

ISSN 2413-4864

Acta medica Eurasica

Медицинский вестник Евразии

№ 1 2021

Научный журнал

Основан в июле 2015 г.

Учредитель:
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»

Главный редактор

Голенков Андрей Васильевич, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Заместитель главного редактора

Диомидова Валентина Николаевна, доктор медицинских наук (Россия, Чебоксары)

Члены редакционной коллегии

Алексеева Ольга Поликарповна, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Нижний Новгород)

Атдурев Вагиф Ахмедович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Нижний Новгород)

Балькова Лариса Александровна, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Саранск)

Волков Владимир Егорович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Гилязева Виктория Викторовна, доктор медицинских наук (Россия, Чебоксары)

Гунин Андрей Германович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Денисова Тамара Геннадьевна, доктор медицинских наук, п (Россия, Чебоксары)

Долгов Игорь Юрьевич, доктор медицинских наук (Россия, Чебоксары)

Енкоян Константин Борисович, доктор биологических наук, профессор (Армения, Ереван)

Иванова Ирина Евгеньевна, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Чебоксары)

Карзакова Луиза Михайловна, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Козлов Вадим Авернирович, доктор биологических наук, кандидат медицинских наук, доцент (Россия, Чебоксары)

Лазебник Леонид Борисович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Москва)

Мартьянов Анатолий Иванович, действительный член (академик) РАН, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Москва)

Московский Александр Владимирович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Мухамеджанова Любовь Рустемовна, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Казань)

Николаев Николай Станиславович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Павлова Светлана Ивановна, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Чебоксары)

Паштаев Николай Петрович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Пыков Михаил Иванович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Москва)

Родионов Владимир Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Сапожников Сергей Павлович, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Чебоксары)

Сергеев Валерий Николаевич, доктор медицинских наук (Россия, Москва)

Стручко Глеб Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Тарасова Лариса Владимировна, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Сургут)

Трухан Дмитрий Иванович, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Омск)

Фазылов Акрам Акмалович, доктор медицинских наук, профессор (Узбекистан, Ташкент)

Фанарджян Рубен Викторович, доктор медицинских наук, профессор (Армения, Ереван)

Ответственный секретарь

Н.И. Завгородняя

Адрес редакции: 428015, Чебоксары, Московский пр., 15,
тел. (8352) 45-20-96, 58-33-63 (доб. 2030)
e-mail: vestnik210@mail.ru
<http://acta-medica-eurasica.ru>

ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В ОНЛАЙН-ФОРМАТЕ (В ФОРМЕ ВЕБИНАРА)

Ключевые слова: ревматоидный артрит, обучение пациентов, образовательная программа, школа здоровья, онлайн-обучение, вебинар.

Образовательная программа («Школа здоровья») является неотъемлемой частью комплексного ведения больных ревматоидным артритом. В связи с пандемией новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в рамках профилактических мер по недопущению ее распространения, сокращения контактов между больными идеальным способом реализации образовательной программы становится дистанционное обучение. Целью настоящей работы явились разработка и оценка эффективности образовательной программы для пациентов с ревматоидным артритом, реализуемой в онлайн-формате в форме вебинаров. В исследовании приняли участие 16 больных ревматоидным артритом (из них 14 женщин) в возрасте от 24 до 53 лет со средней продолжительностью заболевания $13,6 \pm 8,2$ года. «Школа здоровья» состояла из 5 онлайн-занятий в форме вебинаров на платформе Zoom продолжительностью по 30 минут каждое, проводимых с интервалом в 3–4 дня. Образовательная программа включала 4 модуля (4 занятия): 1) понятие о ревматоидном артрите, диагностика и фармакологическая терапия; 2) реабилитация: физическая и психологическая; ортезирование; 3) диетические рекомендации, частные вопросы; 4) физическая активность, лечебная физкультура. Пятое занятие было направлено на закрепление знаний, обсуждение вопросов входного тестирования и результатов опросников, заполняемых пациентами в ходе образовательного процесса с помощью сервиса «Google Forms». По окончании обучения уровень осведомленности пациентов о своем заболевании повысился на 16,3%. Одной из положительных сторон дистанционного обучения является возможность неоднократного просмотра обучающего материала – все видеозаписи онлайн-занятий находятся в открытом доступе на ресурсе Youtube. В создавшейся эпидемиологической обстановке одним из лучших способов коммуникации врача и пациента с ревматоидным артритом становится образовательная программа, реализуемая в онлайн-формате в форме вебинаров, дающая пациенту целостное представление о его заболевании, целях и тактике лечения, вырабатывающая навыки рационального поведения в непрофессиональной и профессиональной деятельности.

Актуальность. Ревматоидный артрит (РА) – это «иммуновоспалительное ревматическое заболевание, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов» [10. С. 17], встречающееся в общей популяции с частотой от 0,5 до 2%, нередко приводящее к ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов.

Заболеванию подвержены лица всех возрастных групп, но первые признаки РА обычно появляются в трудоспособном возрасте (40–55 лет). Медико-социальная значимость РА не вызывает сомнения, поскольку уже в течение первых 5 лет от дебюта заболевания половина пациентов имеют признаки стойкой утраты трудоспособности, а через 20 лет доля нетрудоспособных лиц увеличивается до 90% [8]. Еще одной особенностью РА, которая диктует раннюю диагностику и незамедлительное начало терапии, является наличие повышенного риска патологии сердечно-сосудистой системы, онкологических

заболеваний, инфекций, осложнений иммуновоспалительного характера. Развитие и прогрессирование вторичного остеоартроза крупных суставов нижних конечностей, асептического остеонекроза головки бедренной кости нередко требуют проведения эндопротезирования коленных или тазобедренных суставов. Сопутствующая патология и осложнения РА значительно снижают качество жизни пациентов, требуют больших финансовых затрат для проведения терапевтического и хирургического (в том числе высокотехнологического) лечения, непрерывного мониторинга за динамикой заболевания и состоянием пациентов.

В настоящее время на международном уровне наиболее правильной признается стратегия лечения РА, целью которой является обеспечение максимально долгого сохранения высокого качества жизни пациента путем достижения стойкой ремиссии заболевания [15]. Данная стратегия получила название «Лечение до достижения цели» («Treat to target» – T2T). Практическая реализация этой стратегии наиболее успешна в случае ранней диагностики РА, определяющей, в свою очередь, возможность начала активной базисной противовоспалительной терапии уже в дебюте заболевания – в так называемом «окне терапевтической возможности» [4]. Раннее назначение базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и в последующем тщательный мониторинг проводимой терапии являются залогом значимого уменьшения активности системного воспаления, снижения темпов прогрессирования эрозивного артрита, что, несомненно, может способствовать повышению качества жизни пациентов с РА.

По мнению Э.Н. Оттевой, для достижения клинической ремиссии необходима интенсификация лечения, включающая не только назначение БПВП в кратчайшие сроки после верификации диагноза РА, но и мониторинг клинических и биохимических показателей активности воспалительного процесса и своевременную оценку безопасности проводимой терапии [9].

При этом немаловажной составляющей успеха диагностического и лечебного процесса становится терапевтическое сотрудничество между врачом и больным. По мнению В.Н. Саперова, залогом успеха в лечении пациентов с хроническими заболеваниями является тесное сотрудничество лечащего врача и пациента, когда пациент владеет всей необходимой информацией о своём заболевании, что увеличивает приверженность к терапии [11]. В период первых контактов с больным РА врач нередко сталкивается с протестом со стороны пациента в отношении применения «химиотерапии» (именно таким образом расценивается им предлагаемая врачом базисная противовоспалительная терапия) [8]. В данной ситуации налаживание терапевтического сотрудничества и обучение пациента будут способствовать повышению комплаентности больного.

Среди нефармакологических методов лечения РА основное место занимают образование (обучение) пациентов и регулярные физические упражнения. При этом обучение больных РА может быть как индивидуальным, так и групповым.

Важной частью комплексного ведения пациентов с РА являются образовательные программы, чаще именуемые как «Школы здоровья». Данные обучающие программы ориентированы в первую очередь на повышение информированности пациентов о своем заболевании, нацелены на выработку практических навыков по рациональной фармакотерапии основного и сопут-

ствующих заболеваний, предотвращение возникновения осложнений, улучшение социальной адаптации и качества жизни в целом. Обучение пациентов, особенно при наличии хронических заболеваний, требующих строгого соблюдения рекомендаций врача для контроля над прогрессированием болезни, повышает приверженность пациентов к лечению.

Е.В. Орловой с соавт. в 2012 г. была разработана и внедрена в клиническую практику Научно-исследовательского института ревматологии стандартизированная модель обучающей программы для больных РА. Данная образовательная программа полностью соответствует всем рекомендациям по ведению пациентов, изложенным в стратегии «Т2Т», и может быть применима как на стационарном, так и на амбулаторном этапе лечения [6, 7].

Проведение «Школ здоровья», как правило, предусматривает серию очных занятий с пациентами в группах по 8-10 человек. Групповое обучение больных РА может быть реализовано как во время нахождения пациента на стационарном лечении, так и в период амбулаторно-поликлинического наблюдения за пациентом. При этом в условиях стационара ввиду ограниченного срока пребывания пациента «Школа здоровья» может состоять из 4-5 тематических занятий и проводиться ежедневно или с интервалом в 1-2 дня, в то время как в амбулаторных условиях более удобным представляется проведение 4-5 занятий с кратностью посещения до 1-2 раз в неделю. Расчетная продолжительность каждой очной встречи, как правило, составляет не менее 90 мин. Структура занятия выглядит достаточно традиционной: теоретическая часть (30% от всего времени), практическая часть (40%), ответы на вопросы в группе (20%), индивидуальное консультирование (10%).

В 2020 г. мир столкнулся с новой угрозой. В связи с пандемией новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в рамках профилактических мер по недопущению ее распространения, сокращения контактов между больными для ограничения воздушно-капельного и контактного механизмов передачи инфекции идеальным способом реализации образовательной программы для пациентов становится дистанционное обучение – проведение серии вебинаров.

Целью настоящего исследования явились разработка и оценка эффективности образовательной программы для пациентов с РА, реализуемой в онлайн-формате в форме вебинаров.

Материалы и методы исследования. В исследование включено 16 больных РА (из них 14 женщин) из числа пациентов ревматологического отделения Республиканской клинической больницы г. Чебоксары. К моменту участия в исследовании все пациенты находились на амбулаторно-поликлиническом лечении. Средний возраст пациентов составил $44,7 \pm 6,8$ года (здесь и далее – $M \pm \delta$).

Диагноз «ревматоидный артрит» был установлен на основании критериев EULAR/ACR (European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology) 2010 года в случае ранней клинической стадии болезни или критериев ACR 1987 года – при поздней диагностике заболевания. Средняя продолжительность ревматоидного артрита составила $13,6 \pm 8,2$ года. Поздняя клиническая стадия заболевания выявлена в 81,3% случаев. Повышение титров ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду обнаружено у 75% пациентов. Активность РА определяли по расчетному индексу DAS28 в соответствии с классификацией Ассоциации ревматологов России (2007 г.) [10]. Высокая степень активности отмечалась у 7 (43,8%) боль-

ных, умеренная – у 9 (56,2%). Рентгенологическую стадию РА выставляли по классификации Штейнброекера на основании анализа рентгенограмм суставов кистей и дистальных отделов стоп в прямой проекции: I рентгенологическая стадия выявлена у 1 (6,5%) пациента, II – у 6 (37,5%), III – у 6 (37,5%), IV – у 2 (12,5%). У большинства больных (87,5%) был II функциональный класс, III функциональный класс отмечался только у 2 пациентов (12,5%).

Все пациенты, без исключения, получали базисные противовоспалительные препараты – метотрексат (в 68,8% случаев) или лефлуномид (в 31,2%). 8 больных принимали глюкокортикоиды в низких дозах, остальные – нестероидные противовоспалительные препараты в среднетерапевтических дозах.

