Лефлуномид, да/нет	6/47	14/82	$\chi^2 = 0,1, p = 0,76$
Сульфасалазин, да/нет	3/50	6/90	$\chi^2 = 0,05, p = 0,83$
ГК, да/нет	21/32	42/54	$\chi^2 = 0,1, p = 0,75$

Таблица 2

## УЗ-показатели суставов, факторы роста в зависимости от уровня АЦЦП, Ме (LQ; UQ)

Показатели	Низкопозитивные по АЦЦП (n = 53)	Высокопозитивные по АЦЦП (n = 96)	Статистические различия	
			Z	p
Выпот в СЩ	1 (0; 1)	1 (1; 2)*	2,19	0,028
Утолщение СО	1 (1; 2)	1 (1; 2)	0,63	0,53
Васкуляризация СО	1 (1; 2)	2 (1; 2)*	2,41	0,02
Костно-хрящевые эрозии	1 (0; 1)	2 (1; 2)*	2,62	0,01
Паннус	1 (0; 2)	1 (1; 2)	2,04	0,04
Теносиновиты	1 (1; 2)	2 (1; 2)*	0,99	0,32
VEGF, пг/мл	343,35 (190,62; 561,28)	470,23* (324,3; 676,85)	2,81	0,005
FGF, пг/мл	16,5 (12,2; 22,5)	21,03 (16,3; 26,7)*	2,97	0,003

Примечание: \* — различие достоверно между группами  $p < 0,05$  по критерию Манна—Уитни.

новлено (табл. 2) значимое увеличение у высокопозитивных пациентов показателей выпота в СЩ, васкуляризации СО, наличие костно-хрящевых эрозий и паннуса. Также в группе высокопозитивных пациентов уровень VEGF в крови был выше на 30 %, а уровень FGF был выше на 25 % по сравнению с группой низкопозитивных по АЦЦП.

При анализе корреляционных связей VEGF с показателями клинического течения РА установлено: прямые корреляции с показателями ЧПС ( $R = 0,25, p = 0,03$ ), ВАШ боли и степенью ФНС ( $R = 1,99, p = 0,04$ ), с уровнями СРБ и АЦЦП ( $R = 0,22, p = 0,02$ ;  $R = 0,26, p = 0,01$  соответственно), TNF $\alpha$  и DAS28 ( $R = 0,32, R = 0,31, p < 0,001$  во всех случаях). Анализ корреляционных связей VEGF и показателей УЗИ суставов у обследованных больных РА установил сильные прямые связи с показателями выпота в СЩ и оценкой васкуляризации СО ( $R = 0,42, p < 0,001$ ;

$R = 0,61, p < 0,001$  соответственно), с показателем паннуса было установлено прямое взаимодействие слабой силы ( $R = 0,21, p = 0,04$ ), а с показателем костно-хрящевых эрозий не было установлено значимых корреляций по коэффициенту Спирмена ( $p > 0,05$ ). Регрессионный анализ зависимости вариабельности оценки васкуляризации СО от уровня VEGF в крови показал достаточное значение коэффициента детерминации (0,57), а данные нормированного индекса DW = 2,09 указывают на отсутствие автокорреляции (0,06).

При анализе корреляционных связей FGF с показателями клинического течения РА установлено: прямые корреляции с длительностью заболевания и ее стадией ( $R = 0,65, R = 0,57, p < 0,001$  в обоих случаях), показателем ЧБС ( $R = 0,199; F = 5,42, p = 0,04$ ) и СРБ ( $R = 0,25; F = 5,32, p = 0,02$ ). Анализ корреляционных связей FGF и показателей УЗИ су-

ставов у обследованных больных РА установил сильные прямые связи с показателями толщины СО, паннуса и костно-хрящевых эрозий ( $R = 0,48$ ,  $p < 0,001$ ;  $R = 0,59$ ,  $p < 0,001$ ;  $R = 0,47$ ,  $p < 0,001$  соответственно), с показателем оценки васкуляризации СО была прямая корреляция слабой силы ( $R = 0,23$ ,  $p = 0,04$ ), с показателями выпота в СЩ и теносиновитов не было установлено значимых корреляций ( $p > 0,05$ ). Регрессионный анализ зависимости вариабельности показателя толщины СО от уровня FGF в крови показал значимое значение множественной корреляции  $R^2 = 0,47$ . То же показал и регрессионный анализ зависимости вариабельности показателей паннуса и костно-хрящевых эрозий от уровня FGF в крови (значение множественной корреляции  $R^2 = 0,51$ ;  $R^2 = 0,46$  соответственно), что свидетельствует о приближении линии регрессии к наблюдаемым данным.

Ряд исследований показывает, что высокие уровни СРБ и АЦЦП могут быть маркерами быстрого развития деструктивных изменений при РА, более тяжелого течения и развития висцеральных поражений, что ухудшает качество жизни пациентов с РА [3, 4, 11]. А некоторые авторы не установили связей уровня АЦЦП в крови с тяжестью течения РА (клиническим индексом активности CDAI, HAQ, рентгенологическим индексом Sharp van der Heijde и МРТ-анализом RAMRIS), и высокопозитивность по АЦЦП не рассматривают как прогнознегативный маркер [12]. Поэтому следует выявлять дополнительные маркеры тяжелого деструктивного течения РА, учитывая другие многоуровневые звенья патогенеза данного заболевания.

Данные нашего исследования подтверждают ранее полученные результаты о связи уровня VEGF с провоспалительными цитокинами (TNF $\alpha$ ), интенсивностью ангиогенеза (гиперваскуляризации СО) и высокой активностью РА (DAS28) [7, 13]. Повышение VEGF, выработка цитокинов и повышение активности заболевания, обуславливает усиление процессов васкуляризации СО, клеточной инфильтрации и роста паннуса, с последующим развитием костно-хрящевых деструкций [6, 8, 14]. Данные нашего исследования могут предположительно свидетельствовать об участии FGF в пролиферативно-деструктивных процессах при длительном течении у больных РА (корреляции с УЗ-показателями толщины СО, паннуса и костно-хрящевых эрозий). По данным литературы, FGF активизирует ангиогенез и пролиферацию фибробластоподобных синовиоцитов при РА, что в свою очередь увеличивает рост паннуса и деструкцию суставной ткани [15].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая установленные прямые корреляции VEGF, FGF с СРБ и АЦЦП, с показателями

оценки васкуляризации СО и костно-хрящевых эрозий, с оценками клинического состояния здоровья, высокие уровни VEGF, FGF в крови могут быть использованы как маркеры тяжелого деструктивного течения РА, высокого темпа прогрессирования заболевания, что требует назначения ранней агрессивной базисной терапии РА с применением генно-инженерных биологических препаратов.

**Финансирование.** Работа не имеет финансовой поддержки.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Чичасова Н.В., Владимиров С.А., Иголкина Е.В., Имаметдинова Г.Р. Бремя ревматоидного артрита: медицинские и социальные проблемы. Научно-практическая ревматология. 2009; 47(1): 4–10.  
[Chichasova N.V., Vladimirov S.A., Igolkina E.V., Imametdinova G.R. Rheumatoid arthritis burden: medical and social problems. Rheumatology Science and Practice. 2009; 47(1): 4–10 (In Russian).]
2. Зинчук И.Ю., Амירджанова В.Н. Социальное бремя ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2014; 52(3): 331–335.  
[Zinchuk I.Y., Amirdzhanova V.N. Social burden of rheumatoid arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2014; 52(3): 331–335 (In Russian).]
3. Valesini G., Alessandri C. Anticitrullinated protein/peptide antibodies and rheumatoid factors: two distinct autoantibody systems. Arthritis. Res. Ther. 2009; 11: 125.
4. Авдеева А.С., Новиков А.А., Александрова Е.Н. и др. Связь уровней цитокинов с активностью заболевания, уровнем аутоантител и деструктивными изменениями суставов при раннем ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2015; 53(4): 385–390.  
[Avdeeva A.S., Novikov A.A., Aleksandrova E.N. et al. An association of cytokine levels with disease activity, autoantibody levels, and joint destructive changes in early rheumatoid arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2015; 53(4): 385–390 (In Russian).]
5. Ten Cate D.F., Luime J.J., Swen N. et al. Role of ultrasonography in diagnosing early rheumatoid arthritis and remission of rheumatoid arthritis — a systematic review of the literature. Arthritis Res. Ther. 2013; 15(1): R4.
6. Fukae J., Tanimura K., Atsumi T., Koike T. Sonographic synovial vascularity of synovitis in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2014; 53(4): 586–91.
7. Taylor P.C. Serum vascular markers and vascular imaging in assessment of rheumatoid arthritis disease activity and response to therapy. Rheumat. 2005; 44(6): 721–728.
8. Dhaouadi T., Sfar I., Abelmoula L. et al. Role of immune system, apoptosis and angiogenesis in pathogenesis of rheumatoid arthritis and joint destruction, a systematic review. Tunis Med. 2007; 85(12): 991–998.
9. Марченко Ж.С., Лукина Г.В. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в патогенезе ревматоидного артрита // Научно-практическая ревматология. 2005; 1: 57–60.  
[Marchenko Zh.S., Lukina G.V. The role of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis of rheumatoid arthritis // Rheumatology Science and Practice. 2005; 1: 57–60. (in Russian)].

10. Clavel G., Boissier M.C. Angiogenesis Markers in Rheumatoid Arthritis. *Future Rheumatol.* 2008; 3(2): 153–159.
11. Machold K.P. Very recent onset rheumatoid arthritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiographic progression over the first years of disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46: 342–349.
12. Porto L.S., Tavares Júnior W.C., Costa D.A. et al. Anti-CCP antibodies are not a marker of severity in established rheumatoid arthritis: a magnetic resonance imaging study. *Rev. Bras. Reumatol.* 2015; 14: S0482–5004(15)00124–2.
13. Murdaca G., Spanò F., Miglino M., Puppo F. Effects of TNF- $\alpha$  inhibitors upon the mechanisms of action of VEGF. *Immunotherapy*. 2013; 5(2): 113–115.
14. Hama M., Uehara T., Takase K. et al. Power Doppler ultrasonography is useful for assessing disease activity and predicting joint destruction in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab — preliminary data. *Rheumatol. Int.* 2012; 32(5): 1327–1333.
15. Malesud C.J. Growth hormone, VEGF and FGF: involvement in rheumatoid arthritis. *Clin. Chim. Acta.* 2007; 375: 10–19.

УДК 614.253

**В.А. Крутова**

доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, главный врач Базовой акушерско-гинекологической клиники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Я.А. Коваленко**

аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, заведующий отделением вспомогательных репродуктивных технологий Базовой акушерско-гинекологической клиники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Л.М. Чуприненко**

кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии, заведующий патологоанатомическим отделением Базовой акушерско-гинекологической клиники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**А.А. Ордокова**

аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, врач акушер-гинеколог Базовой акушерско-гинекологической клиники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**О.В. Тарабанова**

кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог Базовой акушерско-гинекологической клиники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**V.A. Krutova**

Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Chief Administrator of Base Clinic of Obstetrics and Gynecology at Federal State Budgetary Institution of Higher Professional Education «Kuban State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

**Ya.A. Kovalenko**

Post-graduate student of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Chief of the Department of Assisted Reproductive Technologies of the Base Clinic of Obstetrics and Gynecology at Federal State Budgetary Institution of Higher Professional Education «Kuban State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

**L.M. Chuprinenko**

Candidate of Medical Science, Associate Professor of Pathology, Chief of the Department of Pathology of the Base Clinic of Obstetrics and Gynecology at Federal State Budgetary Institution of Higher Professional Education «Kuban State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

**A.A. Ordokova**

Post-graduate student of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, gynecologist and obstetrician of the Department of Gynecology Base Clinic of Obstetrics and Gynecology at Federal State Budgetary Institution of Higher Professional Education «Kuban State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

**O.V. Tarabanova**

Candidate of Medical Science s, gynecologist and obstetrician of the Department of Gynecology, Base Clinic of Obstetrics and Gynecology at Federal State Budgetary Institution of Higher Professional Education «Kuban State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

## РОЛЬ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ ПРЕГРАВИДАРНОГО ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК В ПРОГРАММЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

## ROLE OF IMMUNOHISTOCHEMICAL ANALYSIS IN EVALUATION OF PREGRAVID ENDOMETRIUM IN PATIENTS UNDERGOING IN-VITRO FERTILIZATION PROGRAM

**КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ**

**Коваленко Яна Александровна**, заведующий отделением вспомогательных репродуктивных технологий Базовой акушерско-гинекологической клиники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**CONTACT INFORMATION**

**Kovalenko Yana**, Chief of the Department of Assisted Reproductive Technologies of the Base Clinic of Obstetrics and Gynecology at Federal State Budgetary Institution of Higher Professional Education «Kuban State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Адрес: 350 072, РФ, Краснодар, ул. Зиповская, д. 4/1  
Тел.: +7 (988) 283-03-03; e-mail: yanakovalenko.90@mail.ru  
**Статья поступила:** 20.11.2017  
**Статья принята:** 01.12.2017

Address: 4/1, Zipovskaya Str., Krasnodar, Krasnodar Region,  
350 072  
Tel.: +7 (988) 283-03-03; e-mail: yanakovalenko.90@mail.ru  
**Article received:** 20.11.2017  
**Article approved:** 01.12.2017

### Аннотация

Значительную долю в причинах женского бесплодия занимает маточный фактор. Для преодоления многочисленных причин женского бесплодия разработан комплекс лечебно-диагностических мероприятий, позволяющий восстановить репродуктивную функцию женщин. На роль факторов успешной имплантации плодного яйца претендуют более 100 биологически активных субстанций, и ключевым моментом, определяющим наступление и нормальное течение беременности, становятся маточно-плацентарные взаимоотношения. Цель работы — определить прогностическую ценность характера экспрессии рецепторов стероидных гормонов и белка пролиферации Ki-67 прегравидарным эндометрием у пациенток с положительным исходом ЭКО. В исследование вошли 167 пациенток, получавших лечение по программе ЭКО и ПЭ в Базовой акушерско-гинекологической клинике г. Краснодара за период с 2016 по 2017 год. Было сформировано 2 группы: 1-ю группу составили 72 пациентки, у которых после проведенной программы ВРТ наступила и прогрессировала беременность, в последующем завершилась срочными родами. Во 2-ю группу вошли 95 пациенток с отрицательным результатом программы ЭКО. Все пациентки были обследованы в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 30 августа 2012 г. № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» и проходили цикл ЭКО впервые. На 8–11-й день менструального цикла проводилась биопсия эндометрия с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием. Установлен дисбаланс экспрессии рецепторов половых гормонов клетками желез и стромы эндометрия, а также изменение пролиферативной активности этих структур у пациенток с неуспешным исходом ЭКО. Определение характера экспрессии рецепторов прогестерона и белка Ki-67 эндометрием в фолликулярную фазу цикла может быть дополнительным прогностическим критерием исхода ЭКО. Проведение иммуногистохимического метода исследования прегравидарного эндометрия способно повысить качество диагностики причин маточного фактора бесплодия.

**Ключевые слова:** бесплодие, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), иммуногистохимическое исследование.

### Abstract

Uterine disorders can considerably contribute to infertility. In order to overcome many different causes of female infertility a complex of diagnostic and therapeutic procedures was established. More than 100 bioactive substances influence the process of nidation. Uteroplacental relations are key factor of onset and normal course of pregnancy. The aim of current research is to evaluate prognostic value of expression of steroid hormone receptors and Ki-67 protein in pregravid endometrium of patients with positive results of in-vitro fertilization program. Research included 167 patients who underwent IVF and embryo transfer program in Base Clinic of Obstetrics and Gynecology, Krasnodar, in 2016–2017 years. Two groups were formed as follows: the 1<sup>st</sup> group was made of 72 patients who had pregnancy after IVF program and had full term delivery; the 2<sup>nd</sup> group was composed of 95 women with the negative result after IVF program. All patients had been examined according to the Ministry of Healthcare Order № 107n “On applying assisted reproductive technologies, contraindications and limitations of their use” and had their first IVF program. The endometrial biopsy was performed on day 8–11 of menstrual period in order to conduct histological and immunohistochemical analyses. IHC showed irregular expression of steroid hormone receptors in endometrial glands and stroma and altered proliferative activity of those structures in women with unsuccessful IVF. Assessment of steroid hormone receptors expression and protein Ki-67 expression may be considered as additional prognostic criteria of success in IVF. Immunohistochemical analysis of pregravid endometrium can improve diagnosis of uterine causes of infertility.

**Keywords:** infertility, in-vitro fertilization (IVF), immunohistochemical analysis.

## ВВЕДЕНИЕ

Значительную долю в причинах женского бесплодия занимает маточный фактор. Комплекс патологических процессов, способных повлиять на наступление и вынашивание беременности, весьма широк. В 34–82 % случаев у пациенток диагностируется хронический эндометрит, связанный с инфекциями, передающимися половым путем, в том числе его вирус-ассоциированные и аутоиммунные варианты. Гиперпластические процессы эндометрия, отражающие нарушения гормональной регуляции и регенерации слизистой оболочки полости матки, занимают, по данным разных авторов, от 5,0 до 10 %. Доброкачественные мезенхимальные опухоли матки как одна из причин бесплодия встречаются в 3–16 % наблюдений [1, 2].

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Для преодоления многочисленных причин женского бесплодия разработан комплекс лечебно-диагностических мероприятий, позволяющий восстановить репродуктивную функцию женщин. Однако далеко не все пациентки после органосохраняющих вмешательств при новообразованиях половых органов, комплексной физио- или антибиотикотерапии способны к спонтанному наступлению беременности. Появление вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) дало возможность нескольким миллионам супружеских пар иметь детей [3, 4]. За десятилетия динамичного развития ВРТ достигнут существенный прогресс в репродуктологии. Однако, несмотря на все имеющиеся успехи, эффективность одного протокола экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) остается на уровне 20–35 % в зависимости от возраста пациентки, количества и качества переносимых эмбрионов и, по всей видимости, структурно-функционального состояния эндометрия к моменту переноса [5]. Не представляет сомнений, что именно маточно-плацентарные взаимоотношения, начиная от момента имплантации плодного яйца и завершая срочными родами, являются ключевым моментом, определяющим течение беременности.

На роль факторов успешной имплантации плодного яйца, так называемых «маркеров» репродукции и «рецептивности» эндометрия, претендуют более 100 биологически активных субстанций. Не менее обсуждаемыми являются и факторы, способные блокировать имплантацию за счет иммунного механизма (антифосфолипидные, антиспермальные, антинуклеарные антитела, периферические натуральные Т-лимфоциты киллеры (NK-клетки CD56+), совпадение супругов по HLA-антигенам, возрастание активности В-лимфоцитов и многие другие) [6–9].

Однако особенности экспрессии стероидных гормонов прегравидарным эндометрием до наступления «окна имплантации» при невынашивании беременности в литературе освещены недостаточно или носят противоречивый характер. Так же недостаточно изучена возможность использовать морфологические критерии состояния эндометрия у пациенток в программе ЭКО.

**Цель работы** — определить прогностическую ценность характера экспрессии рецепторов стероидных гормонов и белка пролиферации Ki-67 прегравидарным эндометрием у пациенток с положительным исходом ЭКО.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование вошли 167 пациенток, получавших лечение по программе ЭКО и ПЭ в Базовой акушерско-гинекологической клинике г. Краснодара за период с 2016 по 2017 год. Все пациентки были обследованы в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 30 августа 2012 г. № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» и проходили цикл ЭКО впервые.

Критериями участия пациенток в исследовании стали: наличие маточного фактора бесплодия, регулярная половая жизнь без применения контрацепции в течение одного года и более. В исследование не были включены пациентки с другими видами бесплодия, в том числе с сочетанными формами, диагностированным распространенным эндометриозом, имеющие обострение хронической экстрагенитальной и/или соматической патологии в стадии субкомпенсации и декомпенсации.

Всем пациенткам проведено комплексное обследование, включающее анамнестические данные, клинико-лабораторные исследования, гормональный мониторинг на 2–3-й день менструального цикла, УЗИ органов малого таза. Состояние микробиотоза урогенитального тракта оценивалось методом ПЦР в режиме реального времени набором для исследования «Фемофлор-16», ООО «НПО ДНК-Технология». На 8–11-й день менструального цикла проводилась ЦУГ- или пайпель-биопсия эндометрия с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием.

По результатам проведенного цикла ЭКО было сформировано 2 группы: **1-ю группу** составили 72 пациентки, у которых после проведенной программы ВРТ наступила и прогрессировала беременность, в последующем завершилась срочными родами. Во **2-ю группу** вошли 95 пациенток с отрицательным результатом программы ЭКО.

Гистологическое исследование эндометрия выполняли по общепринятой методике: фиксация ткани 10 % раствором нейтрального забуференного формалина в течение 24 ч, проводка материала в гистопроцессоре карусельного типа с использованием изопропилового спирта в течение 8 ч. Из парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 5 мкм, окрашивали гематоксилином Маейра и 1 % раствором эозина.

Иммуногистохимическое исследование проводили с помощью двойных антител с предварительной депарафинизацией и демаскировкой антигенов в РТ-модуле (Thermo Scientific, UK) с универсальным продуктом Declere (Cell Marque) в течение 15 мин при 97°C. Использовали разведенные, готовые к применению моноклональные антитела к рецепторам эстрогена- $\alpha$ , клон SP-1, прогестерона, клон SP-2, ядерному антигену пролиферирующих клеток Ki-67, клон SP-6 (Spring BioScience, USA). Для визуализации антигена использовали мультимерную безбиотинную систему детекции REVEAL с 3,3'-диаминобензидином в качестве хромогена (Spring BioScience, USA). Ядра клеток докрашивали гематоксилином Майера в течение 1 мин. Позитивный контроль проводили с помощью гистологических препаратов с известной положительной реакцией указанных антител, негативный контроль — путем исключения первичных антител.

Оценку результатов ИГХ-реакции выполняли полуколичественным методом по системе Histochemical Score: H-Score = 1a + 2b + 3c, где a — % слабо окрашенных ядер клеток, b — % умеренно окрашенных ядер клеток, c — % сильно окрашенных ядер клеток (McClelland R.A. et al., 1991). Степень выраженности экспрессии рецепторов гормонов расценивали: 0–10 баллов — отсутствие экспрессии, 11–100 — слабая экспрессия, 101–200 — умеренная экспрессия, 201–300 — выраженная экспрессия. Для оценки индекса Ki-67 определяли долю окрашенных ядер в 10 полях зрения при увеличении  $\times 400$ .

При статистической обработке данных для оценки достоверности различий между группами использовали пакет прикладных программ Statistica 6.0. Результаты измерений представлены в виде  $M \pm m$ , где M — среднее значение, m — ошибка среднего значения. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,01$ , для оценки информативности применяли непараметрический метод с помощью критерия U Манна–Уитни для малых выборок.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В обеих группах наблюдения пациентки были сопоставимы по возрасту. Средний возраст пациенток 1-й группы составил  $34,52 \pm 2,81$  года, второй группы —  $33,04 \pm 1,97$  года. Длительность периода

Таблица 1

Структура маточного фактора бесплодия у пациенток в программе ЭКО

Заболевание	1-я группа (n = 72)		2-я группа (n = 95)	
	абс.	%	абс.	%
Хронический эндометрит	1	1,4 %	4	4,2 %
Синехии полости матки	1	1,4 %	1	1,05 %
Эндометриальные полипы	9	12,5 %	19	20,0 %
Миомы матки	7	9,7 %	5	6,9 %
Сочетанное течение заболеваний	54	75,0 %	66	69,5 %

бесплодия составила  $4,02 \pm 1,81$  года в 1-й группе и  $4,72 \pm 2,22$  года во 2-й группе. Бесплодие вторичное наблюдалось несколько чаще: 43 случая (59,7 %) в 1-й группе и 53 наблюдения (55,8 %) во 2-й группе.

Наиболее частой причиной бесплодия в группах обследованных пациенток с маточным фактором стало сочетанное течение хронического эндометрита с лейомиоматозной пролиферацией, хроническо-го эндометрита с полипами эндометрия (табл. 1).

Терапию пациенток с установленным маточным фактором бесплодия осуществляли проведением показанного объема малоинвазивного хирургического вмешательства при наличии синехий, миом, полипов, а также комбинацией антибактериальных препаратов, иммуномодуляторов в сочетании с физиотерапевтическими процедурами при обострении хронического эндометрита [10].

При гистологическом исследовании биопсии слизистой оболочки матки в 1-й группе обследованных с положительным исходом ЭКО установлено, что в 63,9 % случаев имелась слабая очаговая или диффузная инфильтрация стромы эндометрия лимфоцитами и макрофагами, со слабыми явлениями эмperiоплеза и интраэпителиальной инфильтрации. У сопоставимого количества пациенток (57,9 %) во 2-й группе также отмечена лимфомакрофагальная инфильтрация стромы эндометрия. Однако у этих пациенток наблюдалась более выраженная интраэпителиальная инфильтрация желез эндометрия лимфоцитами и полиморфно-ядерными лейкоцитами, фиброз стромы и склероз стенок сосудов встречался в 2,7 раза чаще, чем в 1-й группе ( $p < 0,01$ ). Таким образом, наличие морфологических признаков хронического эндометрита еще раз указывает на его немаловажную роль в патогенезе маточного фактора бесплодия, что согласуется с мнением значительного количества исследователей [11, 12]. Следует отметить, что обнаруженное нами преобладание фиброзных изменений в строме прегравидарного эндометрия у пациенток с неудавшейся попыткой ЭКО может служить неблагоприятным

Таблица 2

## Иммуногистохимический профиль прегравидарного эндометрия у пациенток в программе ЭКО (M ± m)

Показатель	Локализация экспрессии в эндометрии	1-я группа (n = 72)	2-я группа (n = 95)	Степень различия, p
Экспрессия рецепторов эстрогена, баллы	эпителий желез	228,9 ± 11,9	197,4 ± 21,7	0,04
	строма	264,5 ± 18,2	167,2 ± 17,1	0,0009*
Экспрессия рецепторов прогестерона, баллы	эпителий желез	226,4 ± 22,5	168,7 ± 15,8	0,0012
	строма	121,4 ± 20,1	162,3 ± 19,6	0,0008*
Экспрессия Ki-67, %	эпителий желез	36,3 ± 7,2	91,2 ± 10,8	0,0003*
	строма	65,1 ± 8,1	22,9 ± 6,3	0,0007*

\* — степень различия  $p < 0,01$ .

ятым прогностическим фактором в предстоящем цикле ЭКО и требует расширения объема физиотерапевтического лечения на этапе подготовки к ПЭ.

Иммуногистохимическое исследование эндометрия выявило неравномерную экспрессию рецепторов половых гормонов и маркера пролиферации — белка Ki-67 эпителием эндометриальных желез и клетками стромы (табл. 2).

В 1-й группе пациенток наблюдался сопоставимый высокий уровень экспрессии рецепторов эстрогена эпителием желез и клетками стромы в фолликулярную фазу цикла. Уровень экспрессии рецепторов прогестерона клетками стромы был при этом в 1,7 раза ниже, чем в эпителии эндометриальных желез, что указывает на сохранение баланса в характере экспрессии рецепторов различными структурами эндометрия и, по-видимому, обуславливает механизм адекватного ответа на последующую прогестероновую поддержку у пациенток в цикле ЭКО.

Во 2-й группе женщин, у которых не наблюдалось наступления беременности после ПЭ, характер экспрессии рецепторов половых гормонов был существенно нарушен. В данной группе на фоне сопоставимой с 1-й группой экспрессии рецепторов эстрогена эпителием желез установлено снижение содержания рецепторов данного гормона в 1,6 раза в клетках стромы ( $p < 0,01$ ).

При неблагоприятном исходе ЭКО экспрессия рецепторов прогестерона в эпителии эндометриальных желез незначительно снижена, однако в ядрах клеток стромы отмечалось увеличение их экспрессии в 1,3 раза по сравнению с 1-й группой, что указывает на нарушение механизмов коэкспрессии рецепторов половых гормонов перед предстоящим окном имплантации в секреторную фазу цикла.

По-видимому, нарушение экспрессии половых гормонов, установленное нами в пролиферативном эндометрии, может сохраняться и в секреторную фазу цикла, определяя неуспешный исход программы ЭКО. Ряд других исследований, посвященных изучению состояния рецепторного статуса эндо-

метрия в окно имплантации, убедительно доказал изменение характера экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона при хроническом эндометрите [13, 14].

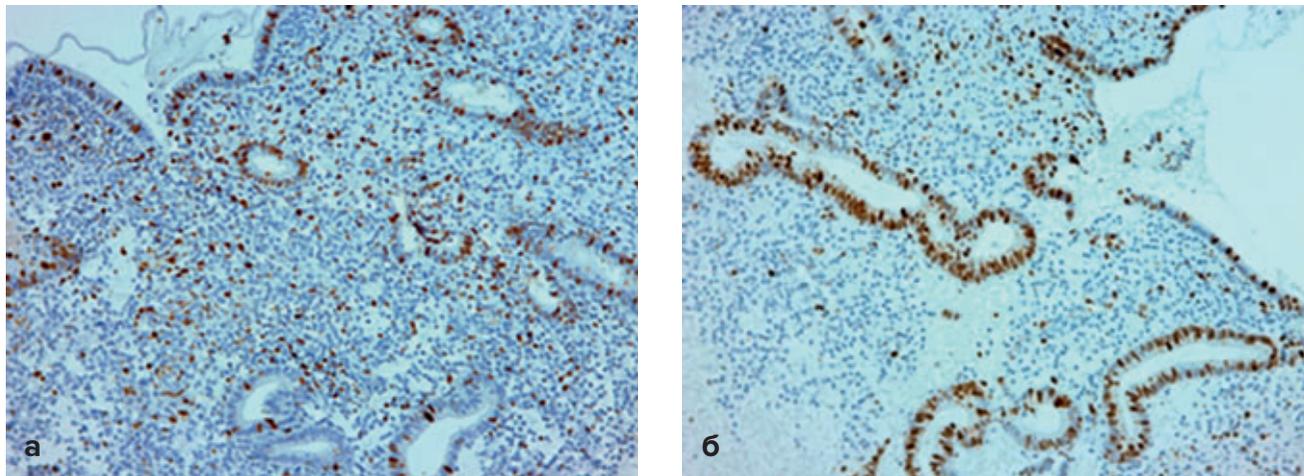
При изучении фактора пролиферации белка Ki-67 у пациенток 1-й группы отмечено незначительное преобладание уровня его экспрессии в клетках стромы эндометрия по сравнению с эпителием желез. При неуспешном исходе ЭКО установлено возрастание экспрессии белка Ki-67 в эпителии эндометриальных желез в 2,5 раза по сравнению с 1-й группой ( $p < 0,01$ ). Экспрессия данного маркера клетками стромы была существенно ниже (в 2,8 раза), чем в группе с положительным результатом ЭКО. Полученные данные указывают на нарушение механизмов регенерации и пролиферации стромального компонента эндометрия (рис 1 а, б).

Известно, что ген Ki-67, кодирующий ядерный белок, участвует в митотическом делении клеток и активизирует их пролиферативную активность. Содержание белка Ki-67 в неизменном эндометрии коррелирует с фазами менструального цикла. Оно увеличивается в стадию пролиферации, достигает максимума в конце фолликулярной фазы и снижается в стадию секреции. Взаимосвязь экспрессии маркера с рецепторами эстрогена и прогестерона в эндометрии отмечена рядом авторов. *Нарушение механизмов пролиферации эндометрия может стать основной проблемы так называемого «тонкого» эндометрия и повторных неудач при проведении ВРТ* [13, 14].

Таким образом, при проведении иммуногистохимического исследования был выявлен дисбаланс экспрессии половых гормонов клетками желез и стромы эндометрия, а также изменение пролиферативной активности этих структур.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наступление беременности и рождение здорового ребенка после проведения ВРТ является



**РИС. 1.** Слабая экспрессия белка Ki-67 эпителием желез эндометрия при успешном исходе ЭКО (а); интенсивная экспрессия белка Ki-67 эпителием желез эндометрия при неуспешном исходе ЭКО (б). Безбиотиновый метод детекции, докраска ядер гематоксилином ( $\times 400$ )

основной задачей программы ЭКО. Однако на сегодняшний день продолжает сохраняться высокий процент неудач ЭКО, что определяет существенные экономические затраты проводимых зачастую многократно процедур. Следует отметить, что с каждой последующей процедурой ЭКО процент наступления беременности в цикле не увеличивается, а, как правило, уменьшается [1].

Повышению эффективности процедур ЭКО и ПЭ может способствовать персонализированный подход к каждой пациентке с расширением диагностических возможностей патоморфологии и углубленного изучения маркеров имплантации в прегравидарном эндометрии. При невозможности коррекции причин маточного фактора бесплодия, ассоциированного с непреодолимыми механизмами нарушения рецепторного статуса эндометрия, следует направлять врача на поиск других методов ВРТ, способных преодолеть нарушения репродуктивной функции женщины.

**Финансирование.** Работа не имеет финансовой поддержки.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вартанян Э.В., Мартышкина Е.Ю., Цатурова К.А. Роль сочетанной патологии в неудачных протоколах ЭКО. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2011; 4: 40–44. [Vartanyan E.V., Martyshkina E.Yu., Tsaturova K.A. Role of combined pathology in unsuccessful IVF cycles. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2011; 4: 40–44 (In Russian).]
2. Овчарук Э.А. Хронический аутоиммунный эндометрит как одна из главных причин нарушения репродуктивной функции: обзор литературы. *Вестник новых медицинских технологий*. 2013; 1. [Ovcharuk E.A. Chronic autoimmune endometritis as one of the main reasons for abnormal reproductive functions: literature review. *Journal of new medical technologies*. 2013; 1 (In Russian).]
3. Крутова В.А., Ермошенко Б.Г. Причины женского бесплодия: обзор литературы. *Успехи современного естествознания*. 2005; 11: 16–19. [Krutova V.A., Yermoshenko B.G. The Reasons of Female Strility: Review of Literature. *Successes of Modern Natural Sciences*. 2005; 11: 16–19 (In Russian).]
4. Крутова В. А. Социально-психологические и медицинские аспекты лечения женского бесплодия. Дисс. На соискание ученой степени канд. мед. наук. Архангельск. 2006; 150 с. [Krutova V. A. Social, Psychological and Medical Aspects of Treating Female Infertility. Dissertation... Candidate of Medical Sciences, Arkhangelsk, 2006, 150 p. (In Russian)]
5. Шнейдерман М.Г., Аполихина И.А., Калинина Е.А., Абубакиров А.Н. и др. Новое об имплантации эмбриона в эндометрий. *Акушерство и гинекология*. 2013; 11: 75–78. [Shneyderman M.G., Apolikhina I.A., Kalinina E.A., Abubakirov A.N. et al. The new in embryo implantation into endometrium. *Obstetrics and Gynecology*. 2013; 11: 75–78 (In Russian).]
6. Edgell T.A., Rombauts L.J., Salamonsen L.A. Assessing receptivity in the endometrium: the need for a rapid, non-invasive test. *Reprod. Biomed. Online*. 2013; 27(5): 486–496.
7. Fatemi H.M., Popovic-Todorovic B. Implantation in assisted reproduction: a look at endometrial receptivity. *Reprod. Biomed. Online*. 2013; 27(5): 530–538.
8. Кравчук Я.Н., Калугина А.С. Оценка рецептивности эндометрия с помощью биомаркеров: обзор. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2012; 6: 61–67. [Kravchuk Ja.N., Kalugina A.S. Assessing receptivity in the endometrium with the help of biomarkers: review. *Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2012; 6: 61–67 (In Russian).]
9. Amyan T.S., Perminova S.G., Krechetova L.V., Vtorushina V.V., Mityrina E.V. Repeated implantation failures in an IVF program: immunological aspects. *Obstetrics and gynecology*. 2017; 1: 5–12.

10. Крутова А.В., Асланян И.Э., Чулкова А.М., Авагимова О.В. и соавт. Немедикаментозная коррекция гормонального фона и психовегетативного статуса у женщин с патологией репродуктивной системы в здравницах Краснодарского края. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2011; 6: 28–33.  
[Krutova V.A., Aslanyan I.E., Chulkova A.M., Avagimova O.V. et al. The non-pharmacological correction of the hormonal status and the psychovegetative condition in the women presenting with pathology of the reproductive system based at the health resorts of the Krasnodar region. *Issues of Spa Medicine, Physiotherapy and Physical*. 2011; 6: 28–33 (In Russian).]
11. Колмык В.А., Насыров Р.А., Кутушева Г.Ф. Клинико-иммуногистохимические аспекты восстановления репродуктивной функции женщин с хроническим эндометритом. Журнал акушерства и женских болезней. 2014; 4: 34–38.  
[Kolmyk V.A., Nasyrov R.A., Kutusheva G.F. Clinical and immunohistochemical aspects of restoring the reproductive function in women with chronic endometritis. *Journal of Obstetrics and Female Disorders*. 2014; 4: 34–38 (In Russian).]
12. Коган Е.А., Демур Т.А., Водяной В.Я., Шуршалина А.В. Молекулярные и морфологические аспекты нарушений рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите. Архив патологии. 2012; 3: 15–17.  
[Kogan E.A., Demura T.A., Vodianoï V.Ia., Shurshalina A.V. Molecular and morphological aspects of endometrial receptivity disorders with chronic endometritis. *Archive of Pathology*. 2012; 3: 15–17 (In Russian).]
13. Бессмертная В.С., Самойлов М.В. Рецепторы к эстрогенам и прогестерону в эндометрии женщин при бесплодии. Вестник РУДН. 2007; 2: 48–51.  
[Bessmertnaya V.S., Samoylov M.V. Estrogens and progesterone receptors in the endometrium of women with infertility. *Journal of RUDN*. 2007; 2: 48–51 (In Russian).]
14. Казачкова Э.А., Хелашвили И.Г., Казачков Е.Л., Воропаева Е.Е. и соавт. Хронический эндометрит: клинико-морфологическая характеристика и особенности рецептивности эндометрия. Уральский медицинский журнал. 2014; 4: 47–52.  
[Kazachkova E.A., Khelashvili I.G., Kazachkov E.L., Voropayeva E.E. et al. Chronic endometritis: clinicopathologic characteristics and features of endometrial receptivity. *Ural medical journal*. 2014; 4: 47–52 (In Russian).]
15. Rai P. et al. Proteome of human endometrium: identification of differentially expressed proteins in proliferative and secretory phase endometrium. *Proteomics Clin. Appl.* 2010; 4(1): 48–59.

**О.В. Тарабанова**

кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог гинекологического отделения Базовой акушерско-гинекологической клиники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**В.А. Крутова**

доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный врач Базовой акушерско-гинекологической клиники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**А.А. Ордокова**

аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач акушер-гинеколог гинекологического отделения Базовой акушерско-гинекологической клиники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**И.А. Харитонова**

биолог клинико-диагностической лаборатории Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница №1 имени профессора С. В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края

**Ю.С. Мизина**

биолог клинико-диагностической лаборатории Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница №1 имени профессора С. В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края

**С.В. Федак**

биолог клинико-диагностической лаборатории Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница №1 имени профессора С. В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края

**O.V. Tarabanova**

Candidate of Medical Science, gynecologist and obstetrician of the Department of Gynecology of the Base Clinic of Obstetrics and Gynecology at Federal State Budgetary Institution of Higher Education «Kuban State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

**V.A. Krutova**

Doctor of Medical Sciences, Professor of Obstetrics, Gynecology and Perinatology at Federal State Budgetary Institution of Higher Education «Kuban State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chief Administrator of Base Clinic of Obstetrics and Gynecology at Federal State Budgetary Institution of Higher Education «Kuban State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

**A.A. Ordokova**

Post-graduate student of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology at Federal State Budgetary Institution of Higher Education «Kuban State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, gynecologist and obstetrician of the Department of Gynecology of Base Clinic of Obstetrics and Gynecology at Federal State Budgetary Institution of Higher Education «Kuban State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

**I.A. Kharitonova**

Biologist in Clinical and Diagnostical Department at State Budgetary Institution of Healthcare «Research institute — Regional Clinical Hospital № 1 named after professor S.V. Ochapovskiy» of Ministry of Healthcare of Krasnodar Region

**Yu.S. Mizina**

Biologist in Clinical and Diagnostical Department at State Budgetary Institution of Healthcare «Research institute — Regional Clinical Hospital № 1 named after professor S.V. Ochapovskiy» of Ministry of Healthcare of Krasnodar Region

**S.V. Fedak**

Biologist in Clinical and Diagnostical Department at State Budgetary Institution of Healthcare «Research institute — Regional Clinical Hospital № 1 named after professor S.V. Ochapovskiy» of Ministry of Healthcare of Krasnodar Region

## ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РЕЦИДИВА ПРОЛАПСА ГЕНИТАЛИЙ

## LABORATORIAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL PREDICTORS OF RECURRENT GENITAL PROLAPSE

**КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ**

**Тарабанова Ольга Викторовна**, кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог гинекологического отделения Базовой акушерско-гинекологической клиники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
 Адрес: 350 087, РФ, Краснодар, Прикубанский р-н, пос. Калинина, ул. Розовая, д. 13  
 Тел.: +7 (918) 350-42-30; e-mail: ponotar@gmail.com  
**Статья поступила:** 20.11.2017  
**Статья принята:** 01.12.2017

**CONTACT INFORMATION**

**Tarabanova Olga**, Candidate of Medical Sciences, Gynecologist and obstetrician of the Department of Gynecology of Base Clinic of Obstetrics and Gynecology at Federal State Budgetary Institution of Higher Professional Education «Kuban State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation  
 Tel.: +7 (918) 350-42-30; e-mail: ponotar@gmail.com  
**Article received:** 20.11.2017  
**Article approved:** 01.12.2017

**Аннотация**

Целью исследования было провести анализ состояния влагалищной фасции на тканевом и гистохимическом уровнях, сопоставить их с биохимическими маркерами распада коллагена и клиническими данными признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани у больных с рецидивом генитального пролапса.