До начала обучения в «Школе здоровья» все пациенты с РА в онлайн-режиме с помощью сервиса «Google Forms» прошли уникальное входное тестирование, вопросы которого были направлены на оценку уровня их осведомленности в отношении данного заболевания. В ходе образовательной программы в онлайн-формате участники прошли одноминутный тест Международного фонда остеопороза (IOF) для определения риска развития остеопороза, скрининговый тест для выявления уровня депрессии при помощи шкалы Цунга, в течение одной недели вели дневник учета индивидуального потребления кальция с продуктами питания. Для оценки эффективности работы «Школы здоровья» и степени усвоения полученной на занятиях информации пациентам по окончании образовательного процесса предлагалось пройти итоговое тестирование в режиме онлайн.

Результаты исследования и их обсуждение. Лекционный материал, предлагаемый пациентам в ходе тематических онлайн-занятий, был подготовлен в соответствии с образовательной программой, разработанной специалистами Научно-исследовательского института ревматологии. Информация, доводимая до пациентов, основывалась на современных клинических рекомендациях [10]. Подготовленная нами образовательная программа для пациентов включала в себя четыре модуля:

- 1) понятие о РА, диагностика и фармакологическая терапия;
- 2) реабилитация при РА: физическая и психологическая; ортезирование;
- 3) диетические рекомендации при РА, частные вопросы;
- 4) физическая активность, лечебная физкультура (ЛФК) при РА.

«Школа здоровья» для пациентов с РА состояла из 5 онлайн-занятий в форме вебинаров на платформе Zoom продолжительностью по 30 мин каждое, проводимых с интервалом в 3-4 дня.

Четыре занятия было отведено для разбора теоретического и практического материала, а пятое, заключительное, занятие было направлено на закрепление знаний, полученных в результате обучения в «Школе здоровья», обсуждение вопросов входного тестирования и результатов опросников, а также ответы на вопросы пациентов в чате.

Как уже было отмечено ранее, за основу образовательной программы была взята программа занятий в «Школе здоровья “Ревматоидный артрит”», разработанная сотрудниками Научно-исследовательского института ревматологии. Проводимая ими «Школа здоровья» состояла из четырех ежедневных групповых занятий продолжительностью 90 мин каждое [5]. Занятия проводились в очной форме при непосредственном контакте врача и пациентов в период нахождения больных на стационарном лечении.

Большинство пациентов, участвовавших в нашем исследовании, впервые имели опыт подключения к обучающим вебинарам. В связи с этим возникли опасения, что онлайн-занятия продолжительностью 90 мин окажутся тяжелыми для восприятия пациентами, так как отсутствовал очный контакт пациента с врачом. Для повышения эффективности обучения в онлайн-режиме было решено сократить продолжительность занятий до 30 мин вместо предполагаемых 2 академических часов.

Тематический план программы занятий в «Школе здоровья» для пациентов с РА в онлайн-формате представлен в таблице. В конце каждого вебинара несколько минут выделялось для ответов на вопросы из чата.

Тематический план образовательной программы для пациентов с РА в онлайн-формате в форме вебинаров

Вебинар	Модуль, его название	Круг рассматриваемых вопросов	Длительность, мин
1-й	Модуль 1. Понятие о РА, диагностика и фармакологическая терапия	Определение РА. Факторы риска развития и прогрессирования заболевания. Суставные и внесуставные (системные) проявления РА. Принципы диагностики заболевания. Прогноз при РА. Цели терапии. Понятие о стратегии «Т2Т». Патогенетические и симптоматические препараты в лечении РА. Эффективность терапии. Профилактика возможных нежелательных реакций в процессе лечения. Понятие о ремиссии РА, в том числе безлекарственной	30
2-й	Модуль 2. Реабилитация при РА: физическая и психологическая. Ортезирование	Медицинская реабилитация пациентов с РА. Методы физио- и бальнеотерапии, используемые в лечении РА. Эрготерапия. Формирование правильного двигательного и функционального стереотипа. Методы защиты суставов. Возможности ортезирования при РА. Методики управления стрессом	30
3-й	Модуль 3. Диетические рекомендации при РА. Частные вопросы	Диетическая терапия и лечебное питание при РА. Кофеин-, алкогольсодержащие напитки при лечении РА. Понятие об избыточной массе тела и ожирении. Вредные привычки. РА и сердечнососудистая патология. РА, остеопороз и витамин D. Беременность и планирование семьи при РА	30
4-й	Модуль 4. Физическая активность, ЛФК при РА	Физическая активность при РА. Аэробные тренировки. Основные принципы ЛФК. Тренировка мышечной силы и баланса. Упражнения для крупных суставов. Упражнения для кистей и стоп.	30
5-й		Развенчивание «мифов» о РА. Обсуждение вопросов входного тестирования и результатов опросников. Практические рекомендации. Повторение комплекса упражнений для кистей	30

До начала обучения в «Школе здоровья» все участники в онлайн-режиме прошли входное тестирование, вопросы которого были направлены на оценку уровня их осведомленности в отношении данного заболевания. Средний процент правильных ответов в общей сложности составил 81,3±12,3%, при этом наибольшие затруднения у пациентов с РА вызвали вопросы в отношении понимания сути болезни, механизмов поражения суставов, системных проявлений и осложнений данного заболевания. У некоторых респондентов опре-

деленные сложности возникли с ответами касательно терапии РА, правильного функционального и двигательного стереотипов.

Тематический план онлайн-занятий (табл.) охватывает все вопросы, которые следует знать пациентам для целостного представления о своём заболевании и успешного терапевтического сотрудничества с лечащим врачом: суть болезни, факторы риска её развития и прогрессирования, изменения в опорно-двигательном аппарате и системные проявления заболевания. Были освещены вопросы диагностики, фармакологических и нефармакологических методов терапии (в том числе диетическая терапия и ЛФК), группы препаратов и способы уменьшения выраженности побочных эффектов при их приёме, методы защиты суставов, возможности ортезирования и медицинской реабилитации при РА. Кроме того, разбирались вопросы планирования семьи, терапии во время беременности, методы управления стрессом, прогноз при данном заболевании. Подробно рассмотрена проблема кардиоваскулярных заболеваний, которые являются частой сопутствующей патологией при РА.

Как известно, РА – хроническое заболевание, требующее длительного лечения. Выраженный болевой синдром, ограничения как в профессиональной, так и в непрофессиональной деятельности, изменение привычного образа жизни часто становятся причиной пограничных психических расстройств пациентов с РА. Отношение к хроническому заболеванию, которое требует пожизненного лечения, у пациентов различно: одни быстро адаптируются к нововведениям в своей жизни, у других пациентов это может вызвать тревожные расстройства, стресс или отчаяние. Такие психические пограничные расстройства требуют ранней диагностики и коррекции в обязательном порядке, что реализуется через сотрудничество с клиническим психологом. По разным данным, частота встречаемости расстройств тревожно-депрессивного спектра при РА колеблется от 30 до 89% [3]. В нашем более раннем исследовании было показано, что клинические и субклинические проявления тревоги и депрессии выявляются у каждого второго (51%) пациента с РА [1].

У 25% участников «Школы здоровья» по результатам шкалы Цунга имелось легкое проявление депрессии. В этой связи нам представлялось актуальным включение в образовательную программу для пациентов методик управления стрессом.

Остеопороз считается одним из наиболее тяжелых и часто встречающихся осложнений течения многих иммуновоспалительных ревматических заболеваний, а также терапии противоревматическими препаратами (в первую очередь глюкокортикоидами). Среди болезней, увеличивающих риск развития остеопороза и ассоциированных с ним остеопоротических переломов, ведущее место занимает РА [2].

Практически у каждого третьего (31,3%) пациента с РА, участника «Школы здоровья», выявлены факторы риска развития ОП, при этом трое больных (18,8%) при прохождении минутного теста IOF отметили, что ранее у них уже были низкоэнергетические переломы костей.

При анализе суточного потребления кальция с пищей на основании учета индивидуальных дневников оказалось, что большинство пациентов употребляют недостаточное количество продуктов питания с оптимальным содержанием кальция. Так, среднее содержание элементарного кальция в рационе питания составило $915,5 \pm 247,7$ мг/сут., в то время как с учетом возраста наших пациентов рекомендуемая суточная норма должна составлять не менее 1000 мг.

Результаты всех проводимых онлайн-опросов обсуждались нами на последнем занятии курса, пациенты получили соответствующие рекомендации по коррекции выявленных отклонений.

Лечебная физкультура полезна больным РА на всех стадиях болезни и может применяться как при обострении, так и при ремиссии заболевания. Для получения максимального эффекта желательно первые сеансы лечебной физкультуры начинать под руководством врача (или инструктора лечебной физкультуры), а затем продолжать выполнять упражнения самостоятельно. Участникам «Школы здоровья» был предложен комплекс упражнений для крупных суставов и суставов кистей, который повторялся в течение двух последних занятий обучающей программы.

В исследовании М. Kaariainen и соавт. было убедительно продемонстрировано, что качество освоения пациентами с РА образовательной программы становится выше, если ее реализация сопровождается использованием печатных материалов [14].

Созданное нами на этапе реализации образовательной программы для пациентов методическое пособие с комплексом упражнений было представлено в pdf-формате и находилось в открытом доступе для всех участников «Школы здоровья».

Таким образом, в ходе проведения «Школы здоровья» у пациентов вырабатывались практические навыки: правильного поведения в быту и профессиональной деятельности, использования средств защиты суставов, ортопедических изделий, вспомогательных приспособлений в повседневной жизни, составления оптимального рациона питания, расчета индивидуально допустимой частоты сердечных сокращений при выполнении физических упражнений, идеальной массы тела.

Одной из положительных сторон дистанционного обучения является возможность неоднократного просмотра обучающего материала и его повторного освоения, поскольку все видеозаписи онлайн-занятий находятся в открытом доступе на ресурсе Youtube.

Для оценки эффективности работы «Школы здоровья» и степени усвоения полученной на занятиях информации пациентам в конце обучения предлагалось пройти итоговое онлайн-тестирование. Как показали результаты данного тестирования, уровень осведомленности пациентов о своем заболевании повысился на 16,3% ($p < 0,05$). По нашему мнению, потребность в проведении «Школ здоровья» существует как среди пациентов с ранней клинической стадией РА, так и с длительным анамнезом заболевания.

Эффективность обучения пациентов в «Школах здоровья» и, как следствие, снижение выраженности болевого синдрома и активности заболевания, уменьшение тревожности, повышение социальной адаптации пациентов, более высокая приверженность к фармакологическим и немедикаментозным методам терапии были продемонстрированы во многих исследованиях [5, 12, 13].

В исследовании Е.В. Орловой и соавт. было показано, что максимальный позитивный результат образовательной программы для пациентов с РА в отношении четкого выполнения врачебных рекомендаций наблюдался спустя 3 месяца после проведения «Школы здоровья» и уменьшался к 6-му месяцу, что, по мнению авторов, диктует необходимость повторного обучения пациентов в последующие полгода [6].

Грамотно выстроенная образовательная программа, которая затрагивает все аспекты заболевания и преподносит соответствующую научно-медицин-

скую информацию на доступном для понимания пациентом языке, приводит к изменению образа жизни и более внимательному отношению пациента к своему состоянию.

Высокая приверженность к медикаментозной терапии, соблюдение правильного двигательного стереотипа, поведения в быту, регулярное выполнение физических упражнений – всё это в совокупности является залогом успеха в снижении темпа прогрессирования заболевания, достижении стойкой (порой безлекарственной) ремиссии, повышении качества жизни пациентов и снижении риска инвалидизации.

Бесспорно, очное обучение пациентов при непосредственном контакте с врачом представляется более эффективным. Однако в создавшихся эпидемиологических условиях для безопасного общения в целях недопущения распространения новой коронавирусной инфекции следует максимально широко использовать виртуальные методы коммуникации с пациентами. Еще одним достоинством дистанционного обучения может являться возможность включения в виртуальный круг общения большего количества пациентов, чем при проведении групповых очных «Школ здоровья» (16–20 пациентов против 8–10, соответственно).

Выводы. Очное обучение пациентов при непосредственном контакте с врачом, является более эффективным. Однако в создавшихся эпидемиологических условиях в целях ограничения распространения новой коронавирусной инфекции следует широко использовать виртуальные методы взаимодействия врача с пациентами. Образовательная программа, реализуемая в форме вебинаров, учитывающая индивидуальные потребности каждого больного, освещающая вопросы факторов прогрессирования и развития осложнений РА, рационального поведения в непрофессиональной и профессиональной деятельности, медицинской реабилитации, цели и задачи фармакологической и немедикаментозной терапии, является достойной альтернативой очным групповым занятиям «Школ здоровья».

Литература

1. Башкова И.Б., Цыганова Ю.В., Воробьева Т.И. Распространенность расстройств тревожно-депрессивного спектра при ревматоидном артрите в Чувашской Республике: особенности клиники и фармакотерапии [Электронный ресурс] // Acta Medica Eurasica. 2018. № 3. С. 1–8. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2018/3/1>.

2. Дыдыкина И.С., Алексеева Л.И. Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение // Научно-практическая ревматология. 2011. № 5(49). С. 13–17. doi.org/10.14412/1995-4484-2011-1454.

3. Лисицына Т.А., Вельтищев Д.Ю. Психические расстройства у больных ревматическими заболеваниями: диагностика и лечение // Научно-практическая ревматология. 2015. № 5(53). С. 512–521.

4. Насонов Е.Л. Прогресс ревматологии в начале XXI века // Современная ревматология. 2014. № 3. С. 4–8.

5. Орлова Е.В., Каратеев Д.Е. Эффективность обучения больных ревматоидным артритом на ранней стадии заболевания // Современная ревматология. 2014. № 4. С. 25–32.

6. Орлова Е.В., Денисов Л.Н., Арсентьев А.О., Каратеев Д.Е. Оценка приверженности больных ревматоидным артритом фармакологическим и немедикаментозным методам лечения и ее динамика под влиянием образовательной программы // Научно-практическая ревматология. 2012. № 3(52). С. 68–74.

7. Орлова Е.В., Каратеев Д.Е., Булгакова Н.А. Лечение ревматоидного артрита до достижения цели (Treat to Target): российская версия международных рекомендаций для пациентов // Научно-практическая ревматология. 2013. № 3(51). С. 246–254.

8. Оттева Э.Н. Структурированная обучающая программа для пациентов с ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. 2009. № 4. С. 101–104.

9. *Оттева Э.Н.* Тщательный контроль – путь к оптимизации лечения больных ревматоидным артритом // Современная ревматология. 2010. № 2. С. 58–65.

10. Ревматоидный артрит / ред. *Е.Л. Насонов* // Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. С. 17–57.

11. *Салеров В.Н.* Медицинская этика. М.: БИНОМ, 2014. 232 с.

12. *Brodin N., Eurenus E., Jensen I. et al.* Coaching patients with early rheumatoid arthritis to healthy physical activity: a multicenter, randomized, controlled study. *Arthritis Rheum*, 2008, vol. 59(3), pp. 325–331. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.23327k>.

13. *Ellard D.R., Barlow J.H., Paskins Z. et al.* Piloting education days for patients with early rheumatoid arthritis and their partners: a multidisciplinary approach. *Musculoskeletal Care*, 2009, vol. 7(1), pp. 17–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/msc.137>.

14. *Kaariainen M., Kukkurainen M.L., Kyngas H. et al.* Improving the quality of rheumatoid arthritis patients' education using written information. *Musculoskeletal Care*, 2011, vol. 9(1), pp. 19–24.

15. *Smolen J.S., Landewe R., Breedveld F.C. et al.* Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.*, 2010, vol. 69(4), pp. 631–637. DOI: <http://10.1136/ard.2009.123919>.

БАШКОВА ИННА БОРИСОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской и госпитальной терапии, Чувашский государственный университет; врач-ревматолог, Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования, Россия, Чебоксары (innabashkova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3509-1072>).

АНИСИМОВА МАРИЯ ЮРЬЕВНА – ординатор кафедры факультетской и госпитальной терапии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (mari_ershova_2013@mail.ru).

Inna B. Bashkova, Mariya Yu. Anisimova

THE EXPERIENCE IN CONDUCTING THE EDUCATIONAL PROGRAM FOR RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS IN AN ONLINE MODE (IN THE FORM OF A WEBINAR)

Keywords: *rheumatoid arthritis, patients' training, educational program, school of health, online training, webinar.*

The educational program ("School of Health") is an integral part of comprehensive management of rheumatoid arthritis patients. In connection with the pandemic of the new coronavirus infection (COVID-19), as part of prophylactic measures to prevent its spread, to reduce contacts between patients, distance learning becomes an ideal way to conduct an educational program. The aim of this work was to develop and evaluate the effectiveness of the educational program for rheumatoid arthritis patients, implemented in an online mode in the form of webinars. The study involved 16 rheumatoid arthritis patients (14 of them were women) aged 24 to 53 years with average disease duration of 13.6±8.2 years. The "School of Health" consisted of 5 online classes in the form of webinars on Zoom platform lasting 30 minutes each, held at intervals of 3-4 days. The educational program included 4 modules (4 classes): 1) the concept of rheumatoid arthritis, diagnosis and pharmacological therapy; 2) rehabilitation: physical and psychological; orthotics; 3) dietary recommendations, private questions; 4) physical activity, physical therapy. The fifth lesson was aimed at consolidating the knowledge, discussing the issues of entrance testing and the results of questionnaires filled out by patients during the educational process using the Google Forms service. At the end of the training, the level of patients' awareness about their disease increased by 16.3%. One of the positive aspects of distance learning is the opportunity to repeatedly view the training material – all videos of online classes have open access on Youtube resource. In current epidemiological situation, one of the best ways of communication between a doctor and a rheumatoid arthritis patient is an educational program conducted in an online mode in the form of webinars, giving the patient a holistic view of his disease, the goals and tactics of treatment, developing skills of rational behavior in non-professional and professional activities.

References

1. *Bashkova I.B., Tsyganova Yu.V., Vorob'eva T.I.* *Rasprostranennost' rasstroystv trevozhno-depressivnogo spektra pri revmatoidnom artrite v Chuvashskoi Respublike: osobennosti kliniki i farmakoterapii* [Prevalence of anxiodepressive disorders in rheumatoid arthritis on the Chuvash Republic:

specifics of clinical picture and pharmacotherapy]. *Acta Medica Eurasica*, 2018, no.3, pp. 1–8. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2018/3/1/>.

2. Dydykina I.S., Alekseeva L.I. *Osteoporoz pri revmatoidnom artrite: diagnostika, faktory riska, perelomy, lechenie* [Osteoporosis in rheumatoid arthritis: diagnostics, risk factors, fractures, treatment]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*, 2011, no. 5(49), pp. 13–17. doi.org/10.14412/1995-4484-2011-1454.

3. Lisitsyna T.A., Vel'tishchev D.Yu. *Psikhicheskie rasstroistva u bol'nykh revmaticheskimi zabol'vaniyami: diagnostika i lechenie* [Mental disorders in patients with rheumatic diseases: diagnosis and treatment]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya [Rheumatology Science and Practice]*, 2015, no. 5(53), pp. 512–521.

4. Nasonov E.L. *Progress revmatologii v nachale XXI veka* [Progress in rheumatology in the early 21st century]. *Sovremennaya revmatologiya*, 2014, no. 3, pp. 4–8.

5. Orlova E.V., Karateev D.E. *Effektivnost' obucheniya bol'nykh revmatoidnym artritom na rannei stadii zabol'vaniya* [Efficiency of teaching patients with early-stage rheumatoid arthritis]. *Sovremennaya revmatologiya*, 2014, no. 4, pp. 25–32.

6. Orlova E.V., Denisov L.N., Arsent'ev A.O., Karateev D.E. *Otsenka priverzhennosti bol'nykh revmatoidnym artritom farmakologicheskim i nemedikamentoznym metodam lecheniya i ee dinamika pod vliyaniem obrazovatel'noi programmy* [Assessment of adherence to drug and non-drug treatments and its changes under the influence of an education program in patients with rheumatoid arthritis]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*, 2012, no. 3(52), pp. 68–74.

7. Orlova E.V., Karateev D.E., Bulgakova N.A. *Lechenie revmatoidnogo artrita do dostizheniya tseli (Treat to Target): rossiiskaya versiya mezhdunarodnykh rekomendatsii dlya patsientov*. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* [Treating rheumatoid arthritis to target: Russian version of international guidelines for patients]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*, 2013, no. 3(51), pp. 246–254.

8. Otteva E.N. *Strukturirovannaya obuchayushchaya programma dlya patsientov s revmatoidnym artritom* [The advanced learning program for patients with rheumatoid arthritis]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*, 2009, no. 4, pp. 101–104.

9. Otteva E.N. *Tshchate'nyi kontrol' – put' k optimizatsii lecheniya bol'nykh revmatoidnym artritom* [Tight control is a way of optimizing the treatment of patients with rheumatoid arthritis]. *Sovremennaya revmatologiya*, 2010, no. 2, pp. 58–65.

10. Nasonov E.L., ed. *Revmatoidnyi artrit* [Rheumatoid arthritis]. In: *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Rheumatology* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2017, pp. 17–57.

11. Saperov V.N. *Meditsinskaya etika* [Medical ethics]. Moscow, BINOM Publ., 2014, 232 p.

12. Brodin N., Eurenus E., Jensen I. et al. Coaching patients with early rheumatoid arthritis to healthy physical activity: a multicenter, randomized, controlled study. *Arthritis Rheum.*, 2008, vol. 59(3), pp. 325–331. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.23327>.

13. Ellard D.R., Barlow J.H., Paskins Z. et al. Piloting education days for patients with early rheumatoid arthritis and their partners: a multidisciplinary approach. *Musculoskeletal Care*, 2009, vol. 7(1), pp. 17–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/msc.137>.

14. Kaariainen M., Kukkurainen M.L., Kyngas H. et al. Improving the quality of rheumatoid arthritis patients' education using written information. *Musculoskeletal Care*, 2011, vol. 9(1), pp. 19–24.

15. Smolen J.S., Landewe R., Breedveld F.C. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.*, 2010, vol. 69(4), pp. 631–637. DOI: <http://10.1136/ard.2009.123919>.

INNA B. BASHKOVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Faculty and Hospital Therapy, Chuvash State University; Rheumatologist, Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Endoprosthetics, Russia, Cheboksary (innabashkova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3509-1072>).

MARIYA Yu. ANISIMOVA – Resident Physician, Department of Faculty and Hospital Therapy, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (mari_ershova_2013@mail.ru).

Формат цитирования: Башкова И.Б., Анисимова М.Ю. Опыт проведения образовательной программы для пациентов с ревматоидным артритом в онлайн-формате (в форме вебинара) [Электронный ресурс] // *Acta medica Eurasica*. – 2021. – № 1. – С. 1–10. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2021/1/1/>. DOI: 10.47026/2413-4864-2021-1-1-10.

УДК 618.177-07
ББК 57.162.121.2

Т.Г. ДЕНИСОВА, Е.Н. ГРУЗИНОВА, Э.Н. ВАСИЛЬЕВА,
А.Е. СИДОРОВ, Е.А. ДЕНИСОВА

ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D ПАЦИЕНТОК С НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТЬЮ

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность, акушерско-гинекологический анамнез, обеспеченность витамином D, профилактика.