Было обследовано 107 пациенток с рецидивом пролапса гениталий с оценкой клинических, фенотипических, лабораторных и иммуногистохимических маркеров дисплазии соединительной ткани. Средний возраст составил  $52 \pm 3,6$  года. Клинически легкая степень тяжести ДСТ была выявлена у 14,9 % пациенток (подгруппа 1а), средняя степень тяжести — у 73,8 % (подгруппа 1б), а тяжелая степень — у 11,2 % участниц (подгруппа 1с).

Образцы, полученные в контрольной группе, характеризовались упорядоченным расположением мышечных волокон без признаков белковой дистрофии. В образцах подгруппы 1а морфологические изменения состояли в незначительной очаговой гомогенизации пучков коллагеновых волокон. При иммуногистохимическом исследовании на фоне преобладания коллагена 1-го типа отмечались фокальное слабое окрашивание коллагена 4-го типа и небольшие включения коллагена 3-го типа.

В подгруппе 1б морфологические изменения состояли в умеренно выраженной межмышечной пролиферации. Иммуногистохимически значительная часть соединительной ткани, включая коллагеновые волокна сосудистых стенок, представлена разрастаниями коллагена 3-го и 4-го типов.

Образцы подгруппы 1с большей частью представляли собой хаотичные разрастания неравномерно окрашенного грубоволокнистого коллагена. При иммуноморфологическом исследовании по всей площади образцов выявляется коллаген 4-го типа.

Повышение уровня оксипролина в сыворотке крови с высокой степенью вероятности коррелировало с ре-

**Abstract**

The aim of research was to analyze the histologic and histochemical condition of vaginal fascia, to compare it to biochemical markers of collagen disintegration and clinical signs of undifferentiated connective tissue dysplasia in patients with recurrent genital prolapse.

The research included 107 patients with recurrent genital prolapse using clinical, phenotypical, laboratory and immunohistochemical assessment. Mean age was  $52 \pm 3.6$  years. Clinically light form of UCTD was found in 14.9 % of patients (1a subgroup), moderate form — in 73.8 % (1b subgroup), severe form — in 11.2 % (1c subgroup).

In samples of control group no signs of protein dystrophy were found, muscular fibers were structured. In samples of 1a subgroup some focal homogenized bundles of collagen fibers were found. Immunohistochemistry showed prevalence of type I collagen with focal incorporations of types III and IV.

Samples of 1b subgroup showed moderate muscular proliferation. In immunohistochemistry considerable proliferation of type III and IV collagen were revealed, including vascular walls.

In subgroup 1c samples showed disorderly located and irregularly stained coarse-fibered collagen. Immunohistochemistry showed type IV collagen all over the surface of samples.

Increased level of hydroxy-proline in serum were highly relevant to results of immunohistochemical analysis and clinical signs of genital prolapse. Complex assessment of laboratory markers, clinical signs and results of immunohistochemistry helps to verify diagnosis of UCTD.

зультатами иммуногистохимического исследования и соответствовало клиническим проявлениям несостоятельности тазового дна. Для повышения качества диагностики недифференцированной ДСТ необходимо сопоставлять лабораторные маркеры с имеющимися клиническими данными, а также результатами иммуногистохимического исследования.

**Ключевые слова:** пролапс гениталий, рецидив, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, иммуногистохимия

**Keywords:** genital prolapse, recurrence, undifferentiated connective tissue dysplasia, immunohistochemistry

## ВВЕДЕНИЕ

Пролапс гениталий, мочевая и кишечная инконтиненции — это лишь следствие комплекса изменений тазового дна, которое в свою очередь приводит к таким патологическим состояниям, как нарушение микробиотоза влагалища, заболевания шейки матки, аноргазмии, воспалительным заболеваниям органов малого таза. По данным литературы, каждая 11-я женщина в течение жизни подвергается хирургическому лечению по поводу пролапса тазовых органов и каждая 3-я из них повторно обращается для хирургической коррекции рецидива заболевания (Verrocal O. et al., 2004). Психогенно-стрессовые ситуации, связанные со снижением настроения на почве дискомфорта и болевых ощущений, вызванных пролапсом гениталий и инконтиненцией, раздражительность, нарушение привычного режима, проблемы в сфере интимных отношений негативно отражаются на жизни женщины. И все это в разы усугубляет проблему при рецидиве пролапса гениталий после проведенного оперативного лечения. При этом надо отметить, что частота рецидива, по данным литературы, составляет 33–61 %, т. е. у каждой третьей пациентки [1–3].

Считается, что частота возникновения рецидива пролапса гениталий после хирургического лечения зависит от правильности выбора объема операции, от топографических особенностей пролапса (чаще встречаются рецидивы после коррекции цистоцеле) [1], от соблюдения хирургической техники.

Основными факторами риска рецидива пролапса гениталий после оперативного лечения являются:

1. Нарушение хирургической техники.
2. Воздействие неблагоприятных факторов на процесс заживления (гнойно-септические осложнения).
3. Наличие не скорректированных хронических заболеваний, сопровождающихся повышением внутрибрюшного давления (хронический кашель, хронический запор).
4. Гипоэстрогения.

5. Нейрогенные состояния, приводящие к нарушению иннервации мышц тазового дна.
6. Наличие патологии соединительной ткани системного характера.

Относительно большинства перечисленных факторов в клинической практике существуют определенные рекомендации. Так, этапы оперативного вмешательства по поводу пролапса гениталий и правила асептики и антисептики являются общеизвестными и обязательными к выполнению. Множеством исследований была обоснована необходимость коррекции хронической экстрагенитальной патологии, нейрогенных нарушений и дефицита эстрогенов еще на догоспитальном этапе. Однако такой фактор риска, как патология соединительной ткани, большинство специалистов оставляют без внимания.

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Согласно исследованию, включавшему 400 пациенток, клинические признаки недифференцированной ДСТ были обнаружены у 8,5 % (Головской Б.В., 2002). Многочисленные признаки недифференцированной ДСТ, выделяемые современными учеными, целесообразно рассматривать в контексте формирования клинко-функциональных синдромов. Симптомы и синдромы дисплазии соединительной ткани были подробно описаны рабочей группой Российского научного медицинского общества терапевтов в рамках Национальных рекомендаций по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани [4].

На сегодняшний день дисплазию соединительной ткани рассматривают как одну из основных причин неэффективности оперативного лечения пролапса гениталий у женщин, что в свою очередь диктует необходимость протезирования поддерживающего аппарата малого таза с применением синтетических имплантов. Концепция этих оперативных вмешательств — создание неофасции взамен разрушенной, однако недостатком метода является

возрастание риска послеоперационных осложнений за счет mesh-ассоциированных (гнойно-инфекционных процессов, эрозий, сморщиваний имплантов, стенозов, послеоперационных отторжений).

Считается, что патогенез соединительнотканной дисплазии обусловлен изменением функции фибробластов со снижением отдельных типов коллагена и нарушением их соотношения с ремоделированием внеклеточного матрикса, деградацией коллагена, фрагментацией эластина, аккумуляцией гликозаминогликанов, вызванных в большинстве случаев наследуемыми мутациями генов [5–7, 15]. Биохимическими маркерами распада коллагена у гинекологических больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани являются определение С-концевых телопептидов, оксипролин крови, дезоксипиридинолин в моче [8, 9].

Таким образом, в настоящее время при выборе объема оперативного вмешательства по поводу пролапса гениталий не учитываются критерии несостоятельности тазового дна на биохимическом, тканевом и гистохимическом уровне.

**Цель исследования:** выявить диагностические критерии дисплазии соединительной ткани у пациенток с рецидивом пролапса гениталий.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 107 пациенток с рецидивом пролапса гениталий, госпитализированных в отделение гинекологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края и гинекологическое отделение Базовой акушерско-гинекологической клиники ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России за период с 2014 по 2017 год.

Общий критерий включения женщин в исследование:

1. Пациентки с рецидивом пролапса гениталий.
2. С клиническими признаками недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

При выявлении клинических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани мы пользовались балльной шкалой [10]. Пациенты, у которых сумма баллов по шкале Т.Ю. Смольновой оказалась менее 9, были выделены в подгруппу 1a (маловыраженная ДСТ), пациенты с результатом 10–16 баллов — в подгруппу 1b (умеренно выраженная ДСТ), а при количестве баллов, превышающем 17, — в подгруппу 1c (выраженная ДСТ).

Фенотипические признаки нДСТ оценивались согласно национальным рекомендациям Россий-

ского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани [4].

Критерий исключения из исследования: наличие в анамнезе аутоиммунных заболеваний (ревматоидный артрит, ревматизм, системная склеродермия, дерматомиозит и др.).

В контрольной группе критериями включения женщин в исследование являлись:

1. Отсутствие клинических признаков пролапса гениталий.
2. Отсутствие клинических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

В контрольную группу были включены пациентки, оперированные по поводу миомы матки, без пролапса гениталий, без клинических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Для морфологического и иммуногистохимического исследования использовались образцы влажной стенки с прилежащими участками фасции, полученные при ножевой биопсии у пациенток с пролапсом гениталий (основная группа). Для контроля использовались фрагменты влажной стенки, взятые у пациенток во время оперативного вмешательства по поводу миомы матки (контрольная группа).

Полученные образцы фиксировались в 10 % забуференном растворе формалина в течение 24 ч. Проводка тканевых фрагментов осуществлялась в автомате для гистологической проводки карусельного типа STP-120 с использованием изопропилового спирта. Резка материала производилась серийно, с использованием ротационного микротомы Microm HM 340E. Полученные тканевые срезы толщиной 4 мкм окрашивались гематоксилин-эозином, методом Ван Гизона, часть полученных срезов обработана в иммунопейнере Roshe Ventana с моноклональными мышиными антителами к коллагену 1, 3 и 4-го типов (C1, C3, C4) после соответствующей стандартизации. Коллаген 2-го типа в исследованных образцах не определялся, т. к. коллаген данного типа преимущественно представлен в хрящевой ткани. Морфологическая и иммуногистохимическая оценка образцов производилась с использованием светового микроскопа Nikon ECLIPSE E200-LED с системой компьютерной визуализации.

Определение уровня гидроксипролина в сыворотке крови пациентов осуществлялось в конкурентном иммуноферментном методе на тест-системе ElisaCloud-Immunoassay Cloud-Clone Corp., производства China Beijing.

Чувствительность метода составляет 25,9 нг/мл. Нормальное значение оксипролина в сыворотке крови 1661 нг/мл (12,68 мкмоль/л).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0.

Для определения статистической значимости полученных результатов определялся доверительный интервал (ДИ) с коэффициентом доверительной вероятности 95 %. Для проверки точности гипотезы использовался хи-квадрат. Для оценки информативности применяли непараметрический метод с помощью критерия U Манна—Уитни для малых выборок.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В основной группе — 107 пациенток, средний возраст (медиана) составил  $52 \pm 3,6$  года. В репродуктивном периоде (до 45 лет включительно) находились 12 (11,2 %) пациенток, в периоде перименопаузы — 38 (35,5 %), в постменопаузе — 57 (53,3 %) пациенток. Хирургическая постменопауза отмечалась у 2 (1,86 %) пациенток. Продолжительность заболевания варьировала от 1 года до 18 лет.

Контрольную группу составили 12 пациенток, оперированных по поводу миомы матки. Средний возраст —  $48 \pm 2,4$  года.

Все больные предъявляли жалобы на чувство дискомфорта, инородного тела в области промежности. Жалобы на недержание мочи при перемене положения тела (чаще при вставании) отмечали 12 (11,2 %) пациенток, 36 (33,6 %) пациенток жаловались на недержание мочи в покое. У 26 (24,3 %) пациенток наблюдалось учащенное мочеиспускание, у 42 (39,3 %) — затрудненное мочеиспускание. Нарушения дефекации (запоры, чувство неполного опорожнения прямой кишки, недержание газов) выявлены у 21 (19,6 %) больной.

В наших наблюдениях роды имели 107 (100 %) пациенток, из них 82 (76,6 %) — двое и более, при этом травматические родовые повреждения имели 64 (59,8 %) пациентки. У большинства пациенток — 95 (88,8 %) — имелись признаки возрастной гипострогении, при этом лишь 2 (1,8 %) больные в постменопаузе принимали препараты заместительной гормональной терапии перорально и 7 (6,5 %) — местно. Кроме того, значимую физическую нагрузку имели 9 (7,6 %) пациенток.

Экстрагенитальная патология наблюдалась у 107 (100 %) больных с рецидивами пролапса гениталий, при этом особый интерес вызывало изучение заболеваний, которые могли иметь значение в патогенезе пролапса гениталий. Так, 47 (43,9 %) пациенток имели хронические заболевания легких и бронхов, 32 (29,9 %) — различные заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся запорами. Неврологические заболевания имели 24 (22,4 %) больных, заболевания почек и мочевыводящей системы (хронический пиелонефрит, цистит, мочекаменную болезнь) — 38 (35,5 %) больных.

Необходимо отметить, что многие пациентки были ранее оперированы: у 52 (48,6 %) больных

в анамнезе были хирургические вмешательства по поводу грыж иной локализации (пищеводного отверстия диафрагмы, паховые, бедренные и др.), у 18 (16,8 %) — гинекологические операции (надвлагалищная ампутация матки, экстирпация матки). Операции по коррекции пролапса ранее выполнялись у 100 % пациенток, сочетанные операции по коррекции пролапса гениталий и недержания мочи — у 24 (24,4 %) пациенток.

При оценке выраженности клинических признаков недифференцированной ДСТ легкая степень тяжести (маловыраженная) была выявлена у 16 (14,9 %) пациенток, средняя степень тяжести (умеренно выраженная) — у 79 (73,8 %) пациенток, тяжелая степень (выраженная) — у 12 (11,2 %) пациенток. Частота различных признаков ДСТ у пациенток в основной и контрольной группах представлена в табл. 1.

Образцы, полученные в контрольной группе (12 объектов), характеризовались упорядоченным расположением мышечных волокон без признаков белковой дистрофии. Мезенхимальные клеточные элементы представляли собой небольшие скопления фибробластов, расположенных преимущественно межмышечно. Волокнистая соединительная ткань представлена равномерно окрашенными упорядоченными пучками коллагеновых волокон, васкуля-

Таблица 1

Частота выявления фенотипических и клинических признаков ДСТ среди исследуемых пациенток

Признак	Основная группа (n = 107)		Контрольная группа (n = 12)	
	абс.	%	абс.	%
Варикозная болезнь нижних конечностей	78	72,9	7	58,3
Арахнодактилия	26	24,3	0	0
Кифосколиоз	57	53,3	4	33,3
Гипермобильность суставов	51	47,7	1	8,3*
Плоскостопие	85	79,4	8	66,7
Растяжимая кожа (более 3 см)	24	22,4	0	0
Келоидные рубцы	12	11,2	0	0
Грыжи иной локализации	31	29,0	0	0*
Пролапсы клапанов сердца	54	50,5	1	8,3*
Миопия в анамнезе (> -3 дптр)	35	32,7	3	25,0
Гастроэзофагеальный рефлюкс	59	55,1	2	16,7*
Долихосигма	32	29,9	1	8,3
Легкое образование гематом	19	17,8	0	0

\* — статистическая значимость различий в группах соответствует  $p < 0,05$ .

ризация отмечалась умеренно. Воспалительная инфильтрация в исследованных тканевых фрагментах не определялась.

Стенки крупных сосудов обычной толщины, коллагеновый слой их равномерно окрашивается в красный цвет при окраске методом Ван Гизона. Иммуногистохимически в волокнах фиброзной ткани и в стенках сосудов наблюдалась хорошо выраженная реакция с антителом к коллагену 1-го типа (рис. 1). Реакция с антителами к коллагену 3-го и 4-го типов была отрицательной.

В контрольной группе оксипролин составил от 630,8 нг/мл до 1668,2 нг/мл (среднее значение 1068,2 нг/мл).

В образцах подгруппы 1а (16 объектов) морфологические изменения состояли в незначительной очаговой гомогенизации пучков коллагеновых волокон. Мышечный и сосудистый компоненты выглядели обычно, местами наблюдался незначительный межмышечный отек, признаки текущего воспаления не определялись. В большом количестве имелись нервные волокна. При иммуногистохимическом исследовании, на фоне преобладания коллагена 1-го типа, отмечалось фокальное слабое окрашивание коллагена 4-го типа (рис. 2), местами в виде небольших включений определялся коллаген 3-го типа. Эластический каркас крупных сосудов представлен коллагеном 1-го типа.

В подгруппе 1а оксипролин составил от 1630,8 нг/мл до 2868,9 нг/мл (среднее значение 1955,2 нг/мл).

В подгруппе 1b (79 объектов) морфологические изменения состояли в умеренно выраженной межмышечной пролиферации хаотично расположенных пучков фибробластов на фоне выраженного отека, значительном увеличении количества колла-

гена, диффузной гомогенизации коллагеновых волокон.

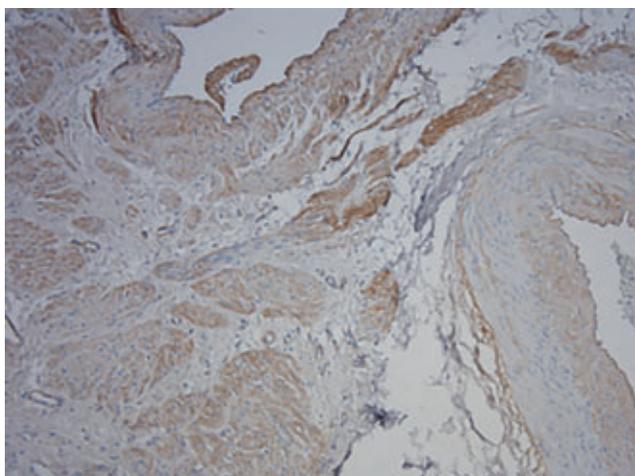
В сравнении с контрольной группой васкуляризация отмечалась более выраженной, преимущественно за счет сосудов капиллярного типа, диффузно пронизывающих соединительнотканый компонент. Местами периваскулярно встречались небольшие воспалительные инфильтраты, состоящие преимущественно из зрелых лимфоцитов с примесью небольшого количества макрофагов.

Мышечные волокна несколько истончены, гомогенизированы, с единичными контрактурами. В части срезов мышечные волокна выглядят замурованными среди гиалинизированной, хорошо васкуляризированной фиброзной ткани. Стенки крупных сосудов утолщены, местами склерозированы. Нервные стволы встречались большей частью крупные, местами гомогенизированные. Иммуногистохимически значительная часть соединительной ткани, включая коллагеновые волокна сосудистых стенок, представлена разрастаниями коллагена 3-го и 4-го типов (рис. 3), приблизительно в равных соотношениях; 1-й тип коллагена выявился на небольших участках, преимущественно вблизи мышечных волокон.

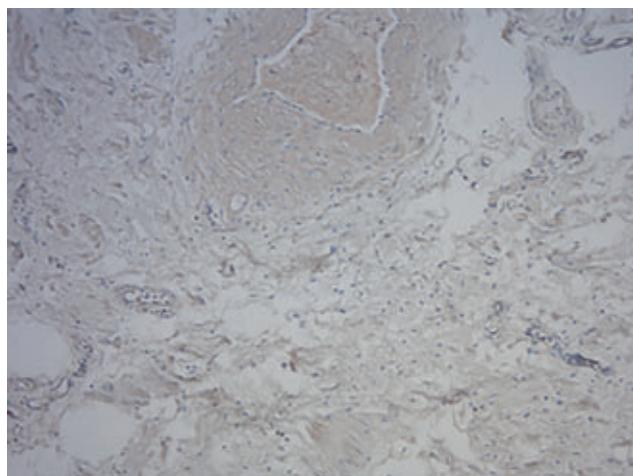
В подгруппе 1b оксипролин составил от 1630,8 нг/мл до 4888,9 нг/мл (среднее значение 3855,2 нг/мл).

Образцы подгруппы 1с (12 объектов) большей частью представляли собой хаотичные разрастания неравномерно окрашенного грубоволокнистого коллагена. Встречаются небольшие скопления крупных фибробластов с гиперхромными умеренно полиморфными ядрами.

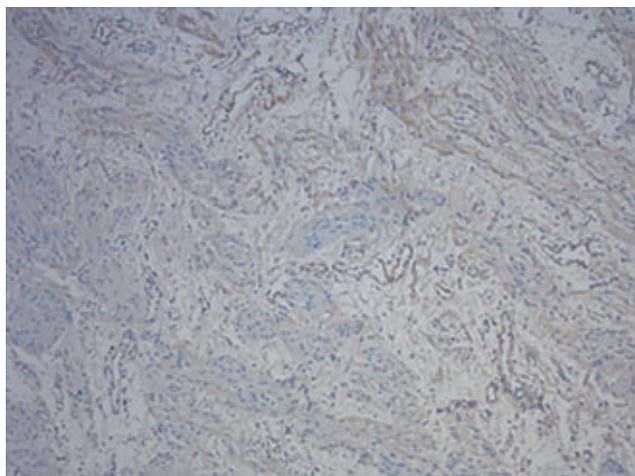
Васкуляризация выражена фокально, стенки сосудов различного калибра утолщены, склерози-



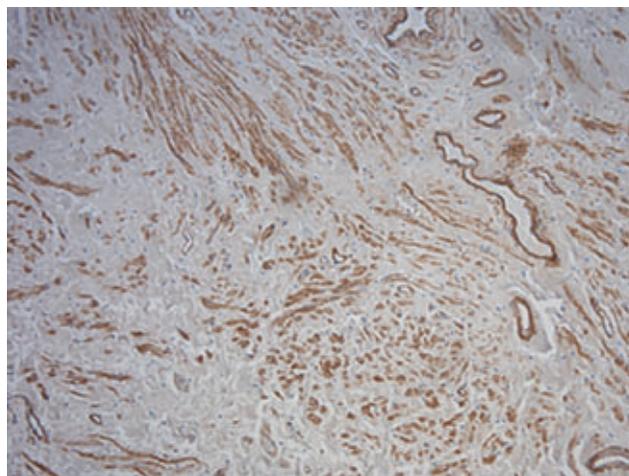
**РИС. 1.** Выраженная реакция к коллагену 1-го типа у пациенток контрольной группы. Иммуногистохимический стрептавидин-биотиновый метод, в качестве хромогена использован диаминобензидин, докраска ядер гематоксилином (× 200)



**РИС. 2.** Преобладание реакции к коллагену 1-го типа у пациенток подгруппы 1а. Иммуногистохимический стрептавидин-биотиновый метод, в качестве хромогена использован диаминобензидин, докраска ядер гематоксилином (× 200)



**РИС. 3.** Выраженная реакция к коллагену 3-го типа у пациенток подгруппы 1b. Иммуногистохимический стрептавидин-биотиновый метод, в качестве хромогена использован диаминобензидин, докраска ядер гематоксилином ( $\times 200$ )



**РИС. 4.** Преобладание реакции к коллагену 4-го типа у пациенток подгруппы 1c. Иммуногистохимический стрептавидин-биотиновый метод, в качестве хромогена использован диаминобензидин, докраска ядер гематоксилином ( $\times 200$ )

рованы. В отдельных крупных сосудах встречаются гиалиновые обтурирующие тромбы. Вокруг сосудов определяются хорошо выраженные очаговые воспалительные инфильтраты, состоящие из лимфоцитов, плазматических клеток и макрофагов. Мышечная ткань встречается в виде небольших включений истонченных фрагментированных волокон, расположенных среди полей гиалинизированной фиброзной ткани.

Нервные стволы единичные, гомогенизированные. При иммуноморфологическом исследовании по всей площади образцов выявляется коллаген 4-го типа (рис. 4). Местами встречаются небольшие разрастания гомогенизированного коллагена 3-го типа; 1-й тип коллагена не встречается.

В подгруппе 1c оксипролин составил от 2353,6 нг/мл до 4888,9 нг/мл (среднее значение 3855,2 нг/мл).

## ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе частоты выявления клинических и фенотипических признаков ДСТ среди исследуемых пациенток были выявлены статистически значимые различия по частоте встречаемости гипермобильности суставов, гастроэзофагеального рефлюкса, пролапса клапанов сердца и грыж иной локализации, что соответствует результатам исследований Смольновой Т.Ю., Кадуриной Т.И., Нестеренко З.В. [2, 7, 10].

Была выявлена прямая корреляционная связь между уровнем оксипролина в сыворотке крови и выраженностью клинических и фенотипических признаков нДСТ. Аналогичные результаты были

**Таблица 2**  
**Результаты исследования уровня оксипролина в сыворотке крови и типов коллагена во влагилицной стенке**

Показатель	Основная группа			Контрольная группа
	1a	1b	1c	
Оксипролин, нг/мл (среднее значение)	1955,2 $p1 < 0,05$	2355,2 $p2 < 0,05$	3855,2 $p3 < 0,05$	1068,2
Типы коллагена по данным ИГХ	1-й тип ++	—	—	+++
	3-й тип +	++	+	—
	4-й тип +	++	+++	—

$p1$  — значение для подгруппы 1a в сравнении с контрольной группой;  $p2$  — значение для подгруппы 1b в сравнении с контрольной группой;  $p3$  — значение для подгруппы 1c в сравнении с контрольной группой.

получены в исследованиях Ильиной И.Ю. (2009), Кадуриной Т.И. (2009), Нестеренко З.В. (2014). Однако содержание оксипролина в крови и моче характеризует интенсивность катаболизма коллагена и скорость обмена самого оксипролина в целом. По данным литературы, экскреция гидроксипролина с мочой увеличивается при коллагенозах (ревматизм, ревматоидный артрит, системная склеродермия, дерматомиозит), при гиперпаратиреоидизме, болезни Педжета [7, 11]. Еще больше выделяется оксипролина при наследственной гипергидроксипролинемии, что обусловлено дефицитом фермента гидроксипролиноксидазы, благодаря чему и нарушается обмен гидроксипролина [9].

Изучение обмена оксипролина во взаимосвязи с иммуногистохимическим исследованием расширяет представления о структурных изменениях тканей.

В современной литературе не существует единого мнения о том, что именно является основой патогенеза пролапса тазовых органов — увеличение количества коллагена 3-го типа (Moalli P.A. et al., 2016) или изменение соотношения 1-го и 3-го типов коллагена (Gabriel V. et al., 2005; Коновалов П.В. и соавт., 2014). Наше исследование показывает, что при ДСТ происходит прогрессирующая потеря массы коллагена 1-го типа при одновременном нарастании количества коллагена 3-го и 4-го типов. Данный факт подтверждает гипотезу Gabriel V. и Коновалова П.В.

Многие научные труды подтверждают, что целесообразно обращать внимание на клинические и фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани при определении тактики ведения пациентки с пролапсом гениталий, в том числе при планировании оперативных вмешательств, с учетом индивидуальных особенностей каждой пациентки [1, 10, 14]. Так, при определении показаний для использования синтетических имплантов необходимо руководствоваться не только степенью пролапса, локализацией анатомических дефектов, но и характером изменений на тканевом и биохимическом уровне [9, 12–14].

Однако надо отметить, что сложность клинической диагностики недифференцированной ДСТ у лиц пожилого и старческого возраста заключается в том, что ее симптомы могут быть ошибочно приняты за проявления естественных инволюционных процессов.

## ВЫВОДЫ

Повышение уровня оксипролина в сыворотке крови с высокой степенью вероятности коррелирует с результатами иммуногистохимического исследования и соответствует клиническим проявлениям несостоятельности тазового дна.

Группой риска по развитию рецидива пролапса тазовых органов являются пациентки, у которых имеется наличие диагностического комплекса: наличие клинических и фенотипических признаков недифференцированной ДСТ, повышение уровня оксипролина в сыворотке крови, преобладание коллагена 3-го и 4-го типов по результатам иммуногистохимии. У этой категории пациенток целесообразно проведение хирургической коррекции дефектов тазового дна с применением mesh-технологий как метода патогенетически обоснованного.

Уровень оксипролина в сыворотке крови вариабелен и может меняться при остеопорозе, аутоим-

мунных заболеваниях, коллагенозах и т. д., поэтому данный маркер имеет низкую специфичность — изолированная оценка его малоинформативна. Для повышения качества диагностики недифференцированной ДСТ необходимо сопоставлять лабораторные маркеры с имеющимися клиническими данными, а также результатами иммуногистохимического исследования.

Высокая чувствительность и специфичность иммуногистохимического исследования позволяет рекомендовать его в качестве диагностического критерия недифференцированной ДСТ. Однако метод ограничен своей инвазивностью, поэтому не подходит для скрининга и не должен применяться на этапе первичного консультирования.

Актуальным остается проведение исследований, посвященных более точной диагностике недифференцированной ДСТ на основании клинико-лабораторных и гистологических параметров.

**Финансирование.** Средства обязательного медицинского страхования, выделяемые в соответствии с Программой государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи органами государственной власти субъектов РФ — оказание высокотехнологичной медицинской помощи населению по профилю «акушерство и гинекология».

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

## ЛИТЕРАТУРА

- Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э., Жданова М.С. Влияние дисплазии соединительной ткани на развитие пролапса гениталий. Рос. вестн. акуш.-гинекол. 2009; 4: 15–18.  
[Ilyina I.Yu., Dobrokhotova Yu.E., Zhdanova M.S. Influence of dysplasia of connective tissue on the development of prolapse of genitals. Rosijsky vestnik of obstetrics and gynecology. 2009; 4: 15–18 (In Russian).]
- Кадурина Т. И., Горбунова В. Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. СПб. ЭЛБИ. 2009. 714 с.  
[Kadurina T.I., Gorbunova V.N. Dysplasia of connective tissue. A guide for doctors. St. Petersburg. ELBI. 2009. 714 pp. (In Russian)]
- Martins K.F., Jarmy-DiBella Z.I., Fonseca A.M. et al. Evaluation of demographic, clinical characteristics and genetic polymorphism as risk factors for pelvic organ prolapse in Brazilian women. Neurourol. Urodynam. 2011; 30: 1325–1328.
- Акатова Е.В., Вершинина И.А., Викторова И.А., Громова О.А. и др. Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016; 1: 2–41.  
[Akatova E.V., Vershinina I.A., Viktorova I.A., Gromova O.A. et al. National recommendations of the Russian Scientific Medical Society of Physicians on Diagnosis, Treatment

- and Rehabilitation of Patients with Dysplasia of Connective Tissue. *Meditinskii vestnik The North Caucasus*. 2016; 1: 2–41 (In Russian).]
5. Буянова С.Н., Савельева С.В., Гришин В.Л., Сенчакова Т.Н. Некоторые аспекты патогенеза пролапса гениталий. *Акуш. и гин.* 2001; 3: 39–41.  
[Buyanova S.N., Savelieva S.V., Grishin V.L., Senchakova T.N. Some aspects of the pathogenesis of prolapse of genitalia. *Obstetrics and gynecology*. 2001; 3: 39–41 (In Russian).]
  6. De Landsheere L., Munaut C., Nusgens B. et al. Histology of the vaginal wall in women with pelvic organ prolapse: a literature review. *Int. Urogynecol. J.* 2013; 24(12): 2011–2020.
  7. Нестеренко З.В. Дисплазия соединительной ткани — медико-социальный феномен XXI века. *Боль. Суставы. Позвоночник*. 2012; 1(5): 17–23.  
[Nesterenko Z.V. Dysplasia connective tissue — medical and social phenomenon of the XXI century. *Pain. Joints. Spine*. 2012; 1(5): 17–23 (In Russian).]
  8. Смирнова М.П., Чижов П.А., Бараков А.А. и др. Иммунологические показатели и обмен оксипролина у лиц с соединительнотканными дисплазиями сердца и синдромом вегетативной дисфункции. *Науч.-практич. ревматол.* 2010; 5: 43–46.  
[Smirnova M.P., Chizhov P.A., Barakov A.A. Immunological indicators and oxyproline metabolism in persons with connective tissue dysplasia of the heart and a syndrome of autonomic dysfunction. *Scientific and Practical Rheumatology*. 2010; 5: 43–46 (In Russian).]
  9. Ильина И.Ю., Маликова В.О., Чикишева А.А., Джобова Э.М. и соавт. Значимость биохимических маркеров распада коллагена в прогнозировании рецидива пролапса гениталий у женщин с дисплазией соединительной ткани. *Вестник РГМУ*. 2012; 1: 44–46.  
[Ilyina I.Yu., Malikova V.O., Chikisheva A.A., Jobava E.M. et al. The importance of biochemical markers of collagen degradation in predicting the recurrence of genital prolapse in women with connective tissue dysplasia. *Vestnik RSMU*. 2012; 1: 44–46 (In Russian).]
  10. Смольнова Т.Ю., Адамян Л.В. Диагностика и тактика ведения больных с дисплазией соединительной ткани в акушерстве и гинекологии. *РМЖ*. 2010; 6: 41–46.  
[Smolnova T.Yu., Adamyan L.V. Diagnostics and tactics of managing patients with connective tissue dysplasia in obstetrics and gynecology. *RMJ*. 2010; 6: 41–46 (In Russian).]
  11. Ralston S.H., Langston A.L., Reid I.R. Pathogenesis and management of Paget's disease of bone. *Lancet*. 2008; 372: 155–163.
  12. Ищенко А.И. и соавт. Тазовая дисфункция: некоторые аспекты морфопатогенеза. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2011; 10(1): 11–17.  
[Ishchenko A.I. et al. Pelvic dysfunction: some aspects of morphopathogenesis. *Questions of gynecology, obstetrics and perinatology*. 2011; 10(1): 11–17 (In Russian).]
  13. Коновалов П.В., Ветров В.В., Митрофанова Л.Б. и соавт. Морфологическое исследование миометрия при пролапсе гениталий у женщин в периоде постменопаузы. *Проблемы женского здоровья*. 2014; 9(4): 40–47.  
[Konovalov P.V., Vetrov V.V., Mitrofanova L.B. et al. Morphological study of myometrium with genital prolapse in women in the postmenopausal period. *Problems of female health*. 2014; 9(4): 40–47 (In Russian).]
  14. Веропотвелян П.Н., Цехмистренко И.С., Веропотвелян Н.П., Гацелюк С.В. Стратегический взгляд на факторы риска пролапса гениталий и способы их коррекции. *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 2016; 3(100): 66–74.  
[Veropotvelyan P.N., Tsekhmistrenko I.S., Veropotvelyan N.P., Gatselyuk S.V. Strategic view on the risk factors for prolapse of genitalia and ways of their correction. *Medical aspects of women's health*. 2016; 3(100): 66–74 (In Russian).]
  15. Коган Е.А., Николенко В.Н., Занозин А.С., Демурра Т.А. и соавт. Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани в сочетании с наследственными тромбофилиями как причина первичного женского бесплодия. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2016; 11(2–2): 323–326.  
[Kogan E.A., Nikolenko V.N., Zanozin A.S., Demurra T.A. et al. Syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia in combination with hereditary thrombophilia as the cause of primary female infertility. *Medical the messenger of the North Caucasus*. 2016; 11(2–2): 323–326 (In Russian).]

УДК 616.314

**Р.А. Розов**

кандидат медицинских наук, доцент, главный врач  
Санкт-Петербургского государственного бюджетного  
учреждения здравоохранения «Городская стоматологическая  
поликлиника № 33»

**В.Н. Трезубов**

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой  
ортопедической стоматологии и материаловедения с курсом  
ортодонтии Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования «Первый  
Санкт-Петербургский государственный медицинский  
университет имени И.П. Павлова» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации

**Г.С. Азарин**

ассистент кафедры дополнительного образования по  
стоматологическим специальностям Федерального  
государственного бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования «Новгородский  
государственный университет имени Ярослава Мудрого»

**R.A. Rozov**

Candidate of Medical Science, Associate Professor, Chief Doctor  
of the St. Petersburg State Budgetary Health Care Institution  
«City Dental Clinic No. 33»

**V.N. Trezubov**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the of Department  
Prosthodontic Dentistry and Dental Materials at I.P. Pavlov First  
Saint Petersburg State Medical University

**G.S. Azarin**

Assistant of the Department of Additional Education in Dental  
Specialties at Federal State Budgetary Educational Institution  
of Higher Education «Novgorod State University named after  
Yaroslav the Wise»

## АНАЛИЗ ОПЫТА НЕПОСРЕДСТВЕННОГО ИМПЛАНТАЦИОННОГО ПРОТЕЗИРОВАНИЯ БЕЗЗУБОЙ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ ПОСТОЯННОЙ КОНСТРУКЦИЕЙ С МАЛЫМ КОЛИЧЕСТВОМ ОПОР. МНОГОЦЕНТРОВОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

## EVALUATION OF CLINICAL EXPERIENCE OF IMMEDIATE IMPLANT SUPPORTED REHABILITATION OF EDENTULOUS LOWER JAW WITH PERMANENT PROSTHESIS FIXED ON LESSER AMOUNT OF IMPLANTS. MULTICENTERED CLINICAL TRIAL

**КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ**

**Роман Александрович Розов**, кандидат медицинских  
наук, доцент, главный врач Санкт-Петербургского  
государственного бюджетного учреждения  
здравоохранения «Городская стоматологическая  
поликлиника № 33»

Адрес: 198 255, РФ, Санкт-Петербург, ул. Лени Голикова,  
86–138

Тел.: +7 911 7 687781; e-mail: dds.rozov@gmail.com

Статья поступила: 23.10.2017

Статья принята: 01.12.2017

**CONTACT INFORMATION**

**Roman Aleksandrovich Rozov**, Candidate of Medical Sciences,  
Associate professor, chief doctor of the St. Petersburg State  
Budgetary Health Care Institution «City Dental Clinic No. 33»  
Address: p. 86, Leni Golikova st., Saint-Petersburg, Russia,  
198 255

Tel.: +7 (911) 768-77-81; e-mail: dds.rozov@gmail.com

Article received: 23.10.2017

Article approved: 01.12.2017

**Аннотация**

Целью исследования является всесторонняя оценка на-  
шего опыта непосредственного имплантационного про-  
тезирования с использованием нового способа «ТРИ-  
ФОЙЛ», применяющегося при резкой атрофии нижней  
челюсти. На основании клинических данных и резуль-  
татов рентгенологического обследования проведены  
трехмерное планирование имплантационного проте-  
зирования на нижней челюсти в программе «Нобель  
Клинишэн» и операции по одномоментному введению  
трех имплантатов на нижней челюсти с одновременным  
протезированием окончательной непосредственной им-

**Abstract**

The aim of our study is to perform a comprehensive eval-  
uation of our experience of immediate implant supported  
prosthetic treatment utilising new method TREFOIL in-  
dicated in cases of severe atrophy of the lower jaw.  
3D planning of the implant supported rehabilitation based  
on clinical data and X-Ray examination (on CBCT evalua-  
tion) was performed in Nobel Clinician software with sub-  
sequent immediate placement of 3 implants on lower jaw  
and concurrent delivery of the final prosthesis with stan-  
dard titanium framework. We applied specially designed  
Compensation Mechanism to ensure passive fit to the im-

плантационной конструкцией на основе стандартной титановой конструкции. Для достижения пассивного прилегания к опорам применен компенсаторный механизм. Нами проведен хронометраж клинико-лабораторных этапов, оценены ближайшие и отдаленные результаты реабилитации пациентов. Использованы специальные имплантаты «Нобель Байокер» с параллельными стенками, коническим соединением и со следующими параметрами: диаметр — 5,0 мм, длина — 11,5/13,0 мм + 4,5 мм. Получена средняя первичная стабильность имплантатов 38,8 Н/см (от 32 до 47 Н/см), достаточная для немедленной нагрузки. Выживаемость имплантатов и ортопедических конструкций составила 100 %. Среднее время лечения — 6,3 часа.

**Ключевые слова:** имплантационное протезирование, немедленная нагрузка, протезирование беззубой нижней челюсти с опорой на имплантаты, хронометраж клинических и лабораторных этапов протезирования.

plants. We made time study of the clinical and laboratory stages of treatment, analysed short and long term results of patients rehabilitation. For this concept we used specially designed Nobel Biocare implants with parallel walls and conical connection with the following parameters: diameter — 5.0 mm, length — 11.5/13.0 mm + 4.5 mm. We gained average initial stability torque 38.8 N/cm (from 32 to 47 N/cm) which is sufficient enough for performing immediate loading protocol. Implant and implant supported prosthesis survival rate is 100 %. Average total treatment time is 6.3 hour.

**Keywords:** dental implant immediate loading, Immediate loading of fixed prostheses in fully edentulous jaws, Branemark Novum protocol, immediate rehabilitation of edentulous mandible with dental implants and prostheses, Trefoil protocol.