Цель исследования – изучить обеспеченность витамином D у пациенток с неразвивающейся беременностью. В исследование вошли 32 женщины с диагнозом «Неразвивающаяся беременность» и 30 пациенток на сроке беременности 7–10 недель. У женщин обеих групп был определен уровень витамина D по содержанию 25(OH)D в сыворотке крови (выполнен иммуноферментный анализ набором фирмы BIOMEDICAGRUPPE (Германия)). Уровень витамина 25(OH)D был оценен соответственно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов (2015 г.): физиологический уровень – 30–35 нг/мл и выше, недостаточное обеспечение – 10–20 нг/мл, дефицитное состояние – 10 нг/мл и ниже. Было выявлено, что экстрагенитальных заболеваний у женщин с неразвивающейся беременностью больше, чем у пациенток контрольной группы, и акушерско-гинекологический анамнез более отягощен у женщин с неразвивающейся беременностью. Высокая соматическая заболеваемость, гинекологические заболевания и выскабливания стенок полости матки в анамнезе негативно влияют на развитие эмбриона и плода. При этом необходимо отметить, что у женщин с неразвивающейся беременностью обнаружена недостаточность 25(OH)D, тогда как у беременных содержание витамина D соответствует физиологическим значениям. В связи с этим прием препаратов витамина D может быть рекомендован женщинам при планировании беременности и в течение беременности, особенно на ранних сроках.

Невынашивание беременности в настоящее время является важнейшей проблемой практического акушерства и гинекологии. На потери беременности до 12 недель гестации (неразвивающаяся беременность, самопроизвольный аборт) приходится 80% всех ранних репродуктивных потерь [1, 3].

Крупнейшая международная ассоциация акушеров-гинекологов FIGO во время работы конгрессов формирует общемировые установки по репродуктивной медицине. В 2006 г. на конгрессе в Куала-Лумпуре проблема неразвивающейся беременности была определена как мировая эпидемия, и с того времени ситуация не изменилась. Доля неразвивающихся беременностей во всем мире существенно возросла с 20 до 46% от общего количества беременностей [12].

Дефицит витаминов, микроэлементов и нутриентов в современном мире является проблемой, которая признана пандемией XXI в., несмотря на развитие медицинских знаний и доступность информации. В последнее время активно изучается роль витамина D в репродуктологии, акушерстве и гинекологии [15].

Витаминдефицитные состояния среди беременных в мире достигают 50–80%, что создает неблагоприятные условия для процесса имплантации, развития эмбриона и плода [6, 9].

На современном этапе метаболизму витамина D во время беременности уделяется особое внимание, так как отмечено физиологическое увеличение активной формы витамина и кальцидиола, 25(OH)D в организме матери для оптимального содержания у плода [5, 16]. Рецепторы к витамину D (VDR) об-

наружены практически во всех органах репродуктивной системы женщины (молочные железы, яичники, эндометрии, маточные трубы, децидуальная ткань, плацента, оболочка яйцеклетки) [2].

Значимость витамина D при беременности возрастает в разы, он обеспечивает оплодотворение и прикрепление к внутренней поверхности матки яйцеклетки. При дефиците вещества оплодотворение и, соответственно, беременность затруднены или даже могут быть невозможны из-за незрелости внутреннего слоя тканей матки. Если же это наступило, существует высокий риск осложненного течения беременности, гибели эмбриона и преждевременного ее прерывания. Не менее важную роль играет витамин D для организма плода, особенно в первые дни его развития [8, 14].

Согласно результатам недавних исследований было отмечено влияние кальциферолов на генетический аппарат эмбриона. При недостатке веществ в организме увеличивается риск сбоя в процессе считывания информации, заложеной в ДНК, и формирования новых клеток [13, 17].

Экспертами ВОЗ дефицит и низкая обеспеченность витамина D оцениваются как новая пандемия XXI в. Для выявления механизма влияния низкой обеспеченности витамином D на развитие осложнений течения беременности необходимы дальнейшие исследования. В связи с увеличением доли неразвивающейся беременности в структуре ранних репродуктивных потерь и последующими неблагоприятными последствиями выявление факторов риска является актуальной проблемой практического здравоохранения.

Целью исследования явилось изучение уровня витамина D у пациенток с неразвивающейся беременностью.

Материалы и методы. Были обследованы 32 женщины, обратившиеся в гинекологическое отделение № 2 БУ «Больница скорой медицинской помощи» Минздрава Чувашии с жалобами на кровянистые выделения. Их возраст от 23 до 37 лет на сроке гестации 7–12 недель. Пациенткам при поступлении проведено ультразвуковое исследование и диагностирована неразвивающаяся беременность, оказана неотложная медицинская помощь. Диагноз выставлялся в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра (МКБ-10). Контрольную группу составили 30 пациенток на сроке беременности 7–10 недель в возрасте от 27 до 38 лет. У пациенток исследуемых групп был изучен анамнез соматических и гинекологических заболеваний, а также уровень витамина D.

У женщины обеих групп был определен уровень витамина D по содержанию 25(OH)D в сыворотке крови (выполнен иммуноферментный анализ набором фирмы BIOMEDICAGRUPPE (Германия)). Уровень витамина 25(OH)D был оценен соответственно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов (2015 г.): физиологический уровень – 30–35 нг/мл и выше, недостаточное обеспечение – 10–20 нг/мл, дефицитное состояние – 10 нг/мл и ниже [11].

Статистическая обработка полученных результатов была проведена при помощи пакета в программ Statistica for Windows (версия 6.1). Рассчитывались средняя арифметическая и стандартная ошибка ($M \pm m$). При изучении различий между группами количественные параметры оценивали по критерию Стьюдента (p) и Манна – Уитни (p_{m-u}), относительные величины – по критерию χ^2 (p_{χ^2}) и в случае малых значений был использован точный метод Фи-

шера (p_F). Результаты оценивали как статистически достоверные при вероятности ошибки ($p < 0,05$) [4, 7, 10].

Результаты исследования и их обсуждение. По результатам проведенного исследования было обнаружено, что неразвивающаяся беременность чаще наблюдалась на сроках гестации 7-8 недель у 23 женщин (71,8%), и у 28,2% до 12 недель. Неразвивающаяся беременность чаще отмечена у женщин после 30 лет. Большая часть пациенток были повторнобеременной – 18 женщин (56,25%), у 14 женщин (43,7%) беременность была первой. В 15,6% случаев была выявлена замершая беременность повторно (самопроизвольные выкидыши включительно).

При изучении соматической заболеваемости у пациенток с неразвивающейся беременностью были выявлены хронические заболевания ЛОР органов, сердечно-сосудистая патология (железодефицитная анемия и артериальная гипертензия), заболевания почек, герпес и ОРВИ на ранних сроках беременности. В ряде случаев наблюдалось сочетание нескольких экстрагенитальных заболеваний.

В акушерско-гинекологическом анамнезе у 18 женщин (56,25%) обнаружены хронические воспалительные заболевания органов женской половой сферы, у 2 (6,25%) – миома матки, у 7 (21,9%) – эндометриоз, у 5 (15,6%) – нарушения менструальной функции. Необходимо отметить также в анамнезе у женщин с неразвивающейся беременностью хирургический кюретаж по поводу полипозных разрастаний и гиперпластических процессов эндометрия, самопроизвольных выкидышей и искусственных аборт – у 12 (37,5%), послеоперационные рубцы на матке вследствие операций кесарева сечения – у 6 женщин (18,2%).

У женщин контрольной группы также наблюдалась экстрагенитальная патология (хронический пиелонефрит, железодефицитная анемия, заболевания органов носоглотки, органов дыхательной и пищеварительно систем) у 36,6% пациенток. Патологические отклонения в функционировании щитовидной железы обнаружены у 14 беременных (46,6%).

Анализ акушерско-гинекологического анамнеза у беременных женщин контрольной группы обнаружил невысокий уровень гинекологической патологии: хронические воспалительные заболевания органов малого таза у 8 (26,7%), миому матки у 4 (13,3%), эндометриоз у 3 (9,9%), неразвивающуюся беременность у 2 (6,6%), самопроизвольный аборт у 2 (6,6%), хирургический аборт у 3 (9,9%), невынашивание беременности у 2 (6,6%).

Роль патологических процессов эндометрия в патогенезе неразвивающейся беременности несомненна, эндометриоз, миома матки, дегенеративно-дистрофические изменения вследствие выскабливаний стенок полости матки и хронический воспалительный процесс в эндометрии обуславливают морфофункциональные нарушения ткани эндометрия, которые могут привести к потере беременности. Физиологическое состояние эндометрия основной фактор, обеспечивающий успешный процесс имплантации и дальнейшее благополучное развитие оплодотворенной яйцеклетки и эмбриона. Нарушения менструальной функции, гиперплазия эндометрия у пациенток указывают на наличие эндокринного фактора риска неразвивающейся беременности.

Женщинам исследуемой и контрольной групп была определена обеспеченность 25(OH)D в сыворотке крови. У женщин с неразвивающейся бере-

менностью была обнаружена низкая обеспеченность витамином D ($13,8 \pm 1,2$ нг/мл), а у беременных контрольной группы содержание витамина D составило $31,4 \pm 1,6$ нг/мл, что в соответствии с клиническими рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов (2015 г.) расценивается как физиологическая норма витамина D (таблица).

Обеспеченность витамином D у пациенток исследуемых групп, нг/мл

Пациентки с неразвивающейся беременностью, <i>n</i> = 32	Беременные женщины, <i>n</i> = 30	<i>p</i>
$13,8 \pm 1,2$	$31,4 \pm 1,6$	$p_{12} < 0,001$

Дефицит и недостаточность витамина D могут привести к значительным расстройствам процессов обмена веществ в организме будущей матери, развитию тяжелых патологических изменений, приводящих к прерыванию беременности.

По результатам исследования было выявлено, что соматическая заболеваемость у пациенток с неразвивающейся беременностью повышена по сравнению с таковой у пациенток контрольной группы и акушерско-гинекологический анамнез более отягощен у женщин с неразвивающейся беременностью, что подчеркивает негативное воздействие соматической заболеваемости, гинекологической патологии и выскабливаний стенок полости матки на развитие эмбриона и плода.

При этом необходимо отметить, что у пациенток с неразвивающейся беременностью обнаружена недостаточность витамина D, тогда как у женщин контрольной группы уровень витамина D соответствует физиологическому (Рекомендации эндокринологов 2015 года). Вероятно, достаточное содержание витамина D оказывает благотворное влияние на процессы оплодотворения, имплантации, развития и роста эмбриона и плода и может снизить уровень репродуктивных потерь. В связи с этим прием препаратов витамина D может быть рекомендован женщинам при планировании беременности и в течение беременности особенно на ранних сроках.

Кроме того, по статистическим данным, если у женщины была неразвивающаяся беременность, она может в дальнейшем после реабилитационных мероприятий и адекватной прегравидарной подготовки выносить и родить здорового ребенка в 80–90% случаев.

Литература

1. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 1040 с.
2. Беспалова О.Н., Баклейчева М.О., Ковалева И.В. и др. Экспрессия витамина D и его рецепторов в ворсинчатом хорионе при неразвивающейся беременности // Акушерство и гинекология. 2019. № 11. С. 89–96.
3. Гинекология: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, И.Б. Манухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 704 с.
4. Гублер Е.В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии. Л.: Медицина, 1990. 176 с.
5. Денисова Т.Г., Васильева Э.Н., Грузинова Е.Н., Денисова Е.А., Романова Л.П. Особенности гинекологического анамнеза и обеспеченность витамином D женщин с бесплодием [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. 2020. № 2. С. 1–7. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2020/2/1>.
6. Денисова Т.Г., Денисов М.С., Герасимова Л.И., Левицкая Л.М. Медико-биологические факторы риска нарушений менструальной функции у девушек-студенток // Таврический медико-биологический вестник. 2018. Т. 21, № 2-2. С. 20–25.