## ВВЕДЕНИЕ

Увеличивающаяся средняя продолжительность жизни в России требует поиска новых подходов к стоматологической реабилитации пожилых и старых пациентов. Наиболее значимой проблемой зубного протезирования таких больных является обеспечение высоких показателей качества жизни за счет создания ортопедических конструкций с высокими показателями качества функциональности. А их зачастую возможно получить только с использованием имплантационных конструкций различных типов. Что, в свою очередь, имеет особую значимость при протезировании беззубой нижней челюсти. Широкое распространение получили имплантационные конструкции с перекрывающимися протезами, опирающиеся как на 1–2 имплантата, так и на 3–4 опоры, шинированных между собой балочной конструкцией. Данные протезы, будучи съёмными, имеют соответствующие недостатки, что влияет на эффективность жевания и ограничивает срок их службы. Современным способом имплантационного протезирования беззубой нижней челюсти является немедленное протезирование с применением четырех имплантатов, два из которых введены под углом в 35–45 градусов. Такой подход предполагает наличие определенного объема кости для установки дистальных имплантатов в области вторых премоляров и одновременно с этим требует достижения высоких цифр первичной стабилизации (не менее 35 Н/см) для выполнения непосредственного протезирования. Количественную и качественную оценку условий для реализации данного способа

имплантационного протезирования в каждом конкретном случае проводят с использованием КЛКТ. Так, при оценке по данным КЛКТ анатомо-топографических условий для имплантационного протезирования с применением четырех имплантатов (All-on-4), дистальные из которых наклонены под углом в 35–45 градусов, установлено, что в случае прямоугольной формы тела нижней челюсти между двумя ментальными отверстиями зачастую отсутствуют условия для данного типа конструкции. Поэтому очевиден новый интерес к предложенному Branemark P.I. (1999) способу имплантационного протезирования беззубой нижней челюсти с использованием трех имплантатов и стандартной балочной конструкции, фиксирующейся к ним в день операции и являющейся каркасом постоянной конструкции [2]. Проведенные автором исследования позволили сделать вывод о возможности создания стандартизованных компонентов имплантационной конструкции для всех пациентов, вне зависимости от абсолютных размеров черепа и конституционального типа. P.I. Branemark назвал способ такого протезирования Novum, он предполагал использование стандартных хирургических шаблонов для остеотомии, трех уникальных имплантатов (с высокой полированной шейкой) диаметром 5,0 мм и готовой титановой балки, состоящей из двух стандартных компонентов. Высокие ближайшие результаты применения данного способа у беззубых больных на нижней челюсти внушали энтузиазм клиницистам. Значение показателя приживаемости имплантатов в первые 6 месяцев достигало 98 %, и пациент получал постоянный протез через 7 часов [2]. Резуль-

таты имплантационного протезирования значительно улучшали качество жизни больных. Для того времени развития стоматологической клиники это были потрясающие результаты. Накопленный клинический опыт в скором времени поменял отношение к методу. Так, De Bruyn H. и соавт. (2001) в исследовании указали на сравнительно низкие показатели приживаемости имплантатов, введенных по методике Novum, в сравнении с вариантами использования четырех и шести опор на беззубой нижней челюсти [4]. Кроме того, анализ отдаленных результатов использования данного способа имплантационного протезирования показал высокие риски развития непосредственных осложнений (кровотечение, перелом нижней челюсти, невозможность достижения первичной стабильности, длительная анестезия нижнечелюстного нерва и пр.) [10, 11, 13], связанных с повреждением анатомических структур при создании остеотомических каналов в области подбородка для имплантатов. Сегодня, чуть менее 20 лет спустя, компания «Нобель Байокер» возродила способ, предложенный профессором P.I. Branemark, назвав его «ТРИФОЙЛ». Это стало возможным по нескольким причинам. Во-первых, развитие рентгеновских методов обследования позволяет сегодня каждому больному провести обследование с использованием КЛКТ для оценки хирургических рисков и внимательного планирования лечения. Во-вторых, в конструкцию стандартной титановой балки внесли существенные изменения: добавлен компенсаторный механизм, позволяющий избежать биомеханических рисков, влияющих на значение показателя приживаемости имплантатов. В-третьих, экономическая картина в здравоохранении стран Европы и России требует удешевления способов протезирования беззубых больных при сохранении высоких показателей приживаемости имплантатов и качества жизни пациентов. Именно поэтому мы вместе с коллегами из Австралии, Чили, США и Европы заинтересовались внедрением этого способа имплантационного протезирования в клинику ортопедической стоматологии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведено обследование с использованием клинических и паралитических методов 5 пациентов (женщин) в возрасте от 67 до 84 лет. Критериями включения в исследование являлись полное или частичное отсутствие зубов на нижней челюсти с выраженной атрофией альвеолярной части, наличие полного зубного ряда и/или полноценной ортопедической конструкции на верхней челюсти как обязательное условие корректного конструирования непосредственного имплантационного протеза нижней челюсти, а также высокий уровень мо-

тивации к лечению. С осторожностью относились к пациентам со II скелетным классом соотношения челюстей, бруксизмом и сахарным диабетом I типа. Всем пациенткам проводилась ортопантомография до и после вмешательства, а также обязательное КЛКТ-обследование на аппарате Planmeca ProMax («Планмека», Финляндия), данные которого использовались в формате DICOM в программном комплексе «Нобель Клинишэн» («Нобель Байокер», США) для оценки анатомопографических ориентиров, хирургических рисков и диагностического планирования введения специальных имплантатов «Нобель Байокер» со следующими параметрами: диаметр — 5,0 мм, длина — 11,5/13,0 мм + 4,5 мм (длина полированной шейки). При этом имплантаты должны были располагаться строго в определенном положении, соответствующем отверстиям в стандартной балке для ее фиксации. Все балки имели один размер и были выполнены в заводских условиях из титана V класса методом компьютерного моделирования и фрезерования (CAD/CAM). В целях снижения потенциального механического напряжения при фиксации балки к имплантатам, вместе с ней производителем поставляется компенсационный механизм из набора двенадцати шайб (по 4 на каждый винт), созданный при непосредственном участии Higuchi K.W. До операции получали гипсовые модели челюстей и фиксировали в пространство артикулятора Reference SL (GAMMA, Австрия) с использованием лицевой дуги. В зуботехнической лаборатории в соответствии с принципами создания непосредственных протезов готовили восковую композицию с искусственными полимерными зубами до хирургического вмешательства и специализированный индивидуальный жесткий шаблон-ложку из прозрачной пластмассы для последующего интраоперационного получения оттиска тканей протезного ложа, с одновременной регистрацией центрального соотношения челюстей. В трех случаях вмешательства проводились под общим обезболиванием, в двух — под местной анестезией.

Измеряли высоту нижней части лица до и после операции с использованием штангенциркуля. Проводился хронометраж всех этапов непосредственного имплантационного протезирования. Форма разреза предполагала хороший обзор нижней челюсти до ретромолярных областей. Имплантаты вводились по специальной методике с предварительной резекцией альвеолярной части для обеспечения их оптимального взаимного расположения, а также для создания достаточного протезного пространства, которое должно составлять не менее 23 мм по средней линии.

Для формирования остеотомических каналов использовался комплект инструментов «ТРИФОЙЛ», включающий 4 стандартных шаблона, 5 переход-



**РИС. 1.** Комплект хирургических инструментов (шаблон) и приспособлений для введения имплантатов по способу «ТРИФОЙЛ» и стандартный каркас протеза

ных вставок и набор фиксирующих винтов (рис. 1). С его помощью имплантатам придавались параллельность и одинаково глубокое положение в кости. После введения имплантатов и демонтажа последнего шаблона осуществлялось создание *ex tempore* ключа, верифицирующего положение имплантатов в пространстве, путем соединения композиционным полимером Protemp 4 (3M, США) двух парасагитальных титановых элементов — позиционеров с титановой временной стандартной головкой, фиксированных к имплантатам, в единую шину. После наложения швов полигликоляцетатной нитью (6/0) и фиксации высоких формирователей десневой манжетки с использованием индивидуальной жесткой ложки-шаблона из прозрачной пластмассы получали оттиск тканей протезного ложа, одновременно регистрируя центральное соотношение челюстей. Для этих целей использовали Regidur i (BISICO, Германия).

Верифицирующую шину и ложку-шаблон после дезинфекции тотчас передавали в зуботехническую лабораторию. Где уже получали модель из супергипса и создавали десневую маску. Для фиксации уточненного с помощью проверочной шины положения фиксирующих винтов в каркасе имплантационного протеза проводили микроплазменную сварку в среде аргона аппаратом Primotec Phazer mx (Германия) круговым способом для наилучшей фиксации компенсаторного механизма, предварительно укрепив балку лабораторными винтами к рабочей гипсовой модели с усилием 35Н/см. С целью нанесения грунтового слоя Conalog (SpofaDental, Чехия) конструкция на модели подвергалась пескоструйной и пароструйной обработке. После чего проводились создание восковой композиции и замена воска на пластмассу холодной полимеризации Meliodent (Heraeus Kulzer, Германия). Важным являлось создание овоидной формы придесневой части имплантационной конструкции. Особенное внимание

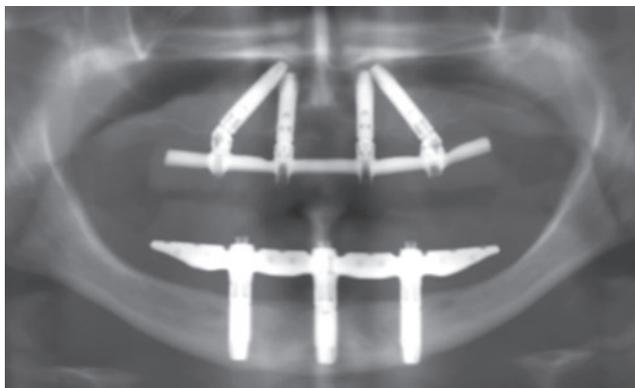
уделялось отделке и полированию готового имплантационного протеза. Протез фиксировался в тот же день. Три технологических отверстия запечатывались материалом Slip (KERR, Германия). Проводилась контрольная ортопантомограмма для контроля точности прилегания конструкции к опорам. Больные получали 5–7 дней антибактериальную терапию (как правило, полусинтетические пенициллины), НПВС (Эторикоксиб), Н1-блокаторы III поколения для уменьшения отека мягких тканей. Швы снимали на 14-й день, проводя демонтаж протеза и промывание шахт имплантатов антисептическими растворами. Проверку и коррекцию окклюзионных взаимоотношений проводили на 2, 5, 7-й дни.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программного комплекса SAS 9.4.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Планирование реабилитации пациентов с выраженной атрофией нижней челюсти требует в первую очередь оценки того объема кости тела нижней челюсти и сохранившейся альвеолярной части для того, чтобы выбрать оптимальную тактику лечения каждого конкретного больного [14]. Очевидно, что конструкция III–IV класса, опирающаяся на 6–8 имплантатов на нижней челюсти является наиболее оптимальной как с позиции качества функциональности, так и с точки зрения качества эстетики [15]. Достаточно надежным и научно обоснованным в зарубежной литературе является способ имплантационного протезирования, основанный на введении 4 имплантатов (дистальные под углом 30–45 градусов, All-on-4), но для его реализации далеко не всегда на нижней челюсти определялся достаточный объем кости. Более того, достаточно изменчива анатомия ментального отверстия, которое может обнаруживаться в области от верхушки клыка до верхушки первого моляра, хотя и находится чаще между верхушками премоляров [7, 10, 11], что подчас ограничивает дистальное расположение имплантатов. Именно при такой клинической картине и был применен нами способ имплантационного протезирования с тремя имплантатами в качестве опоры ортопедической конструкции. Альтернативным вариантом с пониженными значениями показателей качества функциональности и качества жизни пациентов является способ протезирования беззубой нижней челюсти съёмным протезом, опирающимся на 2 имплантата. Тем не менее такой подход более щадящий, поскольку не требует проведения обширного вмешательства в переднем отделе нижней челюсти.

Наиболее ответственным в оперативном вмешательстве для выполнения имплантационного



**РИС. 2.** Контрольная ортопантограмма челюстей больной, протезированной на нижней челюсти конструкцией «ТРИФОЙЛ»

**Таблица 1**

**Результаты хронометража клиничко-лабораторных этапов протезирования имплантационной конструкцией «ТРИФОЙЛ»**

Название этапа	Среднее время этапа (мин)
Операция	162 ± 18,4
Оттиск + ключ-верификатор	24,2 ± 3,76
Зуботехническая лаборатория	177,8 ± 20,56
Фиксация протеза	16 ± 2
<b>ИТОГО</b>	<b>380</b>

протезирования новым способом («ТРИФОЙЛ») является этап резекции альвеолярной части нижней челюсти с формированием костного плато, поскольку от правильности его формирования зависит последующая ориентация всей имплантационной конструкции «имплантаты + балка». Оптимальным считается создание костного плато параллельно идеальной окклюзионной плоскости. Именно поэтому на данный этап требовалось чуть более 60 мин, что составляет треть всего хирургического времени.

У одной больной нам не удалось провести достаточную редукцию альвеолярной части, поскольку в дистальных отделах нижней челюсти дальнейшее удаление кости было невозможно из-за достижения верхней границы нижнечелюстного канала. По этой причине в зуботехнической лаборатории провели шлифовывание дистальных участков имплантационной балки, что не показано по биомеханическим соображениям, но стало вынужденным решением (рис. 2).

Особое внимание уделялось широкому операционному доступу, поскольку строго обязательным при операциях в данной области является визуальный контроль над анатомическими

образованиями во избежание таких осложнений, как гематома, повреждение нервных структур с последующим развитием длительной анестезии или парестезии [7, 10, 11, 13]. И только сочетание предоперационной оценки индивидуальной клинической анатомии конкретного больного по данным КЛКТ и интраоперационной визуализации анатомических структур позволяет избежать тяжелых нейроваскулярных осложнений из-за наличия, например, передней веточки (колена) нижнечелюстного нерва или язычного отверстия входа дополнительной артерии [11]. Крайне опасным с точки зрения развития острого кровотечения является повреждение язычной компактной пластинки [13]. В нашем исследовании ни у одного больного не произошло нарушения чувствительности в раннем послеоперационном периоде. У одной больной в силу развития гипертонического криза после оперативного вмешательства и до фиксации имплантационной конструкции мы получили кровотечение из ушитой раны, которое было своевременно остановлено, что не повлияло на результат вмешательства.

Общая продолжительность лечения составляла 6,3 ч, что соответствовало приведенным Р.И. Branemark значениям [2]. При этом больные совершили 2–5 визитов в клинику, что в равной степени выгодно как для клиники, так и для пациентов, особенно относящихся к группам маломобильных (немобильных), а также живущих на отдалении от клиники. Такой результат характеризует высокую медико-экономическую целесообразность внедрения данного способа в практику.

В то же время широкий операционный доступ, длительная хирургическая операция у всех пациентов вызвали выраженный отек мягких тканей лица, который незначительно уменьшался за счет назначения Н1-блокаторов и проходил на 5-й день. Это обстоятельство необходимо учитывать при планировании такого лечения, предупреждая об этом как самих больных, так и их родственников, для того, чтобы создать комфортную среду в послеоперационном периоде. Оптимальным, на наш взгляд, при лечении с использованием данного способа является применение стационарзамещающих технологий и размещение больных в дневном стационаре на весь день вмешательства.

При цифровом планировании в программном комплексе Nobel Clinician («Нобель Байокер», США) у двух больных оценка объема кости тела нижней челюсти и соотношения протезного пространства заставила нас выбрать для введения имплантаты длиной 11,5 + 4,5 мм, в остальных случаях использовались имплантаты 13 + 4,5 мм. Безусловно, большая длина имплантатов позволяет создать с биомеханической точки зрения более надежную конструкцию, способную выдерживать высокие жевательные нагрузки.

Имплантаты вводились во всех случаях в кость IV типа, что заставило отказаться от применения режущих инструментов с диаметром более 3,8 мм. Такая модификация протокола сверления остеотомических отверстий позволила получить среднюю первичную стабильность 38,8 Н/см (от 32 до 47 Н/см) опорных имплантатов, достаточную для немедленной нагрузки. В одном случае у нас возникли сложности с достижением значимых цифр первичной стабилизации центрального имплантата по причине крайне широкого тела нижней челюсти, характеризующегося большим расстоянием от одной компактной пластинки до другой и жировой структурой кости. Недостижение первичной стабилизации центрального имплантата делает невозможным дальнейшее манипулирование, поскольку шаблон для введения двух парасагитальных имплантатов фиксируется в первую очередь именно к центральному имплантату. При повторной операции через 4 месяца за счет формирования на поверхности заранее сформированного костного плато компактной кости удалось стабилизировать имплантаты. Таким образом, наличие избытка пространства между язычной и губной компактными пластинками, выявляемое при планировании операции, на наш взгляд, является дополнительным фактором риска и требует особенного контроля со стороны хирурга. В другом клиническом примере для достижения приемлемых значений первичной стабилизации дистального имплантата пришлось проводить создание остеотомического канала с выходом на подбородочную поверхность тела нижней челюсти, что позволило фиксировать имплантат его верхушкой в компактной кости.

Многочисленные литературные обзоры, а также наш собственный клинический опыт свидетельствуют о возможности немедленной нагрузки имплантатов при условии достижения оптимальных значений первичной стабилизации [3, 5, 6, 8, 9]. Данный способ основан именно на немедленной нагрузке опорной шинирующей их непосредственной

ортопедической конструкцией, являющейся в данном случае окончательной. Все введенные нами опоры получили нагрузку в день операции. Фиксация имплантационной конструкции на следующий день после вмешательства и позднее из-за отека, на наш взгляд, является нежелательной и трудной для выполнения.

Послеоперационный период протекал у всех больных гладко, и они отмечали значительное улучшение качества жизни и были готовы рекомендовать данный способ лечения другим пациентам.

Приживаемость имплантатов, оцененная спустя 6 месяцев, оказалась 100%-ной, что соответствует известным данным, приведенным по немедленной нагрузке имплантатов на нижней беззубой челюсти [4, 14]. Сохраняемость ортопедических кон-

струкций с компенсаторным механизмом за аналогичный период наблюдения была 100%-ной.

Отдельно следует обсудить компенсационный механизм, позволяющий получить пассивную фиксацию имплантационной конструкции к имплантатам, шинировав их собою. Именно его появление и позволяет говорить о новых шансах для данного способа, являющегося по сути реновацией предложенной Р.І. Branemark методики Novum. Так, снижение значений показателей сохраняемости конструкции (до 87 %) и приживаемости имплантатов в пятилетний срок было связано первично именно с биомеханическими проблемами балочной конструкции [8]. Фиксация компенсационного механизма может быть проведена как быстротвердеющей пластмассой, так и путем сваривания или лазерного соединения. Мы поначалу отвергли вариант соединения пластмассой по причине очевидной непредсказуемости поведения элементов механизма под высокой нагрузкой и применили микроплазменную сварку. Безусловно, локальный нагрев титановых элементов приводит к некоторой деформации последних. По этой причине лучшим вариантом и единственным, сохраняющим пассивность, оказался следующий: круговая сварка каждого элемента компенсаторного механизма при условии фиксации балки к модели с усилием 35 Н/см.

Таким образом, можно считать данный способ имплантационного протезирования более сложным. Сложный хирургический протокол и высокие риски осложнений требуют, на наш взгляд, высокой квалификации от хирургической бригады. И только выполнение проверки каждого предыдущего этапа операции перед переходом на последующий позволяет избежать ошибок. Ортопедический компонент, напротив, очень простой. Он требует только тщательного планирования и создания восковой композиции до операции вместе с индивидуальной ложкой-шаблоном, от манипулирования с которой в момент операции во многом зависит итоговый результат протезирования, поскольку она же используется для регистрации центрального соотношения челюстей. На наш взгляд, роль ортопеда-стоматолога должна заключаться в планировании лечения вместе с хирургом, координации работы зуботехнической лаборатории на подготовительных этапах и, таким образом, может быть минимизирована, поскольку получение верификатора и фиксацию готового протеза может проводить хирург-стоматолог. Недостатком способа является наличие требований по свободному протезному пространству и, как следствие, значительная редукция здоровых тканей, вынужденная «подгонка» пациента под конструкцию. В отличие от банальных перекрывающих протезов, требуется вдвое больше (минимум 22 мм) свободного пространства от платформы имплантата до режущего края центрального резца [1].

В целом же, безусловно, данный способ имплантационного протезирования может быть рекомендован для широкого применения в клинике челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии как альтернатива другим способам имплантационного протезирования, не позволяющим провести законченную реабилитацию за один день, но требует дальнейшего всестороннего изучения для получения более точных данных в отдаленные сроки.

**Финансирование.** Работа не имеет финансовой поддержки.

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

## ЛИТЕРАТУРА

- Ahuja S., Cagna D.R. Classification and management of restorative space in edentulous implant overdenture patients. *J. Prosthet. Dent.* 2011; 105(5): 332–337.
- Brånemark P.I., Engstrand P., Öhrnell L.O., Gröndahl K. et al. Brånemark Novum: a new treatment concept for rehabilitation of the edentulous mandible. Preliminary results from a prospective clinical follow-up study. *Clin. Implant Dent. Relat. Res.* 1999; 1(1): 2–16.
- Chow J., Hui E., Liu J., Li D. et al. The Hong Kong Bridge Protocol. Immediate loading of mandibular Brånemark fixtures using a fixed provisional prosthesis: preliminary results. *Clin. Implant Dent. Relat. Res.* 2001; 3(3): 166–174.
- De Bruyn H., Kisch J., Collaert B., Lindén U. et al. Fixed mandibular restorations on three early-loaded regular platform Brånemark implants. *Clin. Implant Dent. Relat. Res.* 2001; 3(4): 176–184.
- Engstrand P., Gröndahl K., Öhrnell L.O., Nilsson P. et al. Prospective follow-up study of 95 patients with edentulous mandibles treated according to the Brånemark Novum concept. *Clin. Implant Dent. Relat. Res.* 2003; 5(1): 3–10.
- Friberg B., Jemt T. Rehabilitation of edentulous mandibles by means of five TiUnite implants after one-stage surgery: a 1-year retrospective study of 90 patients. *Clin. Implant Dent. Relat. Res.* 2008; 10(1): 47–54.
- Greenstein G., Tarnow D. The mental foramen and nerve: clinical and anatomical factors related to dental implant placement: a literature review. *J. Periodontol.* 2006; 77(12): 1933–1943.
- Gualini F., Gualini G., Cominelli R., Lekholm U. Outcome of Brånemark Novum implant treatment in edentulous mandibles: a retrospective 5-year follow-up study. *Clin. Implant Dent. Relat. Res.* 2009; 11(4): 330–337.
- Henry P.J., van Steenberghe D., Blombäck U., Polizzi G. et al. Prospective multicenter study on immediate rehabilitation of edentulous lower jaws according to the Brånemark Novum protocol. *Clin. Implant Dent. Relat. Res.* 2003; 5(3): 137–142.
- Lin C.S., Wu S.Y., Huang H.Y., Lai Y.L. Systematic Review and Meta-Analysis on Incidence of Altered Sensation of Mandibular Implant Surgery. *PLoS One.* 2016; 11(4): e0154082.
- Mraiwa N., Jacobs R., van Steenberghe D., Quirynen M. Clinical assessment and surgical implications of anatomic challenges in the anterior mandible. *Clin. Implant Dent. Relat. Res.* 2003; 5(4): 219–225.
- Papaspolidakos P., Chen C.J., Chuang S.K., Weber H.P. Implant loading protocols for edentulous patients with fixed prostheses: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* 2014; 29 Suppl.: 256–270.
- Pigadas N., Simoes P., Tuffin J.R. Massive sublingual haematoma following osseointegrated implant placement in the anterior mandible. *Br. Dent. J.* 2009; 206(2): 67–68.
- Trulsson U., Engstrand P., Berggren U., Nannmark U. et al. Edentulousness and oral rehabilitation: experiences from the patients' perspective. *Eur. J. Oral Sci.* 2002; 110(6): 417–424.
- Трезубов В.Н., Розов Р.А., Азарин Г.С. Концептуальный подход к классификации протяженных имплантационных замещающих конструкций, используемых у пациентов с полной потерей зубов. *Стоматология.* 2017; 96(1): 51–55.  
[Trezubov V.N., Rozov R.A., Azarin G.S. Conceptual approach to classification of implant supported prosthesis for edentulous patients. *Stomatologiya.* 2017; 96(1): 51–55 (In Russian).]

**И.В. Решетов**

академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пластической хирургии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

**Е.В. Кочурова**

доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры ортопедической стоматологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

**В.Н. Николенко**

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии человека лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), заведующий кафедрой нормальной и топографической анатомии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

**А.А. Муханов**

аспирант кафедры ортопедической стоматологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

**I.V. Reshetov**

Academic of the RAS, MD, DMD, PhD, Head of the Department of Plastic Surgery, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

**E.V. Kochurova**

MD, DMD, PhD, Docent, Professor of the Department of Prosthetic Dentistry, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

**V.N. Nikolenko**

MD, DMD, PhD, head of the Department of Human Anatomy, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

**A.A. Mukhanov**

Post-graduate student of the Department of Prosthetic Dentistry, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

## ВЛИЯНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА НА ПРОТЕОМНЫЙ АНАЛИЗ

### INFLUENCE OF INFLAMMATORY PERIODONTAL DISEASES ON THE PROTEOMIC ANALYSIS

**КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ**

**Муханов Александр Алексеевич**, аспирант кафедры ортопедической стоматологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)  
Адрес: 140 054, РФ, Московская обл., Котельники, ул. Малая Колхозная, д. 11  
Тел.: +7 (901) 798-53-20; e-mail: muhanov.aleksandr@mail.ru  
Статья поступила: 17.11.2017  
Статья принята: 20.11.2017

**CONTACT INFORMATION**

**Mukhanov Alexander Alekseevich**, Post-graduate student of the Department of Prosthetic Dentistry of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)  
Address: 140 054, Moscow region, Kotelniki, Malaya Kolkhoznoyaya, 11  
Tel.: +7 (901) 798-53-20; e-mail: muhanov.aleksandr@mail.ru  
Article received: 17.11.2017  
Article approved: 20.11.2017

**Аннотация**

В данной работе исследуется местный иммунитет слизистой оболочки полости рта у пациентов с отягощенным стоматологическим статусом при плоскоклеточном раке посредством изучения экспрессии матриксинов и онкомаркеров.

В роли составляющих признаков стоматологического статуса были изучены: использование съемных и несъемных протезов, кариозные поражения зубов, твердые и мягкие зубные отложения, острые края коронковых пломб, сколы и трещины зубов и поломки протезов. Все полученные данные были сравнены с таковыми у пациентов с санированной полостью рта, как с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта (ПЛР СОПР), так и группы контроля.

Так как неинвазивное тестирование приобретает все большую популярность, то является актуальным изучение местного иммунитета посредством использования свободной нестимулированной слюны (ротовой жидкости) и определения биомаркеров типа металлопротеиназ.

**Ключевые слова:** плоскоклеточный рак, слизистая оболочка полости рта, матриксины, стоматологический статус, биомаркеры, слюна, локальный иммунитет.

**Abstract**

In this work, we study the local immunity of the mucous membrane of the oral cavity in patients with compromised dental status in squamous cell carcinoma by examining the expression of matrixins and tumor markers.

In the role of the constituent characteristics of dental status were examined: the use of removable and fixed dentures, dental caries, hard and soft dental plaque, sharp edges of fillings, chipped and cracked teeth and broken dentures. Obtained results were compared with those in patients with sanitized oral cavity, as with squamous cell carcinoma of the mucosa of the oral cavity and of the control group.

Noninvasive testing has become increasingly popular and it is relevant to study local immunity through the use of free (unstimulated) saliva and identify biomarkers of type metalloproteinases and tumor markers.

**Keywords:** squamous cell carcinoma, mucosa of the oral cavity, matrixins, dental status, biomarkers, saliva, local immunity.

**ВВЕДЕНИЕ**

Современные результаты многоцентровых исследований показывают, что состояние полости рта, стоматологический статус играют значимую роль в регуляции местного иммунитета СОПР и челюстно-лицевой области (ЧЛО), что при определенных факторах или их сочетании негативно способствует возникновению патологий, в том числе опухолевого генеза.

Так, острые края зубов, протезов и пломб могут быть причиной хронической травмы СОПР [1], а наличие зубных отложений поддерживает острое или провоцирует рецидив хронического воспаления пародонта [2–6], что в совокупности может инициировать развитие ПЛР [7]. Определение уровня экспрессии матриксинов в зависимости от стоматологического статуса дает возможность прогнозирования развития и течения ПЛР СОПР в конкретной клинической ситуации [8, 9].

**Цель исследования** — определение влияния некоторых признаков стоматологического состояния полости рта статуса на локальный статус слизистой оболочки полости рта по содержанию биомаркеров в ротовой жидкости.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

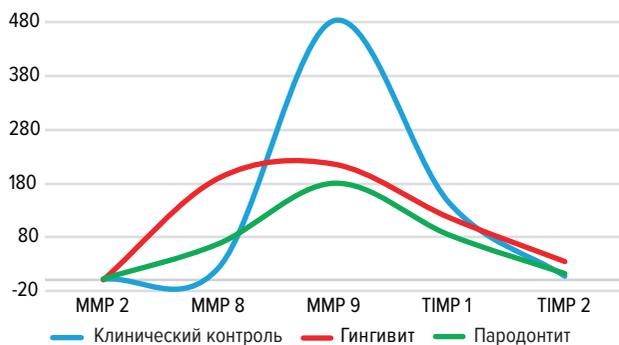
Обследуемых пациентов мы разделили на 4 группы:

- 1-я — клинического контроля ( $n = 12$ , медиана возраста составила  $36 \pm 9$  лет), здоровые люди без отягощенного общесоматического статуса, клинических признаков поражения пародонта, с высоким стоматологическим статусом;
- 2-я — клинического сравнения контроля ( $n = 7$ , медиана возраста составила  $38 \pm 13$  лет), здоровые люди без отягощенного общесоматического статуса, но имеющие клинические проявления воспалительного процесса — катаральный гингивит или пародонтит легкой степени тяжести;
- 3-я — клинического исследования ( $n = 14$ , медиана возраста составила  $53 \pm 11$  лет), пациенты с ПЛР СОПР, но без клинических признаков поражения пародонта;
- 4-я — клинического сравнения пациентов ( $n = 28$ , медиана возраста составила  $52 \pm 12$  лет), пациенты с ПЛР СОПР и имею-

**Таблица 1**

**Уровень экспрессии матриксинов в ротовой жидкости у пациентов без плоскоклеточного рака слизистой оболочки рта**

Матриксин	1-я группа (клинического контроля)	2-я группа (клинического сравнения контроля)	
		гингивит	пародонтит
MMP-2	2,34 ± 0,21	1,58 ± 0,17	3,76 ± 1,80
MMP-8	23,8 ± 3,67	190,2 ± 14,23	68,7 ± 10,9
MMP-9	483,11 ± 95,16	216,03 ± 12,27	180,44 ± 28,05
TIMP-1	143,86 ± 25,78	116,86 ± 12,78	84,62 ± 8,27
TIMP-2	7,98 ± 1,05	33,58 ± 4,32	13,5 ± 1,7



**РИС. 1.** Медиана экспрессии матриксинов в ротовой жидкости у пациентов без плоскоклеточного рака слизистой оболочки рта

щие клинические проявления воспалительного процесса — катаральный гингивит или пародонтит легкой степени тяжести.

Критериями исключения были отказ от участия в исследовании, пациенты в возрасте до 18 или после 88 лет, женщины в период беременности или лактации. Исследования проводили в клиниках и лабораториях Первого МГМУ им. И.М. Сеченова и ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации.

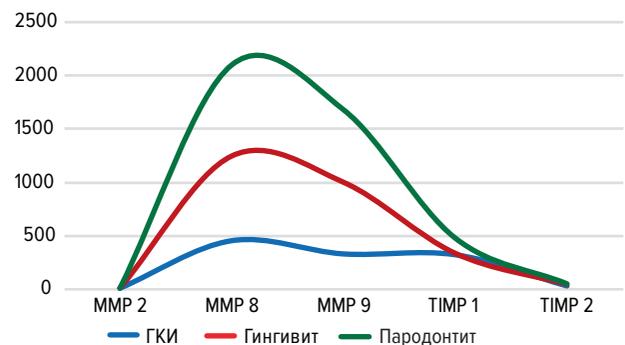
Исследовали уровень следующих матриксинов в ротовой жидкости — матриксные металлопротеиназы (ММР) 2, 8 и 9, а также тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ (ТИМР) 1 и 2.

Забор ротовой жидкости производили за 2 ч до или после приема пищи, центрифугировали в течение 15 мин при 3000 об/мин с охлаждением до + 5°С. Аликвотировали надосадочную жидкость в объеме 500 мкл. Исследование биомаркеров ММР-2, ММР-8, ММР-9, ТИМР-1, ТИМР-2 выполняли методом иммуноферментного анализа на плашке с использованием наборов Human Total MMP-8,

**Таблица 2**

**Уровень экспрессии матриксинов в ротовой жидкости у пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта**

Матриксин	3-я группа (клинического исследования)	4-я группа (клинического сравнения)	
		гингивит	пародонтит
MMP-2	6,69 ± 1,81	9,42 ± 1,76	10,54 ± 18,67
MMP-8	457,80 ± 57,8	1243,23 ± 325,05	2103,64 ± 1856,64
MMP-9	332,21 ± 54,96	998,45 ± 83,12	1684,42 ± 1184,73
TIMP-1	324,55 ± 23,89	334,98 ± 42,67	480,61 ± 90,11
TIMP-2	27,97 ± 9,26	44,65 ± 6,46	51,72 ± 6,28



**РИС. 2.** Медиана экспрессии матриксинов в ротовой жидкости у пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта. ГКИ — группа клинического исследования

Human MMP-9, Human TIMP-1, Human TIMP-2 фирмы-производителя R&D Systems, UK.

**Клинико-стоматологический осмотр** включал опрос, осмотр, пальпацию, перкуссию, зондирование, при необходимости рентгенологическое исследование ЧЛЮ. Для определения состояния зубных рядов и пародонта использовали индексы КПУ, Силнесс—Лоэ, Мюллемана—Коуэлла и пародонтальный индекс Рассела (PI).

**Морфологическую верификацию биопсийного материала** проводили совместно с врачами патологоанатомического отделения. Для постановки окончательного клинического диагноза использовали цитологический, гистологический и иммуногистохимический методы. Микрофотографии препаратов получали при помощи микроскопа с фотомодулем Leica.

**Результат** клинического осмотра показал, что в 1-й группе индекс КПУ в среднем по группе составил 1,4 балла, индекс Силнесс—Лоэ — 0,7, Мюллемана—Коуэлла — 0,4, PI — 0; во 2-й группе индекс КПУ в среднем по группе составил 3,8 балла, индекс Силнесс—Лоэ — 2,1, Мюллемана—Коуэлла — 2,3, PI — 4,4; в 3-й группе индекс КПУ в сред-

нем по группе составил 4,2 балла, индекс Силнесс—Лоэ — 0,6, Мюллемана—Коуэлла — 1,2, PI — 1,8; в 4-й группе индекс КПУ в среднем по группе составил 5,6 балла, индекс Силнесс—Лоэ — 2,2, Мюллемана—Коуэлла — 2,4, PI — 5,2.

При анализе полученных данных (табл. 1) обнаружены наименьшие показатели ММР-8 у 1-й группы (клинического контроля), однако при воспалительных заболеваниях происходит значительный рост экспрессии, который при этом имеет нелинейный характер. Полученные результаты находятся в диапазоне референтных значений [10].

Наблюдается также рост уровня экспрессии TIMP-2 нелинейного характера. Стоит также отметить снижение экспрессии TIMP-1 при нарастании воспалительных явлений в пародонте, остальные матриксины показали нелинейные изменения уровня экспрессии (рис. 1).

Таким образом, результаты демонстрируют изменение уровней матриксинов в зависимости от состояния пародонта пациентов.

Согласно полученным результатам (табл. 2), абсолютно все матриксины показали повышение уровня экспрессии при нарастании воспалительных явлений в пародонте, что можно объяснить иммунным ответом организма на хроническое воспаление. При этом отметим линейный характер изменения уровня экспрессии (рис. 2).

Таким образом, экспрессия биомаркеров в ротовой жидкости показала корреляцию с состоянием пародонта. При исследовании групп пациентов без ПЛР СОПР наблюдается линейный рост ММР-8 и линейное же снижение TIMP-1 при нарастании воспалительных явлений в пародонте. Также был зафиксирован нелинейный рост экспрессии TIMP-2. Аналогичный рост уровней маркеров был получен при исследовании групп пациентов с ПЛК СОПР, при нарастании воспалительных явлений в пародонте наблюдался рост всех исследуемых маркеров.

Согласно данным протеомного анализа ротовой жидкости, стоматологический статус пациента напрямую влияет на появление (острые края, сколотые пломбы) и развитие плоскоклеточного рака органов полости рта. Отметим, что наиболее значительные изменения экспрессии матриксинов наблюдаются при заболевании пародонта, что предполагает возможное появление, развитие онкопатологии и без классической хронической травмы слизистой оболочки полости рта.

## ЛИТЕРАТУРА

- Narayan T.V., Revanna G.M., Hallikeri U., Kuriakose M.A. Dental Caries and Periodontal Disease Status in Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma: A Screening Study in Urban and Semiurban Population of Karnataka. *J. Maxillofac. Oral Surg.* 2014; 13(4): 435–443.
- Epstein J.B., Sciubba J.J., Abt E. Evidence base, epidemiology, correlations, and cause and effect: dental caries and head and neck cancer. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 2014; 118(1): 1–4.
- Акопова В.А., Быков И.М., Лапина Н.В., Скорикова Л.А., Быкова Н.И. Влияние состояния локальной системы неспецифической защиты ротовой жидкости на клинические показатели состояния пародонта. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2015, 1(150): 12–16.  
[Akopova V.A., Bykov I.M., Lapina N.V., Skorikova L.A., Bykova N.I. The influence of the state of the local system of nonspecific protection of the oral fluid to clinical parameters of periodontal status. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* 2015, 1(150): 12–16 (In Russian).]
- Лапина Н.В. Подготовка больных с деформациями зубных рядов и сопутствующими заболеваниями к ортопедическому лечению. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2011, 24(4): 32–34.  
[Lapina N.V. Preparation of patients with dentition deformities diseases and related to orthopaedic treatment. *Medical Bulletin of North Caucasus.* 2011, 24(4): 32–34 (In Russian).]
- Горкунова А.Р., Быков И.М., Басов А.А., Лапина Н.В. Изменение иммунологической реактивности и функционирование тиоловой системы антиоксидантной защиты на локальном и системном уровне при хроническом пародонтите и коморбидной патологии. *Аллергология и иммунология.* 2014, 15(3): 186–190.  
[Gorkunova A.R., Bykov I.M., Basov A.A., Lapina N.V. The change in immune responsiveness and functioning of the thiol antioxidant defense system in the local and systemic level in chronic periodontitis and comorbid pathology. *Allergology and immunology.* 2014, 15(3): 186–190 (In Russian).]
- Лапина Н.В., Скориков Ю.В., Аринкина А.С., Акопова В.А. Динамика показателей качества жизни больных с сопутствующими заболеваниями в процессе стоматологической ортопедической реабилитации. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2013; 6(141): 114–117.  
[Lapina N.V., Skorikov Yu.V., Arinkina A.S., Akopova V.A. The dynamics of life quality indexes in patients with concomitant diseases during stomatological orthopaedic rehabilitation. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* 2013; 6(141): 114–117 (In Russian).]
- Moergel M., Kämmerer P., Kasaj A., Armouti E., Alshihri A. et al. Chronic periodontitis and its possible association with oral squamous cell carcinoma — a retrospective case control study. *Head Face Med.* 2013; 9: 39.
- Кочурова Е.В., Козлов С.В., Медведев Ю.А., Николенко В.Н., Басин Е.М., Петрук П.С. Стоматологический статус пациентов с новообразованиями челюстно-лицевой области. *Российский стоматологический журнал.* 2014; 6: 20–23.  
[Kochurova E.V., Kozlov S.V., Medvedev Yu.A., Nikolenko V.N., Basin E.M., Petruk P.S. Dental status of the patients with maxillofacial tumours. *Russian dental journal.* 2014; 6: 20–23 (In Russian).]
- Николенко В.Н., Вялков А.И., Мартынич С.А., Глухова Е.А. О проблемах формирования университетов мирового уровня и рейтингах позиционирования. *Сеченовский вестник.* 2014; 1(15): 5–14.  
[Nikolenko V.N., Vyalkov A.I., Martynchik S.A., Glukhova E.A. The problems of formation of world class universities and rankings positioning. *Sechenovskiy vestnik.* 2014; 1(15): 5–14 (In Russian).]
- Заявка на патент на изобретение RU 2 017 105 149 А (положительный приоритет от 17.02.2017). Способ качественного определения стоматологического статуса пациента с воспалением слизистой оболочки альвеол

лярного отростка челюсти по содержанию биомаркеров в ротовой жидкости. Кочурова Е.В., Муханов А.А., Николенко В.Н.; заявитель и патентообладатель ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

[The patent application for the invention RU 2 017 105 149 A (positive priority from the 17.02.2017). Method the qualitative

determination of the dental status of a patient with inflammation of the mucous membrane of the alveolar process of the jaw on the content of biomarkers in oral fluid. Kochurova E.V., Mukhanov A.A., Nikolenko V.N.; applicant and patentee Federal STATE Autonomous educational institution of First Moscow state medical University them. I.M. Sechenov Of Ministry Of Healthcare (Sechenovskiy University) (In Russian).]