7. Каминский Л.С. Статистическая обработка лабораторных и клинических данных. Л.: Медицина, 1964. 251 с.
8. Мальцева Л.И., Васильева Э.Н., Денисова Т.Г., Герасимова Л.И. Обеспеченность витамином D и коррекция его дефицита при беременности, перинатальные исходы // Практическая медицина. 2017. № 5(106). С. 18–22.
9. Мальцева Л.И., Васильева Э.Н., Денисова Т.Г., Гарифуллова Ю.В. Влияние витамина D на течение и исходы беременности у женщин // Практическая медицина. 2020. № 2. С. 12–20.
10. Медик В.А., Токмачев М.С., Фишман Б.Б. Статистика в медицине и биологии: руководство: в 2 т. / под ред. Ю.М. Комарова. Т. 1. Теоретическая статистика. М.: Медицина, 2000. 412 с.
11. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // Проблемы эндокринологии. 2016. Т. 62(4). С. 60–84. <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>.
12. Радзинский В.Е. Незривающаяся беременность / под ред. В.Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 176 с.
13. Autier P., Boniol M., Pizot C., Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2014, vol. 2(1), pp. 76–89. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70165-7.
14. Bodnar L.M., Platt R.W., Simhan H.N. Early-pregnancy vitamin D deficiency and risk of preterm birth subtypes. *Obstet Gynecol.*, 2015, vol. 125(2), pp. 439–447.
15. Evans K.N., Bulmer J.N., Kilby M.D., Hewison M. Vitamin D and placental-decidual function. *J Soc Gynecol Invest.*, 2004, vol. 11(5), pp. 263–271. DOI: 10.1016/j.jsjg.2004.02.002.
16. Li N., Wu H.M., Hang F., Zhang Y.S., Li M.J. Women with recurrent spontaneous abortion have decreased 25(OH) vitamin D and VDR at the fetal-maternal interface. *Braz J Med Biol Res.*, 2017, vol. 50(11), e6527. DOI: 10.1590/1414-431X20176527.
17. Liu N.Q., Kaplan A.T., Lagishetty V., Ouyang Y.B., Yi Ouyang, Simmons Ch.F., Equils O., Hewison M. Vitamin D and the Regulation of Placental Inflammation. *J. Immunol.*, 2011, vol. 186(10), pp. 5968–5974. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1003332>.

ДЕНИСОВА ТАМАРА ГЕННАДЬЕВНА – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (tomadenisova@rambler.ru).

ГРУЗИНОВА ЕЛЕНА НИКОЛАЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (elena-gruzinova00@rambler.ru).

ВАСИЛЬЕВА ЭЛЬВИРА НИКОЛАЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (elnikvas@mail.ru).

СИДОРОВ АНАТОЛИЙ ЕВГЕНЬЕВИЧ – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары. (chebbox@gmail.com).

ДЕНИСОВА ЕЛЕНА АЛЕКСЕЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары. (gubanova.elena@gmail.com).

Tamara G. Denisova, Elena N. Gruzinova, Elvira N. Vasilieva,
Anatoliy E. Sidorov, Elena A. Denisova

VITAMIN D SUFFICIENCY IN PATIENTS WITH NON-DEVELOPING PREGNANCIES

Key words: non-developing pregnancy, obstetric and gynecological history, vitamin D sufficiency, prevention.

The aim of the study was to study vitamin D sufficiency in patients with non-developing pregnancies. The study included 32 women with the diagnosis "non-developing pregnancy" and 30 patients with a gestation period of 7–10 weeks. The women of both groups had the level of vitamin D determined by the content of 25 (OH)D in blood serum (an enzyme immunoassay was performed with a kit manufactured by BIOMEDICAGRUPPE (Germany)). Vitamin 25 (OH)D level was evaluated according to the clinical recommendations of the Russian Association of Endocrinologists (2015): physiological level–30–35 ng / ml and more, insufficient provision –10–20 ng/ml, deficient state – 10 ng/ml and less. It was found that there

were more extragenital diseases in women with non-developing pregnancy than in patients of the control group, and the obstetric and gynecological history was more burdened in women with non-developing pregnancies. A high somatic morbidity, gynecological diseases and curettage of uterine cavity in the anamnesis negatively affect the development of the embryo and fetus. At this, it should be noted that women with non-developing pregnancies were found to be deficient in 25(OH)D, whereas in pregnant women the vitamin D content corresponds to the physiological values. In this regard, taking vitamin D supplements may be recommended for women when planning pregnancy and during pregnancy, especially in its early stages.

Referenses

1. Savel'eva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N., Radzinskii V.E. *Akusherstvo: natsional'noe rukovodstvo. 2-e izd., pererab. i dop.* [Obstetrics: a national guide. 2nd ed.]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2018, 1040 p.
2. Bespalova O.N., Bakleicheva M.O., Kovaleva I.V. et al. *Ekspressiya vitamina D i ego retseptorov v vorsinchatom khorione pri nerazvivayushcheisya beremennosti* [Expression of vitamin D and its receptors in the chorionic villus during non-developing pregnancy]. *Akusherstvo i ginekologiya*, 2019, no. 11, pp. 89–96.
3. Savel'eva G.M., Sukhikh G.T., Manukhina I.B., eds. *Ginekologiya: natsional'noe rukovodstvo* [Gynecology: national guidelines]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2019, 704 p.
4. Gubler E.V. *Informatika v patologii, klinicheskoy medicine i pediatrii* [Informatics in pathology, clinical medicine and pediatrics]. Leningrad, Meditsina Publ., 1990, 176 p.
5. Denisova T.G., Vasil'eva E.N., Gruzinova E.N., Denisova E.A., Romanova L.P. *Osobennosti ginekologicheskogo anamneza i obespechennost' vitaminom D zhenshchin s besplodiem* [Features of gynecological history and vitamin D provision in women with infertility]. *Acta medica Eurasica*, 2020, no. 2, pp. 1–7.
6. Denisova T.G., Denisov M.S., Gerasimova L.I., Levitskaya L.M. *Mediko-biologicheskie faktory riska narushenii menstrual'noi funktsii u devushek-studentok* [Biomedical risk factors for menstrual dysfunction in female students]. *Tavricheskii mediko-biologicheskii vestnik*, 2018, vol. 21, no. 2-2, pp. 20–25.
7. Kaminskii L.S. *Statisticheskaya obrabotka laboratornykh i klinicheskikh dannykh* [Statistical processing of laboratory and clinical data]. Leningrad, Meditsina Publ., 1964, 251 p.
8. Mal'ceva L.I., Vasil'eva E.N., Denisova T.G., Gerasimova L.I. *Obespechennost' vitaminom D i korrekcija ego deficita pri beremennosti, perinatal'nye iskhody* [Vitamin D provision and correction of its deficiency during pregnancy, perinatal outcomes]. *Prakticheskaya medicina*, 2017, no. 5(106), pp. 18–22.
9. Mal'ceva L.I., Vasil'eva Je.N., Denisova T.G., Garifullova Yu.V. *Vliyanie vitamina D na techenie i ishody beremennosti u zhenshchin* [The effect of vitamin D on the course and outcomes of pregnancy in women]. *Prakticheskaya medicina*, 2020, no. 2, pp. 12–20.
10. Komarov Yu.M., ed., Medik V.A., Tokmachev M.S., Fishman B.B. *Statistika v medicine i biologii: rukovodstvo: v 2 t. T. 1. Teoreticheskaya statistika* [Statistics in medicine and biology: a guide. 2 vols. Vol. 1: Theoretical statistics]. Moscow, Medicina Publ., 2000, 412 p.
11. Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Ya., Belaya Zh.E. et al. *Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi assotsiatsii endokrinologov po diagnostike, lecheniyu i profilaktike deficita vitamina D u vzroslykh* [Clinical recommendations of the Russian Association of Endocrinologists on the diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults]. *Problemy endokrinologii*, 2016, no. 4, pp. 60–84.
12. Radzinskii V.E., ed. *Nerazvivayushchayasya beremennost'* [Non-developing pregnancy]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2017, 176 p.
13. Autier P., Boniol M., Pizot C., Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2014, vol. 2(1), pp. 76–89. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70165-7.
14. Bodnar L.M., Platt R.W., Simhan H.N. Early-pregnancy vitamin D deficiency and risk of pre-term birth subtypes. *Obstet Gynecol.*, 2015, vol. 125(2), pp. 439–447.
15. Evans K.N., Bulmer J.N., Kilby M.D., Hewison M. Vitamin D and placental-decidua function. *J Soc Gynecol Investig.*, 2004, vol. 11(5), pp. 263–271. DOI: 10.1016/j.jsjg.2004.02.002.
16. Li N., Wu H.M., Hang F., Zhang Y.S., Li M.J. Women with recurrent spontaneous abortion have decreased 25(OH) vitamin D and VDR at the fetal-maternal interface. *Braz J Med Biol Res.*, 2017, vol. 50(11), e6527. DOI: 10.1590/1414-431X20176527.
17. Liu N.Q., Kaplan A.T., Lagishetty V., Ouyang Y.B., Yi Ouyang, Simmons Ch.F., Equils O., Hewison M. Vitamin D and the Regulation of Placental Inflammation. *J. Immunol.*, 2011, vol. 186(10), pp. 5968–5974. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1003332>.

TAMARA G. DENISOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (tomadenisova@rambler.ru).

ELENA N. GRUZINOVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.

ELVIRA N. VASILIEVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (elnikvas@mail.ru).

ANATOLIY E. SIDOROV – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (chebbox@gmail.com).

ELENA A. DENISOVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (gubanova.elena@gmail.com).

Формат цитирования: *Денисова Т.Г., Грузинова Е.Н., Васильева Э.Н., Сидоров А.Е., Денисова Е.А.* Обеспеченность витамином D пациенток с неразвивающейся беременностью [Электронный ресурс] // *Acta medica Eurasica.* – 2021. – № 1. – С. 11–17. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2021/1/2>. DOI: 10.47026/2413-4864-2021-1-11-17.

АЛГОРИТМ ИССЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЕЙ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА С ПОМОЩЬЮ МУЛЬТИСПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ

Ключевые слова: желудок, пищевод, пищеводно-желудочный переход, мультиспиральная компьютерная томография.

Цель исследования – разработка методики проведения мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Произведен проспективный анализ МСКТ-изображений у 85 человек, проходивших обследование в АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ Чувашской Республики в 2015–2019 гг. Всем пациентам была проведена компьютерная томография на аппаратах Light Speed VEX Plus и Light Speed RT 16 («GE», США) по модифицированной нами методике МСКТ пищевода и желудка с акцентом на пищеводно-желудочный переход (ПЖП). Представлены характерные количественные МСКТ-признаки стенки пищевода, желудка и зоны ПЖП в норме, а также измененной стенки пищевода при эзофагите и гастрите. Толщина стенки пищевода в норме и при эзофагите составила $3,12 \pm 0,69$ мм и $8,16 \pm 1,65$ мм ($p = 0,000$, $R = 0,909$), а максимальный наружный диаметр абдоминального отдела пищевода – $14,2 \pm 1,68$ мм и $17,96 \pm 3,7$ мм ($p = 0,000$, $R = 0,579$), соответственно. С помощью ROC-анализа выявлено пороговое значение, равное 5,5 мм, для разграничения значений толщины стенки, характерных для неизмененного пищевода и пищевода с воспалительной патологией (чувствительность – 96%, специфичность – 100%, $p = 0,000$). Пороговое значение для наружного диаметра абдоминального сегмента пищевода составило 17,5 мм (чувствительность – 64%, специфичность – 100%, $p = 0,000$). Толщина стенки желудка в норме и при гастрите составила $4,6 \pm 0,48$ мм и $7,52 \pm 2,71$ мм ($p = 0,000$, $R = 0,673$), соответственно. При этом пороговое значение данной характеристики было равно 5,5 мм (чувствительность – 87,1%, специфичность – 100%). Толщина стенки в области кардии в норме составила $5,4 \pm 1,01$ мм, при воспалении – $10,36 \pm 1,85$ мм ($p = 0,000$, $R = 0,858$), пороговое значение – 7,5 мм (чувствительность – 95,83%, специфичность – 98,04%, $p = 0,000$). Толщина отдельных слоев стенки неизмененного желудка не превышала 2 мм, толщина слизистой составляла $1,01 \pm 0,11$ мм.

Применение предложенного нами метода МСКТ пищевода, желудка с акцентом на зону ПЖП с использованием МСКТ-критериев неизмененной стенки помогает достоверно дифференцировать патологии ПЖП, желудка и пищевода. Разработанную методику МСКТ желудка можно рекомендовать для включения в обязательный стандартный алгоритм исследования пациентов с патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Патологии желудочно-кишечного тракта занимают одно из первых мест в структуре заболеваемости населения России. По данным за 2018 г., заболеваемость населения различными патологиями органов пищеварения составила 11 522,3 на 100 тыс., смертность – 95,4 на 100 тыс. [10]. В последние годы сохраняются высокие показатели заболеваемости раком желудка и смертности от него как в мире, так и в России. За последние 40 лет отмечен также значительный рост опухолевых патологий зоны пищеводно-желудочного перехода (ПЖП) [11, 12, 15, 17].