УДК 615.1:616-056

**Г.Я. Ибрагимова**

*Доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой управления и экономики фармации с курсом МФТ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации*

**Р.Ю. Хасанова**

*Аспирант кафедры управления и экономики фармации с курсом МФТ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации*

**G. Ya. Ibragimova**

*Doctor of Pharm. Sciences, Professor, Head of Department of Management and Economics of Pharmacy at Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation*

**R. Yu. Khasanova**

*Post-graduate student of Department of Management and Economics of Pharmacy at Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation*

## ОРГАНИЗАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА У НАСЕЛЕНИЯ

## ORGANIZATION OF PHARMACEUTICAL AID IN SOLVING THE PROBLEM OF EXCESS WEIGHT IN THE POPULATION

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Ибрагимова Гузель Ярулловна**, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой управления и экономики фармации с курсом МФТ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
 Адрес: 450 010, г. Уфа, ул. Летчиков, д. 2  
 Тел.: +7 (347) 271-23-18; e-mail: ibragimovagy@mail.ru  
**Статья поступила:** 30.10.2017  
**Статья принята:** 01.12.2017

### CONTACT INFORMATION

**Ibragimova Guzel**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of Department of Management and Economics of Pharmacy at Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation  
 Address: 2, Letchikov, Ufa, 450 010, Russia  
 Tel.: +7 (347) 271-23-18; e-mail: ibragimovagy@mail.ru  
**Article received:** 30.10.2017  
**Article approved:** 01.12.2017

### Аннотация

В статье представлена система организации фармацевтической помощи населению с избыточной массой тела. Показаны результаты социологических исследований групп населения, обратившихся в Центр здоровья, определены социально-демографические показатели респондентов, проблемы избыточной массы тела и мотивация к ее нормализации, критерии выбора лекарственных препаратов и других средств для снижения веса и готовность населения к приобретению этих средств. Проведена стратификация респондентов по критерию индекса массы тела, первая страта — с дефицитом массы тела (ИМТ < 18,5), вторая страта — норма (ИМТ 18,5–24,5), третья страта — имеющие потребность в коррекции массы тела (ИМТ > 24,5). Проанализирован рынок лекарственных препаратов и других средств для снижения веса. Изучена информированность медицинских работников о лекарствен-

### Abstract

The article presents the system of organization of pharmaceutical aid to the population with excess body weight. The results of sociological surveys of the groups of applicants to the Health Center are shown, determining the socio-demographic characteristics of respondents, problems caused by excess body weight and motivation to its normalization, criteria of selection of drugs and other means to reduce the weight and the willingness of the population to acquire these means. Respondents were stratified according to body mass index, the first stratum — underweight (BMI < 18.5), second stratum — normal (BMI of 18.5–24.5), the third stratum having a need for correction of body weight (BMI > 24.5 cm). The market of drugs and other means to reduce weight was analyzed. Physicians' and pharmacists' awareness of medicinal drugs and over-the-counter drugs used to reduce weight was studied by peer review method. Survey-based phar-

ных препаратах и других средствах безрецептурного отпуска, применяемых для снижения веса на основе метода экспертных оценок. На основе анкетирования фармацевтических работников определены факторы, влияющие на формирование спроса на лекарственные препараты и другие средства для снижения веса (торговая марка, цена, генерируемость врачом, реклама, удобство лекарственной формы для покупателя, работа медицинского представителя, собственный опыт).

Для каждой страты потребителей предложен дифференцированный подход оказания фармацевтической помощи, включающий обеспечение необходимыми лекарственными препаратами и другими средствами и информационно-консультативную помощь в вопросах выбора наиболее оптимальных средств для снижения веса, рационального питания и объема двигательной активности.

**Ключевые слова:** фармацевтическая помощь, избыточная масса тела, лекарственные препараты.

pharmaceutical workers identified Factors influencing the formation of demand for drugs and other means to reduce the weight (trademark, price, advertising, dosage form and convenience of self-administration, medical representative's performance, personal experience).

For each stratum of consumers a differentiated approach to the provision of pharmaceutical care was proposed including the provision of necessary medicines and other means, information and advisory assistance in the selection of the optimum tools for weight loss, a balanced diet and amount of physical activity.

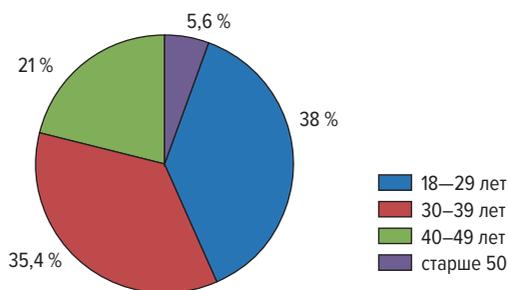
**Keywords:** pharmaceutical care, overweight, drugs.

## ВВЕДЕНИЕ

По данным ВОЗ, в мире насчитывается более 1,7 млрд людей, имеющих избыточный вес или ожирение [1]. Культурно-техническая революция в развитых странах в значительной мере способствует распространению ожирения среди населения. Усовершенствование средств передвижения, неуклонный рост числа профессий, сопряженных с гиподинамией, нельзя не рассматривать в качестве факторов, приводящих к энергетическому дисбалансу и способствующих возникновению ожирения. Поэтому проблема избыточной массы тела в наше время становится все более актуальной и начинает представлять социальную угрозу для жизни людей [2, 3]. Наиболее часто классическое ожирение появляется из-за несоответствия поступления калорий и их расходования. Население планеты передает, при этом наблюдается значительное уменьшение физической активности. Значимость проблемы определяется угрозой инвалидизации пациентов молодого возраста и снижением общей продолжительности и качества жизни в связи с частым развитием тяжелых сопутствующих заболеваний [4, 5]. К ним можно отнести артериальную гипертензию, дислипидемию, сахарный диабет 2-го типа, атеросклероз и связанные с ним заболевания, репродуктивную дисфункцию, желчнокаменную болезнь, остеохондроз [1, 6]. Снижение смертности населения от этих заболеваний более чем на 50–55 % в ряде стран произошло преимущественно за счет комплексной

профилактики: популяционная, стратегия высокого риска и вторичная профилактика. Основным содержанием популяционной стратегии является повышение информирования населения о факторах риска хронических неинфекционных заболеваний и мотивирования к ведению здорового образа жизни и обеспечение для этого соответствующих условий [7]. Данная стратегия, ориентированная на все население, может обеспечить не менее половины успеха от общего вклада всей профилактической работы в снижении смертности, при низких затратах на ее реализацию — не более 10 % от общей суммы средств, затрачиваемых на борьбу с хроническими неинфекционными заболеваниями [8].

Далеко не всегда человек, страдающий ожирением, воспринимает это как серьезное заболевание, провоцирующее развитие тяжелых хронических недугов, о которых хорошо осведомлены врачи. На практике пациенты с избыточной массой тела при отсутствии сердечно-сосудистых или эндокринных заболеваний не взяты на диспансерный учет и не получают адекватную лекарственную терапию. Пациенты чаще всего к избыточной массе тела относятся как к косметической проблеме. Подобное восприятие, а также невнимательное отношение к собственному здоровью в целом создало предпосылки для появления в России обособленного сегмента лекарственных препаратов и других средств для снижения веса, большая часть которого все еще находится вне аптечного сектора рынка. По нашим оценкам, доля аптечных продаж в общем объеме



**РИС. 1.** Распределение респондентов по возрастным категориям

реализации данной группы препаратов находится в диапазоне 25–35 %. Более точная оценка на данный момент не представляется возможной в связи со стихийностью рынка, отсутствием полного контроля за ним и наличием значительных объемов «серой» продукции. В последнее время ситуация изменяется, благодаря активной позиции государства, которое борется с неконтролируемым процессом потребления зачастую не безопасных для здоровья препаратов, реализуемых в рамках сетевого маркетинга, в специализированных магазинах или вовсе нелегально.

К сожалению, в программах по совершенствованию профилактики неинфекционных заболеваний в России не подчеркивается фармацевтическая помощь и роль аптечных работников в этой многоплановой проблеме. Однако исследования показывают, что в аптечные организации часто обращается население за консультацией по лекарственным препаратам и другим средствам для снижения веса, имеющие реальные проблемы с ним, так и люди с дефицитом и нормальным весом, испытывающие психологическую неудовлетворенность по поводу фигуры в связи с навязанными стандартами красоты. Поэтому эффективная организация фармацевтической помощи населению при решении проблем с избыточной массой тела в современном обществе является актуальной и социально значимой.

**Цель:** разработать основы организации фармацевтической помощи при решении проблем для лиц с избыточной массой тела.

**Материалы и методики исследования:** социологический метод, маркетинговый анализ, системный подход, метод экспертных оценок.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для оценки отношения населения к проблеме лишнего веса и лекарственным препаратам и средствам для снижения веса нами были проведены пилотные социологические исследования на основе

**Таблица 1**

**Распределение респондентов по отношению к проблемам по нормализации массы тела (%)**

Показатели	Страта 1	Страта 2	Страта 3
Готовы отказаться от привычного образа жизни ради снижения массы тела	55,6	46,3	59,8
Когда-либо принимали препараты для снижения веса	44,4	70,7	74,2
Как долго принимали препараты для снижения веса:			
одну упаковку	44,4	25,2	17,5
один полный курс	0	16,3	37,1
Руководствуются при выборе средства рекламой	11,1	25,2	52,7
Руководствуются при выборе средства советом фарм. работника	33,3	54,5	27,8
Доступной считают цену препаратов для снижения веса в пределах (руб.):			
200–400	44,4	26,4	20,6
400–700	33,3	47,2	30,9
700–1000	0	27,1	38,1

анкетирования пациентов, прошедших обследование в Центре здоровья. Исследования проводились по специально разработанной анкете, включающей 27 вопросов. [9]. Общее количество респондентов составило 229 человек, из них 79 % (181) женщин и 21 % (48) мужчин, возрастные категории респондентов представлены на рис. 1.

Изучение мнения пациентов о наличии у них лишнего веса показало, что 60,7 % признают его наличие, 29,7 % — отрицают, 9,6 % — не знают. Мотивом для снижения веса у 57 % было желание выглядеть лучше, 43 % хотели укрепить здоровье.

Для дифференцирования респондентов мы разделили их на 3 страты (группы) по критерию индекса массы тела. Страта — элемент социальной структуры (социальный слой или группа), объединенный неким общим общественным признаком (имущественным, профессиональным или иным) [10]. В первую страту вошли пациенты (3,9 %) с дефицитом массы тела (ИМТ < 18,5), во вторую страту (53,7 %) — имеющие нормальный показатель веса (ИМТ 18,5–24,5), в третью страту (42,4 %) — имеющие потребность в коррекции массы тела (ИМТ > 24,5).

В выделенных стратах выяснили отношение респондентов к проблемам по нормализации массы тела. Результаты показаны в табл. 1.

Анализ данных показал, что проблема нормализации веса актуальна для пациентов всех страт, независимо от их исходной массы тела. При этом планомерное профилактическое лечение провел только каждый третий, нуждающийся в коррекции

веса. Понимая, что оригинальные эффективные лекарственные средства не могут быть низкой стоимости, 38 % нуждающихся в снижении веса выбрали ценовой диапазон их стоимости в пределах 700–1000 рублей. Большинство остальных респондентов считают доступной ценой лекарственного средства для снижения веса от 200 до 700 рублей.

Анализ амбулаторных карт (карта здоровья) в Центре здоровья показал, что пациенты с избыточной массой тела не всегда получают должные назначения в полном объеме, включая диетотерапию, объем физических нагрузок и фармакотерапию. Зачастую это связано с низкой информированностью врачей о группе препаратов для лечения ожирения, недостаточностью собственного опыта этих назначений и загруженностью врача на приеме. Современная фармакология для лечения ожирения представлена группой лекарственных препаратов согласно систематическому положению препаратов в АТХ код А08 (препараты для лечения ожирения (исключая диетические продукты)), которые подразделяются:

- на препараты для лечения ожирения центрального действия (анорексигенные) (Сибутрамин (меридиа), Редуксин);
- препараты для лечения ожирения периферического действия (ингибиторы желудочно-кишечных липаз) (Орлистат);
- другие препараты против ожирения (Римонабант).

Представленные препараты, как правило, лицензированы для использования у пациентов с ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> или  $\geq 27$ –28 кг/м<sup>2</sup> при наличии сопутствующих заболеваний или коморбидных состояний [11] и отпускаются из аптеки по рецепту врача. Согласно российскому законодательству, информация и реклама доступны только медицинским и фармацевтическим специалистам в научных журналах. В этих случаях таким пациентам фармацевтическая помощь сосредоточена преимущественно на оптимизации фармацевтического обеспечения этих назначений, в соответствии с правилами надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения, предоставляется информация о способах приема, режимах дозирования, терапевтическом действии, противопоказаниях, взаимодействии лекарственных препаратов при одновременном приеме между собой и/или с пищей, правилах их хранения в домашних условиях [12].

Той части населения, которая не обладает установленными клиническими диагнозами, рациональный фармацевтический менеджмент может предложить фактически только ответственное самолечение, основанное на стремлении управлять своим здоровьем, сохранять высокую работоспособность и качество жизни [1]. В век информационных техно-

логий потребители все чаще обращаются за поиском информации в сеть Интернет. Изучение поисковых запросов в сети Интернет показало, что информация по «лекарственным препаратам для снижения веса» на информационных ресурсах «Яндекс» и «Рамблер» предложена в количестве по 64 млн результатов, Google представил 977 тыс. вариантов. В таком огромном ресурсе информации потребителю сложно ориентироваться и выбрать эффективный и безопасный способ снижения избыточной массы тела. Поэтому наиболее доступной формой получения интересующей информации становится фармацевтическое консультирование [12] в аптечных организациях для решения проблем избыточного веса.

С целью оценки ассортимента лекарственных препаратов и других средств для снижения веса мы провели маркетинговый анализ предложений данной группы препаратов (безрецептурного отпуска согласно информационным монографиям) на фармацевтическом рынке Республики Башкортостан. Рынок анализировался на основе государственного реестра лекарственных средств, сайтов фирм-производителей БАД для снижения веса, прайсов поставщиков, веб-сайта [apteka.ru](http://apteka.ru) по Республике Башкортостан. В результате изучения предложений был получен перечень лекарственных препаратов и других средств для снижения веса, который представлен 124 позициями и 25 наименованиями, различными формами выпуска, среди которых преобладали капсулы и таблетки (60 %), также представлены фиточаи, кисели, флаконы, саше и др. Систематизация ассортимента по производственному признаку показала, что на российском рынке зарегистрированы лекарственные средства 7 стран, где российские производители занимают лидирующее место (72 %). Зарубежные страны представлены производителями Германии, Великобритании, Испании, Китая, Индонезии, США, Чехии (по 4 %).

Исследование постоянного ассортимента аптечных сетей Республики Башкортостан («Фармленд», «Имплозия», «Витаминка», всего 19 аптек) показало, что в наличии имеется примерно 25 позиций лекарственных препаратов и других средств для снижения веса, среди которых лекарственные препараты, фиточаи, саше, специальный кофе. Цены в аптеках на препараты колеблются от 112 до 1085 рублей за упаковку, что в пересчете на стоимость одного применения составляет от 4,73 до 32 рублей.

Для оценки эффективности лекарственных препаратов и других средств для снижения веса безрецептурного отпуска и изучения спроса был использован метод экспертных оценок среди медицинских и фармацевтических работников, который сводится к получению объективного мнения на основе некоторой совокупности индивидуальных или комплексных оценок экспертов [13].

Для проведения процедуры экспертной оценки среди врачей нами был использован модифицированный метод расстановки приоритетов [14]. Метод основан на качественном сравнении двух объектов по одному или нескольким критериям, с последующей обработкой в количественном виде. В качестве экспертов выступили врачи-терапевты трех городских поликлиник, со стажем работы от 2 до 23 лет, всего 17 специалистов.

Экспертная карта для врачей была основана на попарном сравнении 25 препаратов и других средств для снижения веса по принципу эффективности «лучше — >», «хуже — <», «равно — =», но в связи с недостаточным владением информацией о лекарственных препаратах и других средствах для снижения веса была затруднена оценка их позиций по критерию «эффективность» и не представлялось возможным проведение статистической обработки достоверности полученных результатов.

Второй раздел анкеты показал, что врачи понимают важность сочетания лекарственной терапии с диетой, в меньшей степени с двигательной активностью, но на практике лишь менее половины опрошенных специалистов дают указания по комплексному подходу к снижению веса.

Изучение спроса на лекарственные препараты и другие средства для снижения веса проводилось на основе экспертной оценки фармацевтических работников (сети «Фармленд», «Имплозия», «Витаминка»), всего 25 специалистов со стажем работы не менее трех лет. Экспертам предлагалось оценить частные критерии, которые оказывают прямое влияние на формирование спроса. В качестве этих частных критериев выступили: торговая марка (производитель), цена, генерируемость врачом, реклама, наличие аналогов, удобство лекарственной формы для покупателя, работа медицинского представителя, собственный опыт применения.

Фармацевтическим работникам предлагалось отметить те составляющие спроса, которые,

на их взгляд, оказывают влияние при выборе того или иного средства.

Обработка результатов проводилась по методу вектора оценок [13], который заключался в формировании вектора вида:

$$A = (X_{1v}; X_{2v}; X_{3v}; X_{4v}; X_{5v}; \dots);$$

$B = (X_{1v}; X_{2v}; X_{3v}; X_{4v}; X_{5v}; \dots)$  и т. д. для нескольких альтернатив.

Альтернатива А более предпочтительна, чем В ( $A > B$ ), если  $X_{av} \geq X_{bv}$ ,  $\forall \{1, \dots, s\}$ , где s — число частных критериев, и хотя бы для одной компоненты  $X_{av} > X_{bv}$ .

В нашем исследовании для каждого отобранного ранее препарата строился вектор вида:

$$X_a = (K_{1a}, K_{2a}, K_{3a}, K_{4a}, K_{5a}, K_{6a}, K_{7a}),$$

$$X_z = (K_{1z}, K_{2z}, K_{3z}, K_{4z}, K_{5z}, K_{6z}, K_{7z}), \text{ где}$$

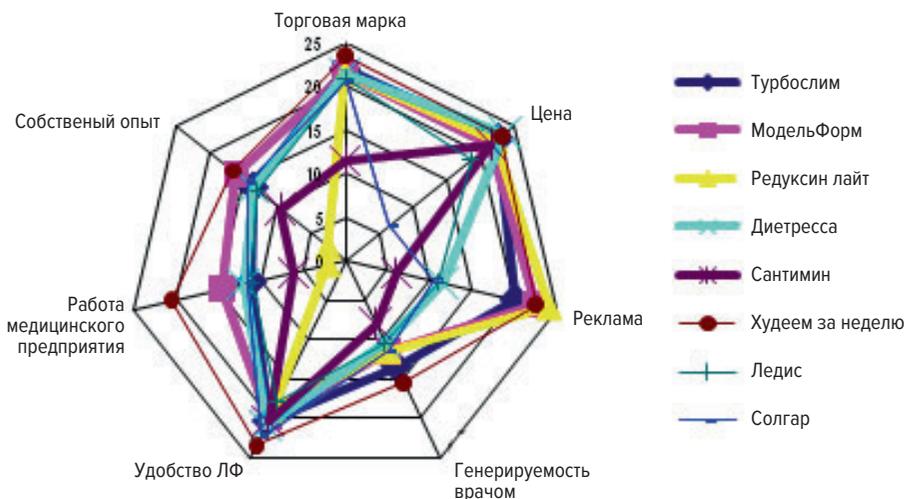
- $K_1$  — торговая марка (производитель);
- $K_2$  — цена;
- $K_3$  — генерируемость спроса врачом;
- $K_4$  — реклама;
- $K_5$  — удобство лекарственной формы для покупателя;
- $K_6$  — работа медицинского представителя.
- $K_7$  — собственный опыт.

Анализ результатов показал, что наибольшим спросом пользуются 7 наименований, результаты которых представлены в табл. 2.

Главенствующее место при выборе данной группы средств отводилось наличию рекламы и доступных рекламных материалов в аптеке, значимым критерием выбора была отмечена ценовая категория и узнаваемость торговой марки, фактор генерируемость спроса врачом оказался незначительным, но важным критерием являлся собственный опыт фармацевтического работника. Более наглядно распределение факторов, оказывающих влияние на спрос лекарственных препаратов и средств для снижения веса, показано на рис. 2.

**Таблица 2**  
Результаты экспертных оценок

№ п/п	Наименование ЛП и средств для снижения веса (производитель, страна)	Вектор оценок	Ранг
1.	Турбослим («Эвалар», Россия)	$X_1 = (22; 22,5; 13,5; 20; 20,5; 11; 13,5)$	3
2.	Модельформ («Фармаплант Фабрикацион Хемишер Продукте ГМбх», Россия)	$X_2 = (21,5; 21,5; 11,5; 22,5; 20; 14,5; 16)$	2
3.	Редуксин лайт (ООО «Полярис», Россия)	$X_3 = (21,5; 22; 11,5; 24; 19; 2; 2,5)$	6
4.	Диетресса, Россия (ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг», Россия)	$X_4 = (21,5; 23,5; 10,5; 11,5; 21; 12; 13,5)$	4
5.	Сантимин («Сантимин», Россия)	$X_5 = (11,5; 21,5; 8; 6; 20,5; 6; 9,5)$	8
6.	Программа сбалансированного питания для снижения веса «Худеем за неделю» («Леотон Трейдинг», Россия)	$X_6 = (23,5; 23; 15,5; 22,5; 23,5; 20,5; 16,5)$	1
7.	Ледис формула (West Coast Laboratories, США)	$X_7 = (21; 18,5; 10,5; 11; 18; 11; 13)$	5
8.	Различные средства для похудения от «Солгар» (Solgar, США)	$X_7 = (20,5; 6,5; 11,5; 10,5; 22,5; 11,5; 14,5)$	7



**РИС. 2.** Факторы, оказывающие влияние на формирование спроса

### ОБСУЖДЕНИЕ

Важно отметить, что эффективность любой фармакотерапии при снижении веса следует оценивать на фоне непреложного выполнения рекомендаций по здоровому образу жизни [11]. Исходя из этого, в фармацевтическое консультирование для каждой выделенной нами страты потребителей важно включить дифференцированный подход. Для представителей первой страты (с дефицитом массы тела) возможно предложить обратиться за дополнительной консультацией специалиста — психолога или психотерапевта, диетолога; второй страты (с нормальной массой тела, но неудовлетворенными «качеством» тела) — рационально рекомендовать объем двигательной активности, направленный на поддержание тонуса мышц и сбалансирование питание; третьей страты (с ИМТ и ожирением) — необходимо комплексное решение проблем избыточной массы тела, включающее лечение у врача-специалиста, назначение специальной фармакотерапии для снижения массы тела, сбалансированная по белкам и углеводам диета и комплекс двигательной активности, исходя из показателей индекса массы тела.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аптека должна стать информационно-консультативным центром в решении проблем избыточной массы тела, включающих обеспечение необходимыми лекарственными препаратами и другими средствами и информационно-консультативную помощь в вопросах выбора наиболее оптимальных средств для снижения веса, рационального питания и объема двигательной активности, повышения комплаентности к выполнению врачебных назначений. Фармацевтические работники могут принимать активное участие в работе школ здоровья при кон-

сультировании пациентов с избыточной массой тела в вопросах о способах приема лекарственных препаратов и других средств, режимах их дозирования, терапевтическом действии, противопоказаниях, взаимодействии лекарственных препаратов при одновременном приеме между собой и/или с пищей, правилах их хранения в домашних условиях.