Дифференциальная диагностика онкологических и неонкологических заболеваний желудка, пищевода и зоны ПЖП, протекающих со сходной клинической симптоматикой, своевременное и адекватное лечение – актуальная проблема гастроэнтерологии, гастроэнтероонкологии, лучевой диагностики. В

связи с этим совершенствование современных методов диагностики патологии желудка является одной из актуальных задач [2, 4, 6, 8, 9].

Инструментальная диагностика заболеваний полых органов традиционно включает в себя эндоскопические и рентгенологические методы исследования. В последнее время меняются тенденции в предпочтительности и последовательности использования лучевых методов диагностики патологий желудочно-кишечного тракта. Взамен устаревающему принципу, заключавшемуся в применении методов лучевой диагностики от «простого к сложному», в настоящее время уже на начальном этапе обследования предпочтения отдаются наиболее результативным, в том числе дорогостоящим, способам. В случае необходимости используются несколько методов диагностики. Всё это позволяет получить результат, т.е. поставить диагноз максимально быстро и эффективно.

С момента появления и по настоящее время МСКТ активно используется для оценки стенок полых органов [20]. В гастроэнтерологии МСКТ традиционно применяют не как инструмент для первичного выявления новообразований полых органов, а для оценки распространенности, глубины и протяженности поражения, связи с прилежащими анатомическими образованиями и наличия метастазов [1, 3, 14, 16, 23, 26, 27].

Несмотря на то, что имеется достаточно много публикаций, посвященных выявлению корреляции значений утолщения стенки желудка, тонкой кишки и толстой кишки, полученных при использовании компьютерной томографии, выполненной по любой причине, и результатов биопсии, очень мало работ, в которых в данном контексте изучались бы пищевод и зона ПЖП [22, 25].

Поэтому в данном исследовании нами предпринята попытка выявить диапазоны значений таких показателей, как толщина стенки пищевода, желудка и ПЖП, полученных при использовании МСКТ, которые характерны для нормы и доброкачественной воспалительной патологии. При этом полученные данные были сопоставлены с результатами эндоскопии и/или биопсии.

Цель исследования – оценка основных характеристик стенки пищевода, желудка с акцентом на зону пищевода-желудочного перехода в норме и при наличии воспалительной патологии с помощью мультиспиральной компьютерной томографии.

Материалы и методы. Представлены результаты анализа МСКТ-изображений органов грудной и брюшной полостей у пациентов, включенных в группу исследования ($n_1 = 30$). Возраст обследуемых составил: медиана – 55 года, \min – 30 и \max – 75 лет (2,5–97,5 перцентилья, 95%-ный доверительный интервал). Было примерно равное количество мужчин и женщин (13 (43,33%) и 17 (56,67%), соответственно). Представители данной группы были здоровыми, не предъявляли каких-либо жалоб на дисфункцию органов пищеварения, по анамнестическим и клинико-лабораторным данным у них была исключена патология желудочно-кишечного тракта. До проведения МСКТ-исследования у пациентов были исключены любые инвазивные оперативные и диагностические вмешательства. Вторая и третья группа включала пациентов с хроническим эзофагитом ($n_2 = 27$) и гастритом ($n_3 = 28$), соответственно. Возраст обследуемых группы n_2 составил: медиана – 56 года, \min – 34 и \max – 70 лет (2,5–97,5 перцентилья, 95%-ный ДИ). Мужчин в группе n_2 было 14 (51,85%), женщин – 13 (48,15%). Возраст обследуемых группы n_3 составил: медиана – 55 года, \min – 32 и \max – 69 лет (2,5–97,5 перцентилья,

95%-ный ДИ). Мужчин в группе n_3 было 12 (42,86%), женщин 16 (57,14%). Диагноз воспалительной патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта был установлен у 50 пациентов без проведения биопсии вследствие отсутствия подозрительных участков слизистой при эндоскопии и клинических и лучевых признаков злокачественного процесса, 5 пациентам был выставлен окончательный диагноз воспалительных изменений после биопсии подозрительных участков.

Мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) проводили на 4-срезовом томографе Light Speed VEX Plus и 16-срезовом томографе Light Speed RT 16 («GE», США).

Подготовка к проведению МСКТ-исследования пищевода, желудка и области ПЖП заключалась в следующем.

МСКТ выполнялась строго натощак (последний прием пищи – за 8 ч, воды – за 4 ч часа до исследования). За 15 мин перед исследованием пациент выпивал 0,75–1 л негазированной питьевой воды комнатной температуры (для максимально тугого наполнения желудка) и непосредственно перед исследованием дополнительно – еще 1 стакан (0,25 л) воды.

Вода использовалась в качестве отрицательного контрастного вещества для расширения желудка и улучшения визуализации стенки желудка, так как вода является хорошим и безвредным контрастным препаратом при исследовании пищевода и желудка и позволяет оценивать изменения в стенке и в просвете желудка. Тогда как при контрастировании воздухом имеет место худшая визуализация слоистой стенки полых органов [20, 24]. Ни глюкагон, ни бускопан для уменьшения перистальтики желудка не применялись из-за наличия побочных эффектов, которые иногда возникали у пациентов, принимавших эти препараты.

Первый этап – нативное МСКТ-исследование. Оно проводилось в положении пациента на спине с вытянутыми над головой руками. Направление сканирование было краниокаудальное. После выполнения сканограмм на задержке дыхания в фазу вдоха планировалась зона исследования, включающая в себя нижнюю треть шеи, органы грудной и брюшной полостей до уровня крыльев подвздошных костей. Затем выполняли нативную фазу исследования, перед началом которой обследуемому давали набрать в рот глоток воды. После команды аппарата «вдохнуть и не дышать» обследуемый глотал воду и задерживал дыхание, выполнение этой процедуры позволяло расправить просвет пищевода.

Второй этап – МСКТ с внутривенным болюсным контрастированием в артериальную, венозную и отсроченную фазы. Внутривенно в кубитальную вену устанавливался катетер 18G, через который вводилось контрастное вещество со скоростью 3–5 мл/с. Были использованы неионные рентгеноконтрастные вещества («Оптирей»-350, «Омнипак»-350, «Ультравист»-370), которые назначали в следующей дозе: раствор для инъекций 350–370 мг йода/мл : 1,5 мл/кг массы тела. Для запуска сканирования использовался программный пакет SmartPrep. Локатор устанавливали на нисходящий отдел грудной аорты, после чего начинали синхронное введение контрастного препарата и динамическое сканирование. Порог плотности контрастного вещества (КВ) составлял 120–150 единиц Хаунсфилда (ед.Н). Артериальная фаза сканирования начиналась через 10 с после достижения пороговой плотности КВ в аорте, венозная

фаза через 45 с после достижения пороговой плотности в аорте (или 35 с после начала артериальной фазы).

Третий этап – этап отсроченного контрастирования на 7-й мин от начала введения контрастного препарата. После анализа изображений первых двух этапов принималось решение о необходимости продолжения исследования в стандартном положении пациента лежа на спине или применения полипозиционного исследования. Во втором случае после проведения венозной фазы контрастирования обследуемого просили принять то или иное положение с последующим сканированием в заданном положении на 7-й мин от начала введения контрастного препарата. При этом для лучшей визуализации кардального отдела желудка и ПЖП применяли исследование в латеропозиции в левой боковой проекции и на животе.

Четвертый этап – постпроцессорная обработка данных. При обработке данных, полученных с помощью МСКТ, использовали различные варианты реконструкций изображений: трехмерную (3D), мультипланарную, криволинейную, проекцию максимальной интенсивности (MIP). Производилась оценка всех структур органов шеи, грудной и брюшной полостей, пищевода, желудка, зоны ПЖП, региональных и отдаленных лимфоузлов, костно-суставной системы. По коронарной реконструкции определялось положение ПЖП. Оценивались качественные и количественные показатели стенки пищевода, желудка.

Статистический анализ проводился с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel», компьютерной программы для статистической обработки данных SPSS Statistics 17.0. Были использованы методы параметрической и непараметрической статистики: вычислялись среднее значение (M), среднеквадратическое отклонение (δ), ошибка среднего (m), медиана (Me), для качественных признаков – частоты (%). Для оценки различий значений параметрических количественных показателей применялся t -критерий Стьюдента, непараметрических – U -критерий Манна – Уитни, для признаков, не подчиняющихся закону нормального распределения, – медиана, 2,5–97,5 перцентилей. Корреляционный анализ производился с вычислением коэффициента корреляции Пирсона (R) для параметрических показателей с нормальным распределением. Различия считались достоверными при значениях $p \leq 0,05$. Доверительный интервал был представлен с надежностью в 95%.

Для определения пороговых значений изучаемых переменных с наибольшей чувствительностью и специфичностью был использован ROC-анализ (receiver operation curve). Качество модели оценивалось по площади под кривой – AUC (area under ROC curve). При этом, чем больше показатель AUC, тем лучшей прогностической силой обладает модель. Отличному качеству модели соответствовал интервал AUC 0,9–1,0, очень хорошему – 0,8–0,9, хорошему – 0,7–0,8, среднему – 0,6–0,7, неудовлетворительному – 0,5–0,6. Были определены точки отсечения: максимальные суммарные чувствительность и специфичность модели ($\max (Se + Sp)$) и баланс между чувствительностью и специфичностью, т.е. $Se \approx Sp$ ($\min (Se - Sp)$).

В соответствии с требованиями Федерального закона от 21.11.2013 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» учтены принципы добровольности и конфиденциальности при выполнении исследования. Соблюдены нормы «Положения о Локальном этическом комитете по экспертизе биомедицинских исследований ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»» (Чебоксары, 2019).

Результаты исследования и их обсуждение. Проанализированы МСКТ-изображения пищевода, желудка и ПЖП всех 85 человек, включенных в исследование, были определены МСКТ-характеристики неизмененных стенок и стенок при доброкачественной воспалительной патологии пищевода и желудка.

На МСКТ-изображениях пищевод в норме ($n_1 = 30$) в спавшемся состоянии имел вид овальной мягкотканой структуры, в просвете которой можно было обнаружить воздух в небольшом количестве. В растянутом состоянии толщина стенок пищевода не превышала 5 мм ($3,12 \pm 0,69$ мм, от 2 до 5 мм). Наружный диаметр абдоминальной части пищевода в норме составлял $14,2 \pm 1,68$ мм (от 10 до 17 мм) в максимальном измерении.

В случае же эзофагита ($n_2 = 27$) толщина стенок пищевода в нижней трети составляла $8,16 \pm 1,65$ мм (от 6 до 12 мм) ($p = 0,000$, $R = 0,909$), максимальный наружный диаметр абдоминальной части пищевода при этом составлял $17,96 \pm 3,7$ мм (от 6 до 12 мм) ($p = 0,000$, $R = 0,579$).

С помощью ROC-анализа получены следующие данные для сравнения толщины стенки пищевода в норме и при эзофагите: AUC = $0,999 \pm 0,002$, ДИ (95%) 0,00–1,00; толщина стенки 5,5 мм является критическим значением (cut off), баланс между чувствительностью (Se) и специфичностью (Sp) также соответствует значению 5,5 мм, для сравнения наружного диаметра абдоминальной части пищевода AUC = $0,784 \pm 0,067$, ДИ (95%) 0,653–0,915; cut off – 17,5 мм, баланс между Se и Sp – 15,5 мм (рис. 4).

После нативного исследования с приемом глотка воды отмечалось хорошее расправление просвета пищевода, при последующем выполнении контрастного исследования просвет пищевода спадался и задержек содержимого в нем не наблюдалось. Воздушные столбики протяженностью до 10–15 см и уровни газ–жидкость в просвете пищевода свидетельствовали о стриктуре или нарушении перистальтики (рис. 1).

На МСКТ-изображениях хорошо различимы все отделы желудка, передняя и задняя стенка, малая и большая кривизна. При анализе МСКТ-изображений в аксиальной плоскости сразу же под левым куполом диафрагмы визуализировалось дно желудка. На верхнем конце малой кривизны желудка находился выход из пищевода в желудок – кардиальное отверстие (ПЖП). На МСКТ-сканах всегда отчетливо был виден угол Гиса (His), образованный дном желудка и левым ребром абдоминального отдела пищевода. Лучше всего получалось визуализировать угол Гиса на коронарных переформатированных изображениях (рис. 2).

В литературных источниках отмечено, что атомические особенности зоны ПЖП (выраженный рельеф слизистой, постоянно изменяющаяся зона функционирующей кардии, отличное от остальных отделов распределение мышечных волокон в стенке, множественные складки в области дна желудка и кардии) часто затрудняют правильную интерпретацию МСКТ-изображений данного отдела [13, 21, 24]. Незнание этих анатомических особенностей зачастую приводит к диагностическим ошибкам. Так W.M. Marks и соавт. в своем исследовании 150 человек выявили, что у 45 пациентов (30%) имелось псевдоутолщение стенки в области ПЖП, связанное с анатомическими особенностями данного отдела, и для дифференцировки нормы от патологии необходимо было проведение исследования в латеропозиции на левом боку, позволяющей расправить «псевдоутолщенную» стенку [21].

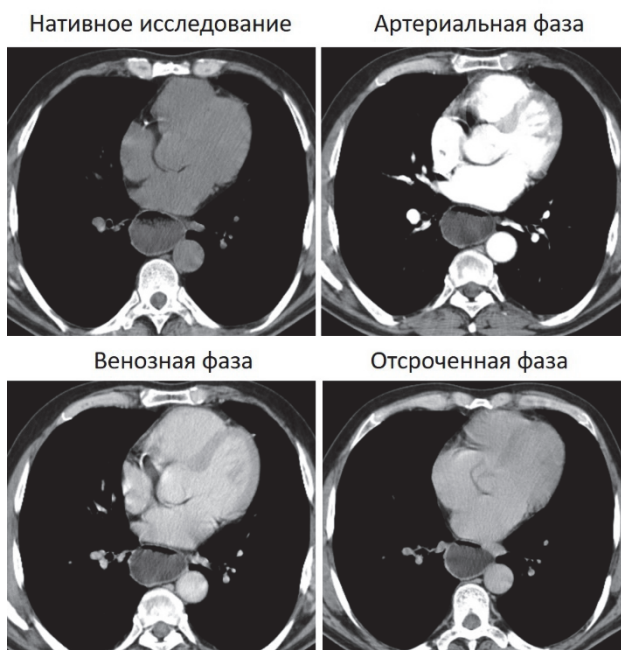


Рис. 1. МСКТ, аксиальная проекция, нативное исследование и с внутривенным контрастированием, длительная задержка содержимого в просвете пищевода, горизонтальные уровни между водой и газом на протяжении всего исследования

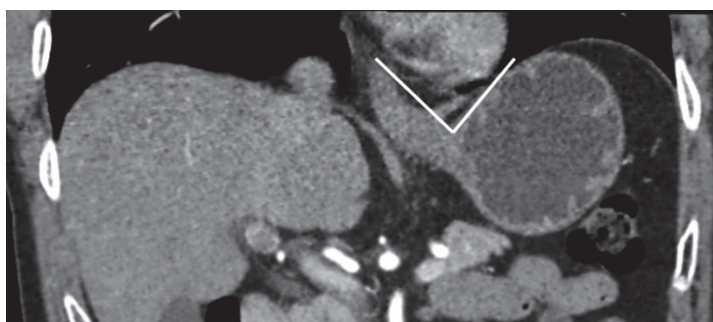


Рис. 2. Угол Гиса (белая стрелка), образованный брюшной стенкой пищевода и правой боковой стенкой свода желудка

Анатомической границей ПЖП является зубчатая (Z-линия), расположенная на стыке плоского многослойного эпителия пищевода и железистого однослойного эпителия желудка. В качестве внешнего ориентира для нахождения ПЖП во фронтальной плоскости нами использовалась условная линия, расположенная на 5 мм выше кардиальной вырезки (incisura cardialis, угла Гиса) (рис. 3).

В качестве еще одного из ориентиров для поиска ПЖП на МСКТ-изображениях в аксиальной плоскости нами также использовался критерий, описанный в работе W.M. Marks и соавт. [21]. Известно, что абдоминальный отдел пищевода окутан самой верхней частью печеночно-желудочной связки,

которая идет от малой кривизны желудка и входит в борозду венозной связки печени, проходит перед хвостатой долей печени по направлению к воротам печени. На МСКТ-изображении отчетливо видна борозда венозной связки, отделяющая хвостатую долю от латерального сегмента левой доли печени, которая является хорошим ориентиром ПЖП в аксиальном изображении (рис. 4).



Рис. 3. Пищеводно-желудочный переход (ПЖП), расположен на 5 мм выше кардиальной вырезки желудка (incisura cardiaca, угла Гиса), схематичное изображение (а); МСКТ, изображение ПЖП во фронтальной плоскости реконструкции (б)



Рис. 4. МСКТ, аксиальная проекция. Пищеводно-желудочный переход (ПЖП), расположен проекционно на уровне борозды венозной связки печени

В норме при хорошем расправлении просвета желудок имеет ровные, четкие наружные и внутренние контуры, при этом внутренний контур достаточно четко дифференцировался на фоне воды и газа в просвете желудка. В нативном исследовании четко разграничить слои стенки не представлялось возможным. Параэзофагеальная и перигастральная жировая клетчатка были однородной жировой плотности и структуры.

Толщина стенки адекватно растянутого желудка (вне зоны кардии и ПЖП) была достаточно равномерна и не превышала 5 мм ($4,6 \pm 0,48$ мм,

от 2 до 5 мм), в случае гастрита ($n_3 = 28$) толщина стенки желудка составляла $7,52 \pm 2,71$ мм (от 5 до 17 мм) ($p = 0,000$, $R = 0,673$). Толщина стенки в области кардии в норме в растянутом состоянии не превышала 7 мм ($5,4 \pm 1,01$ мм, от 3 мм до 7 мм), при воспалительных изменениях стенки данной области толщина составляла $10,36 \pm 1,85$ мм (от 7 до 14 мм) ($p = 0,000$, $R = 0,858$).

С помощью ROC-анализа получены следующие данные для сравнения толщины стенки желудка в норме и при наличии воспаления: $AUC = 0,975 \pm 0,015$, ДИ (95%) 0,940–1,00; толщина стенки желудка 5,5 мм является критическим значением (cut off), баланс между чувствительностью (Se) и специфичностью (Sp) соответствует также 5,5 мм, для стенки кардиального отдела: $AUC = 0,993 \pm 0,07$, ДИ (95%) 0,000–1,000; cut off – 7,5 мм, баланс между Se и Sp – 7,5 мм (рис. 5).

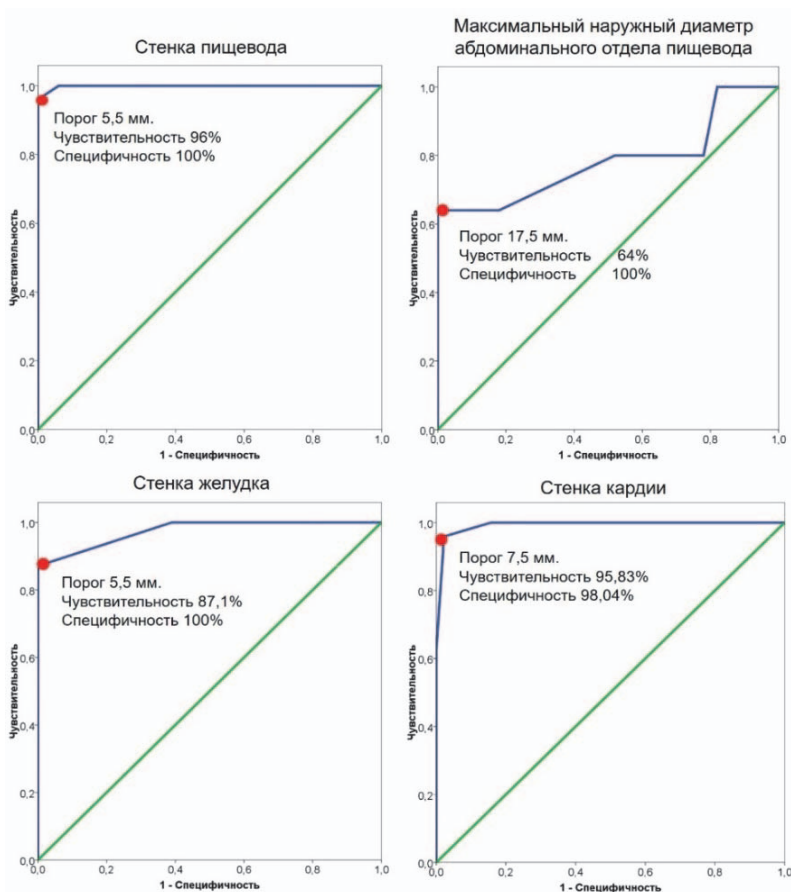


Рис 5. ROC кривые, полученные для характеристик толщины стенки пищевода, желудка, зоны ПЖВ в норме и при доброкачественной воспалительной патологии

Складки слизистой оболочки в норме визуализировались в большинстве случаев даже при хорошем растяжении желудка и были отмечены преимущественно в антральном отделе по большой кривизне, передней и задней стенке в виде разнонаправленных извитых структур.

Известно, что анатомически стенка желудка состоит из трех оболочек. Выявлено, что после внутривенного контрастирования стенка желудка имеет вид трехслойной структуры, где первый внутренний (гиперденсный интенсивно накапливающий контрастный препарат) слой соответствует слизистой оболочке, в том числе мышечному слою слизистой, второй (гиподенсный и гиповаскулярный) – подслизистому слою и третий наружный слой (гиподенсный и умеренно васкуляризированный) – мышечно-серозной оболочке. Данные признаки лучше отображались в артериальную фазу сканирования [18]. При этом достигалась хорошая контрастность между гиперденсной слизистой оболочкой и гиподенсным содержимым (водой) в просвете желудка. Лучше всего дифференцировка слоев наблюдалась по малой кривизне и в дистальных отделах желудка, хуже – по большой кривизне и в области дна желудка (рис. 5). На основе знания о многослойном строении стенки желудка при проведении МСКТ многими авторами предложены различные классификации глубины опухолевой инвазии рака желудка при МСКТ [16, 23, 26, 27].

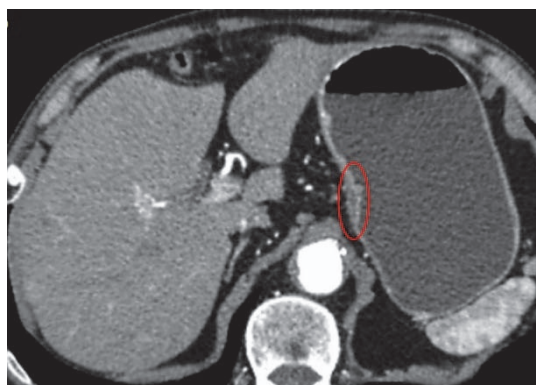


Рис. 5. МСКТ, артериальная фаза контрастирования, аксиальная проекция, трехслойная структура стенки желудка в норме (красный овал)

В литературных источниках недостаточно информации о толщине каждого из слоев неизменной стенки желудка при использовании МСКТ, в основном информация посвящена ультразвуковой картине желудка. По данным отечественных авторов, которыми была произведена оценка стенки желудка при помощи абдоминального УЗИ, описана пятислойная структура стенки, при этом толщина каждого из пяти эхографических слоев желудочной стенки не превышала 1 мм ($0,8 \pm 0,3$ мм; $p < 0,05$). Также данными авторами отмечена высокая значимость визуализации слизистого слоя, который в норме характеризовался непрерывностью, равномерностью и имел толщину не более 1 мм ($0,9 \pm 0,2$ мм; $p < 0,05$) [4, 5, 7]. Нами была проанализирована толщина каждого из данных слоев в норме, которая не превышала 2 мм, при этом толщина слизистой оболочки составляла $1,01 \pm 0,11$ мм (от 0,7 до 1,2 мм), результаты отображены в таблице, которые согласовываются с данными исследований отечественных авторов.