Для повышения уровня профессиональных рекомендаций необходимо информационно-методическое обеспечение специалистов в вопросах фармацевтической помощи населению для решения проблем избыточной массы тела.

**Финансирование.** Работа не имеет финансовой поддержки.

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

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бойцов С.А., Валежжанин С.В., Гилева Ф.А. и соавт. Совершенствование профилактики хронических неинфекционных заболеваний в учреждениях здравоохранения. Профилактическая медицина. 2013; 16(2): 3–12. [Boytsov S.A., Valegzhanin S.V., Gilev F.A. et al. Improving the prevention of chronic non-communicable diseases in health care institutions. Preventive medicine. 2013; 16(2): 3–12 (In Russian).]
2. Ayyad C., Andersen T. Long-term efficacy of dietary treatment of obesity: a systematic review of studies published between 1931 and 1999. *Obes. Rev.* 2000; 1(2): 113–119.
3. Obesity and overweight. WHO Fact sheet N°311. Updated March 2013. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Accessed by: 15.04.2014.
4. World Gastroenterology Organisation global guideline: obesity. Milwaukee (WI): World Gastroenterology Organisation (WGO); 2011.
5. Xu H., Barnes G. Yang Q., Tan G. et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J. Clin. Investig.* 2003; 112: 1821–1830.

6. Стрелкова С.Н., Овсянников К.В., Уткина Н.И. Роль немедикаментозных методов лечения метаболического синдрома: трудности и перспективы. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016; 12(6): 725–732.  
[Strelkova S.N., Ovsyannikov K.V., Utkina N.I. The role of non-pharmacological methods of treatment of metabolic syndrome: difficulties and prospects. Rational pharmacotherapy in cardiology. 2016; 12(6): 725–732 (In Russian).]
7. Павленко О.А. Лечение ожирения в рамках всероссийской наблюдательной программы безопасного снижения веса «Примавера» в г. Томске. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2014; 3(8): 93–95.  
[Pavlenko O.A. Treatment of obesity in the framework of the All-Russian Safe Weight Loss Supervision Program Primavera in Tomsk. Endocrinology: news, opinions, training. 2014; 3(8): 93–95 (In Russian).]
8. Лескова И.В., Ермаков Д.М., Матушевская Е.Г. и соавт. Социально-медицинские аспекты нормализации массы тела. Ожирение и метаболизм. 2016; 13(4): 49–52.  
[Leskova I.V., Ermakov D.M., Matushevskaya E.G. et al. Social and medical aspects of normalizing body weight. Obesity and metabolism. 2016; 13(4): 49–52 (In Russian).]
9. Ибрагимова Г.Я., Хасанова Р.Ю. Маркетинговый анализ рынка лекарственных препаратов и других средств для снижения веса [электронный ресурс]. Вестник Башкирского государственного медицинского университета. 2015; 2. URL: <https://vestnikbgmu.nethouse.ru/static/000/000/056/701/doc/cc/cb/460b3923d17100ca165274e22fdcb0d89c78.pdf> (дата обращения: 21.10.2017).  
[Ibragimova G.Ya., Khasanova R.Yu. Marketing analysis of the market of medicines and other means for weight loss [electronic resource]. Bulletin of Bashkir State Medical University. 2015; 2. URL: <https://vestnikbgmu.nethouse.ru/static/000/000/056/701/doc/cc/cb/460b3923d17100ca165274e22fdcb0d89c78.pdf> (reference date: 21.10.2017) (In Russian).]
10. Философский словарь [электронный ресурс]. URL: <http://enc-dic.com/philosophy/Strata-3572> (дата обращения 13.09.2017).  
[Philosophical dictionary [electronic resource]. URL: <http://enc-dic.com/philosophy/Strata-3572> (reference date: 13.09.2017) (In Russian).]
11. Демидова Т.Ю., Стельмах М.В. Современные возможности и дальнейшие перспективы фармакотерапии ожирения. Терапия. 2016; 4(8): 24–33.  
[Demidova T.Yu., Stelmakh M.V. Modern opportunities and further prospects of pharmacotherapy of obesity. Therapy. 2016; 4(8): 24–33 (In Russian).]
12. Об утверждении правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 647н от 31.08.2016.  
[On the approval of regulations of good pharmacy practice for medicinal products for medical use. Order of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation No. 647n as of 31.08.2016 (In Russian).]
13. Литвак Б.Г. Экспертные технологии в управлении. Дело. 2004; 400.  
[Litvak B.G. Expert technologies in management. A business. 2004; 400 (In Russian).]
14. Литвак Б.Г. Экспертные оценки и принятие решений. М.: Патент, 1996: 271.  
[Litvak B.G. Expert assessments and decision making. M.: Patent, 1996: 271 (In Russian).]

**Е.Е. Чупандина**

доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой управления и экономики фармации и фармакогнозии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет»

**М.С. Куролап**

кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры управления и экономики фармации и фармакогнозии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет»

**Н.А. Терновая**

студентка 4 курса фармацевтического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет»

**E.E. Chupandina**

Doctor of Pharm. Sciences, Professor, Head of the Department of Management and Economy of Pharmacy and Pharmacognosy at Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Voronezh state university

**M.S. Kurolap**

Candidate of Pharm. Sciences, Associate Professor at Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmacognosy at Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Voronezh state university

**N.A. Ternovaya**

4th year student of the Faculty of Pharmacy at Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Voronezh state university

## ВЫЯВЛЕНИЕ РЕЗЕРВОВ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ НАСЕЛЕНИЯ

### IDENTIFICATION OF RESERVES TO INCREASE THE EFFECTIVENESS OF PHARMACEUTICAL COUNSELING FOR THE POPULATION

**КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ**

**Мария Семеновна Куролап**, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры управления и экономики фармации и фармакогнозии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет»  
Адрес: 394 036, РФ, Воронеж, Студенческая ул., д. 3  
Тел.: +7 (473) 239-05-45; e-mail: kurolap@pharm.vsu.ru  
Статья поступила: 21.09.2017  
Статья принята: 01.12.2017

**CONTACT INFORMATION**

**Maria Kurolap**, Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor at Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmacognosy at Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Voronezh state university»  
Address: 3, Studencheskaya, Voronezh, Russia, 394 036  
Tel.: +7 (473) 239-05-45; e-mail: kurolap@pharm.vsu.ru  
Article received: 21.09.2017  
Article approved: 01.12.2017

**Аннотация**

В статье проведена оценка нормативно-правового обеспечения фармацевтического консультирования. По результатам очного анонимного анкетирования 100 фармацевтических работников г. Воронежа были выявлены основные проблемы, возникающие у фармацевтических работников при фармацевтическом консультировании населения: недостаток информации от клиента (60 %), отсутствие понимания со стороны клиента (45 %), необходимость повышения знаний фармацевтических работников для консультирования населения и повышения грамотности населения по вопросам применения лекарственных препаратов (90 %). По результатам очного анонимного и интернет-анкетирования 200 потребителей выявлены основные проблемы, возникающие у населения при самолечении:

**Abstract**

The article reveals the main regulatory legal documents regulating the concept of pharmaceutical counseling. Based on the results of an on-site visitor anonymous survey of 100 pharmaceutical workers in Voronezh the main problems encountered by pharmaceutical workers in the pharmaceutical counseling for the population were identified: lack of information from the client (60 %), lack of understanding on the part of the client (45 %), and the need to improve the knowledge of pharmacists to advise the public and increase the pharmaceutical literacy of the population use of medicines (90 %). Based on the results of an on-site visitor anonymous survey and the Internet survey of 200 consumers the main problems experienced by the population when self-medicating were identified:

50 % опрошенных недовольны результатом самолечения, только 45 % всегда соблюдают рекомендации фармацевтического работника. Также у населения выявлена потребность в получении достоверной информации по вопросам самолечения (53 %). Таким образом, с применением социологического и экспертного опроса выявлены основные проблемы, возникающие при фармацевтическом консультировании населения в рамках ответственного самолечения. Сформулированы перспективные пути повышения эффективности фармацевтического консультирования.

**Ключевые слова:** фармацевтическое консультирование, самолечение, лекарственное обеспечение населения.

50 % of respondents are dissatisfied with the result of self-treatment, only 45 % always follow the recommendations of the pharmacist. Also, the respondents identified the need for reliable information on self-treatment (53 %). The conducted questioning of pharmaceutical workers and consumers revealed the main reserves of increasing the effectiveness of pharmaceutical counseling of the population.

**Keywords:** pharmaceutical counseling, self-treatment, population drug supply.

**Введение и актуальность.** В настоящее время в большинстве стран мира наблюдается тенденция к увеличению перечня препаратов, разрешенных к безрецептурному отпуску. Само существование этой категории предопределяет возможность их применения без рекомендации врача, т. е. под ответственность самого пациента. Это, вместе с активной рекламой в СМИ безрецептурных лекарственных препаратов (ЛП), приводит к тому, что увеличивается риск необоснованного, небезопасного и неэффективного их применения [1, 2]. Именно в таких условиях значительно возрастает роль провизора, предоставляющего качественное фармацевтическое консультирование населения в аптечной организации (АО).

**Цель работы:** выявление резервов повышения эффективности фармацевтического консультирования населения в АО на примере Воронежской области.

**Задачи исследования:**

1. Изучить нормативное регулирование фармацевтического консультирования.
2. Выявить основные проблемы, возникающие у фарм. работников при фармацевтическом консультировании.
3. Выявить основные проблемы, возникающие у населения при ответственном самолечении.
4. Выявить резервы повышения эффективности фармацевтического консультирования населения в АО.

**Методы исследования:** очное анонимное анкетирование и интернет-анкетирование населения и фармацевтических работников.

Нормативно понятие «фармацевтическое консультирование» введено в розничную торговлю лекарственными препаратами в 2016 году и представляет собой информирование о порядке применения

или использования товара аптечного ассортимента, в т. ч. о правилах отпуска, способах приема, режимах дозирования, терапевтическом действии, противопоказаниях, взаимодействии ЛП при одновременном приеме между собой и/или с пищей, правилах их хранения в домашних условиях [3].

В соответствии с профессиональным стандартом фармацевтическое консультирование является обязательным фрагментом трудовой функции провизора «информирование населения и медицинских работников о лекарственных препаратах и других товарах аптечного ассортимента» [4]. Также образовательные стандарты для высшего и среднего образования по специальности «фармация» содержат профессиональные компетенции, посвященные консультативной помощи и информированию населения о ЛП.

Изучением роли провизора в системе ответственного самолечения, фармацевтической помощи, фармацевтических информационно-консультационных услуг занимались такие ученые, как Федина Е.А., Дремова Н.Б., Лоскутова Е.Е., Сбоева С.Г., Дзюба В.Ф., Чупандина Е.Е. и др. [1, 2, 5, 6].

Четкая структуризация понятийной категории «фармацевтическое консультирование» повлекла за собой необходимость оценки готовности фармацевтических работников выполнять все ее элементы — знание правил отпуска, способов приема, режимов дозирования, терапевтического действия, противопоказаний, взаимодействия ЛП при одновременном приеме между собой и/или с пищей, правил их хранения в домашних условиях.

Для выявления проблем, возникающих у фармацевтических работников при фармацевтическом консультировании населения, в феврале — марте 2017 г. было проведено очное анонимное анкетирование 100 фармацевтических работников города

Воронежа в возрасте от 20 до 50 лет. Среди которых 40 % работают по специальности менее 1 года, 20 % — от 1 до 3 лет и 40 % — более 3 лет.

Оценка репрезентативности выборки респондентов была проведена методом случайного отбора. По данным информационного интернет-ресурса 2gis.ru, было установлено, что по состоянию на 1 февраля 2017 года в г. Воронеже функционирует 671 АО (точки розничной торговли ЛП). Так как среднее число фармацевтических работников в АО г. Воронежа составляет около 7 человек, мы определили общее число фармацевтических работников в г. Воронеже — 5368 человек. Выборку в 100 респондентов следует считать репрезентативной с повышенной надежностью, т. к. для генеральной совокупности, равной 5368 при доверительном интервале 95 % и ошибке выборки 6 %, минимальный объем выборки равен 99:

$$n = \frac{z^2 p(1-p)N}{\Delta^2 N + z^2 p(1-p)}, \text{ где}$$

$z$  — коэффициент доверия ( $z = 1,96$  для 95 % надежности);

$n$  — объем выборки;

$N$  — объем генеральной совокупности;

$p$  — доля признака в выборочной совокупности (0,9);

$$n = \frac{1,96^2 * 0,9(1 - 0,9) * 5368}{0,06^2 * 5368 + 1,96^2 * 0,9(1 - 0,9)} = 99,77$$

По результатам анкетирования было установлено несколько причин, снижающих качество фармацевтического консультирования:

- недостаток информации от посетителя аптечной организации (60 %);
- отсутствие понимания со стороны посетителя (45 %);
- недостаточные знания фармацевтического работника о ЛП (27 %);
- недостаток времени на консультирование (22 %);
- боязнь ответственности (11 %).

Было выявлено, что необходимость в конкретном алгоритме фармацевтического консультирования для фармацевтических работников снижается с увеличением их стажа работы: с 69 % в 1-й год работы до 17 % после 3 лет работы. Повысить свой уровень знаний для проведения эффективного фармацевтического консультирования хотели бы 84 % работников 1-го года, 79 % респондентов, проработавших от 1 года до 3 лет, и 30 % респондентов, проработавших более 3 лет.

По мнению фармацевтических работников, наиболее актуальными резервами повышения эффективности фармацевтического консультирования являются: повышение квалификации по вопросам клинической фармакологии (80 %),

клинико-фармакологические особенности взаимодействия ЛП (49 %), информация о возможных нежелательных эффектах (38 %), этико-правовые аспекты отпуска и применения ЛП (24 %). Также 90 % опрошенных работников указали, что существует необходимость повышения грамотности населения по вопросам, связанным с применением ЛП.

Несмотря на нормативно закреплённые обязанности фармацевтического консультирования, 15 % респондентов отметили, что провизор не должен оказывать консультации населению по вопросам ответственного самолечения.

Для оценки качества и структуры фармацевтического консультирования в АО были опрошены 200 человек населения Воронежа в возрасте от 18 до 68 лет, большинство респондентов являются женщинами (73 %). Методом исследования выступили очное анонимное и интернет-анкетирование, срок проведения исследования: февраль — март 2017 г.

Незначительная часть опрошенных (6 %) указали, что никогда не применяют ЛП без назначения врача, а большая часть (33 %) применяет ЛП без назначения врача несколько раз в месяц. При этом основными причинами визита не к врачу, а в АО выступили следующие: недостаток времени (36 %), маловыраженные симптомы (30 %), недоверие врачам (16 %), высокая стоимость медицинских услуг (8 %).

Для текущей оценки качества фармацевтического консультирования, представляемого в АО, потребителям было предложено отметить основные элементы, которые были применены фармацевтическим работником. Выявлено, что только 23 % фармацевтических работников указали способ хранения, 18 % предлагали более дешёвый аналог, 10 % опрошенных даны рекомендации по сопутствующем применении ЛС, 9,5 % было рекомендовано обратиться к врачу, а 5,5 % услышали предупреждение о побочных симптомах и последствиях передозировки, 15 % респондентов указали, что они «называют лекарственный препарат и покупают его, не получая при этом никаких рекомендаций от фармацевтических работников».

Полученные результаты подтверждают необходимость проведения дополнительного обучения фармацевтических работников по вопросам консультирования населения.

Что касается приверженности пациентов к лечению, лишь 45 % респондентов всегда исполняют рекомендации фармацевтических работников, 47 % — только если данные рекомендации носят особый (персональный) характер и 7 % никогда не выполняют рекомендации. При этом только 50 % опрошенных всегда довольны результатом самолечения.

Тем не менее 53 % респондентов испытывают необходимость в получении достоверной инфор-

мации по ответственному самолечению, большинство из них оставили адреса электронной почты и номера телефонов, что свидетельствует о высокой заинтересованности в получении достоверной информации.

Таким образом, результаты исследования показывают наличие проблем содержательного характера у фармацевтических работников при проведении фармацевтического консультирования, что формирует частичную неудовлетворенность потребителей в информационном сопровождении отпуска лекарственных препаратов.

## ВЫВОДЫ

На основе проведенного анкетирования фармацевтических работников и потребителей были сформулированы следующие рекомендации для повышения эффективности фармацевтического консультирования населения в АО.

1. Практикоориентированный подход при обучении фармацевтических специалистов по профессиональным компетенциям в области фарм. консультирования и регулярное повышение квалификации по данному направлению.
2. Создание и реализация программ на базе АО по повышению «лекарственной» грамотности населения, в частности, с использованием подходов концепции «Телефармации», которая была разработана С.Г. Сбоевой и успешно апробирована в республике Казахстан [7].
3. Разработка алгоритма фармацевтического консультирования населения в АО, соответствующего всем нормативным требованиям.

**Финансирование.** Работа не имеет финансовой поддержки.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Постыка А.Н., Чупандина Е.Е. О роли провизора в системе ответственного самолечения. 3-я Всероссийская научно-методическая конференция «Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Создание новых физиологически активных веществ». Воронеж, 2007: 118–121.
2. Дзюба В.Ф. Фармацевтическая помощь на современном этапе. 6-я Международная научно-методическая конференция «Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Создание новых физиологически активных веществ». Воронеж, 2016: 270–273. [Dzyuba V.F. Pharmaceutical care at the present stage. 6<sup>th</sup> International Scientific and Methodological Conference “Ways and forms of improving pharmaceutical education. Creation of new physiologically active substances”. Voronezh, 2016: 270–273 (In Russian).]
3. Приказ Минздрава РФ от 31.08.2016 N 647н «Об утверждении правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения». [RF Ministry of Health Order as of 31.08.2016 N 647n “On the Approval of the Regulations of Good Pharmacy Practice for Medicinal Products for Medical Use” (In Russian).]
4. Приказ Министерства труда и социальной защиты от 9.03.2016 № 91н «Об утверждении профессионального стандарта “Провизор”». [Order of the Ministry of Labor and Social Protection as of 9.03.2016 № 91n “On the Approval of the Professional Standard ‘Provisor’” (In Russian).]
5. Куролап М.С., Терновая Н.А. Исследование подходов к оказанию фармацевтического консультирования населения. Фармация будущего — 2017: сборник материалов студенческой научной сессии и конкурса инновационных идей кафедры управления и экономики фармации и фармакогнозии. Воронеж, 2017: 8–12. [Kurolap M.S., Ternovaya N.A. A Study of Approaches to Pharmaceutical Counseling of the Population. The Pharmaceutical Science of the Future — 2017: A collection of materials of the students’ science session and the contest of innovative ideas organized by the Department of Management and Economy of Pharmacy and Pharmacognosy. Voronezh, 2017: 8–12 (In Russian).]
6. Федина Е.А. Теоретические и методические основы совершенствования качества фармацевтических информационно-консультационных услуг при безрецептурном отпуске: автореф. дис. на соиск. учен. степ. док. фарм. наук. М. 2007. 47 с. [Fedina E.A. Theoretical and methodical principles of improving the quality of pharmaceutical information and consulting services for over-the-counter drugs provision: thesis for the degree of Doctor of Pharmaceutical sciences. M. 2007. 47 p. (In Russian)]
7. Данагулян Г.Г., Сбоева С.Г. Консультационные сценарии дистанционной передачи информации о рациональном использовании лекарств. Фармация. 2016: 39–42. [Danagulyan G.G., Sboeva S.G. Consultative scenarios for the telecommunication regarding the rational use of medicines. Pharmacia. 2016: 39–42 (In Russian).]





ФГАОУ ВО Первый МПМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)