На границе между газом и водой в просвете желудка было выявлено ступенеобразное увеличение толщины стенки, что связано с более высоким тонусом желудка в месте контакта с жидкостью (рис. 6). Знание этих особенностей позволит избежать диагностических ошибок.

**Количественные МСКТ-характеристики неизменной стенки,
пищевода, желудка и зоны ПЖП**

Показатели	Значения
Толщина стенки пищевода, мм	3,12±0,69 (от 2 до 5)
Наружный диаметр пищевода в абдоминальном отделе, мм	14,2±1,68 (от 10 до 17)
Толщина стенки желудка, мм	4,6 ± 0,47 (от 2,8 до 5)
Толщина стенки ПЖП, кардиального отдела, мм	5,4±1,01 (от 3 до 7)
Толщина 1-го слоя стенки желудка, мм	1,01 ± 0,11 (от 0,7 до 1,2)
Толщина 2-го слоя стенки желудка, мм	1,78 ± 0,23 (от 1,3 до 2)
Толщина 3-го слоя стенки желудка, мм	1,82 ± 0,22 (от 1,3 до 2)

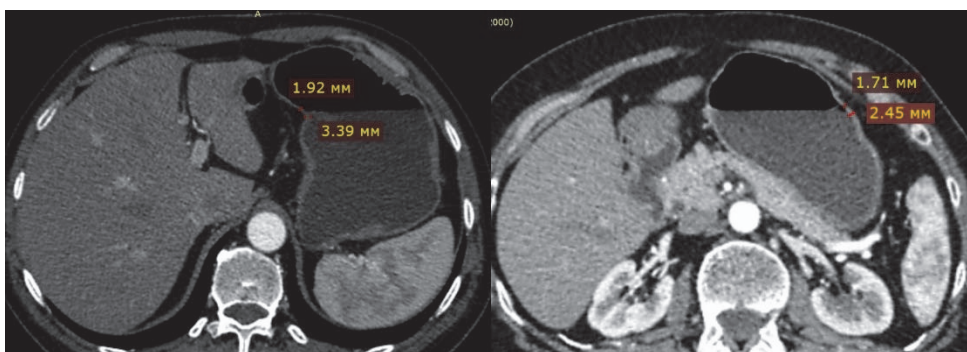


Рис. 6. Разница толщины стенки желудка на границе сред «жидкость–газ», наблюдаемая в норме

При анализе и сопоставлении МСКТ-картины желудка в различные фазы исследования (нативную, артериальную, венозную и отсроченную) можно визуализировать волны перистальтики в виде достаточно симметричных сужений, дифференциация их от патологического утолщения стенки была возможна при просмотре изображений в разные фазы контрастирования, когда наблюдалась изменчивая картина в виде расправления просвета в месте отмеченного сужения, что исключало ригидность стенки в данном отделе. Чаще всего данные изменения наблюдались в выходном отделе желудка (рис. 7).

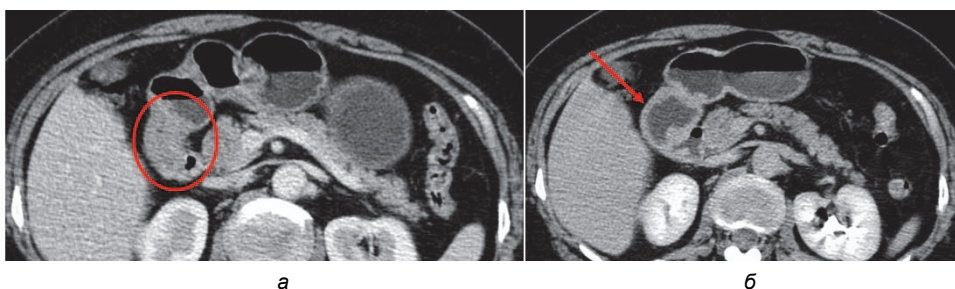


Рис. 7. МСКТ с внутривенным контрастированием:
а – артериальная фаза, «мнимое» циркулярное утолщение стенки выходного отдела желудка, обусловленное перистальтикой (красный круг);
б – отсроченная фаза контрастирование – расправление ранее суженного просвета выходного отдела желудка (красная стрелочка)

На основе результатов исследования нами разработан протокол последовательного анализа МСКТ-изображений, который включает изучение следующих признаков:

1) положение желудка, пищевода (обычное, смещено вверх, вниз, влево, вправо, другое);

2) контуры (ровные, неровные; четкие, нечеткие):

а) наружные, б) внутренние;

3) состояние стенки:

– стенка не утолщена, утолщена (показатель толщины стенки, мм);

– максимальный наружный диаметр поддиафрагмального отдела пищевода, мм;

– характер контрастирования стенки;

– характер утолщения: ограниченное (с поражением отдельного отдела или больше одного отдела желудка), диффузное; циркулярное, нециркулярное;

– локализация патологии: по отделам желудка; по стенкам; расположение эпигастра утолщения относительно ПЖП;

– локализация патологии по МСКТ-слоям желудочной стенки (в проекции внутреннего, среднего, наружного);

– протяженность утолщения вдоль стенки, мм;

– глубина патологического процесса вдоль стенки;

– состояние перигастральной и паразофагеальной жировой клетчатки (не изменена, тяжесть – незначительно выраженная, умеренная, выраженная);

– наличие содержимого в просвете натошак;

– наличие МСКТ-признаков стоа содержимого в просвете пищевода, сохранение его в различные фазы внутривенного контрастирования.

4) наличие волн перистальтики;

5) дополнительные сведения:

– вариант анатомии чревного ствола;

– состояние регионарных и отдаленных лимфатических узлов;

– состояние окружающих органов и тканей;

– наличие метастазов – нет, есть (локализация по органам, количество, размер, структура);

– наличие выпота в полости брюшины, в грудной полости – нет, есть (количество – небольшое, умеренное, большое);

6) заключение МСКТ: норма, патология (неопухолевая, опухолевая).

Заключение. Использование метода МСКТ пищевода, желудка и ПЖП при использовании МСКТ-критериев толщины неизменной стенки помогает достоверно дифференцировать патологию ПЖП, желудка и пищевода. Разработанную методику МСКТ желудка можно рекомендовать для включения в обязательный стандартный алгоритм исследования пациентов с патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Литература

1. Агабабян Т.А., Силантьева Н.К., Скоропад В.Ю. Диагностика внеорганных распространения рака желудка методом мультиспиральной компьютерной томографии // Медицинская визуализация. 2011. № 6. С. 21–30.

2. Акберов Р.Ф., Зыятдинов К.Ш., Михайлов М.К., Яхин М.М., Нургалеев Р.Г., Сахалова Л.Р., Сафиуллина Л.Р., Диомидова В.Н., Уткельбаев Р.И. Комплексная клинико-лучевая диагностика заболеваний, функциональных нарушений, пороков развития и опухолевых поражений пищевода, желудка и пилородуоденальной зоны. Набережные Челны, 2010. 413 с.

3. Афанасьева Н.И., Кулагин А.Л., Сологубова Г.Ф., Юдин А.Л., Юматова Е.А. Мультипланарная и трехмерная обработка данных мультidetекторной компьютерной томографии в оценке протяженности кардиоэзофагеального рака // Вестник Российского центра рентгенодиагностики Минздрава России. 2013. Т. 1, № 13. С. 10.

4. Диомидова В.Н. Визуальная характеристика неизмененного и оперированного желудка при ультразвуковом исследовании // Медицинская визуализация. 2015. № 4. С. 46–55.

5. Диомидова В.Н. Эхография в дифференциальной диагностике патологии желудка. Чебоксары: ЧП Наумова, 2007. 140 с.

6. Диомидова В.Н., Дмитриева А.Н. Частота и характер поражения желудка в структуре гастроинтестинальных стромальных опухолей // Практическая медицина. 2020. Т. 18, № 4, С. 69–74. DOI: 10.32000/2072-1757-2020-4-69-74.

7. Диомидова В.Н., Сайфиева С.Х. Диагностическое изображение (diagnostic imaging) желудка и двенадцатиперстной кишки при мультипараметрическом ультразвуковом исследовании // Acta Medica Eurasica. 2016. № 2. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2016/2/2> (дата обращения: 03.03.2021).

8. Дмитриева А.Н., Мальчугина Е.Л. Лучевая диагностика кардиоэзофагеального рака в Чувашской Республике методом мультиспиральной компьютерной томографии // Поволжский онкологический вестник. 2017. Т. 3(30). С. 51–59.

9. Дмитриева А.Н. Информативность методов лучевой диагностики при раке пищевода-желудочного перехода [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. 2019. № 1. С. 7–17. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2019/1/2>.

10. Здравоохранение в России. 2019: стат. сб. / Росстат. М., 2019. 170 с.

11. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с.

12. Макумбетов Э.К., Салихар Р.И., Туманбаев А.М., Токманалиева А.Н., Керимов А.Д. Эпидемиология рака в мире // Современные проблемы науки и образования. 2020. № 2. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=29718> (дата обращения: 13.12.2020).

13. Портной Л.М. Современная лучевая диагностика в гастроэнтерологии и гастроэнтеронкологии. М.: Видар, 2001.

14. Силантьева Н.К., Агабабян Т.А., Скоропад В.Ю., Гришина О.Г. Задачи компьютерной томографии при обследовании больных раком желудка в онкорadiологической клинике // Сибирский онкологический журнал. 2015. Т. 1(5). С. 5–13.

15. Arnold M., Ferlay J., van Berge Henegouwen M.I., Soerjomataram I. Global burden of oesophageal and gastric cancer by histology and subsite in 2018. *Gut*, 2020, vol. 69(9), pp. 1564–1571. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321600. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32606208.

16. Atici A.E., Cakir T., Reyhan E., Duman M., Ozer I., Ulas M., Bostanci E.B. Preoperative Use of PET/CT in Patients With Colorectal and Gastric Cancer and Its Impact on Treatment Decision Making. *Int. Surg.*, 2016, vol. 101, pp. 318–327.

17. Bray F. et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2018, vol. 68, iss. 6. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21492>.

18. Inoue M, Tsugane S. Epidemiology of gastric cancer in Japan. *Postgrad Med J.*, 2005, vol. 81(957), pp. 419–424. DOI: 10.1136/pgmj.2004.029330. PMID: 15998815; PMCID: PMC1743301.

19. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Classification of Gastric Carcinoma. 2nd English Edition. *Gastric Cancer.*, 1998, vol. 1(1), pp. 10–24. DOI: 10.1007/s101209800016. PMID: 1957040.

20. Kadowaki K., Murakami T., Yoshioka H. et al. Helical CT imaging of gastric cancer: normal wall appearance and the potential for staging. *Radiat. Med.*, 2000, vol. 18, no. 1, pp. 47–54.

21. Marks W.M., Callen P.W., Moss A.A. Gastroesophageal region: source of confusion on CT. *Am. J. Roentgenol.*, 1981, vol. 136, no. 2, pp. 359–362.

22. Reinig J.W., Stanley J.H., Schabel S.I. CT evaluation of thickened esophageal walls. *AJR Am J Roentgenol.*, 1983, vol. 140(5), pp. 931–934. DOI: 10.2214/ajr.140.5.931. PMID: 6601436.

23. Rosa F., Costamagna G., Doglietto G.B., Alfieri S. Classification of nodal stations in gastric cancer. *Transl. Gastroenterol. Hepatol.*, 2017, Jan 17.2.2. DOI: 10.21037/tgh.2016.12.03.

24. Rossi M., Broglio L., Maccioni F., Bezzi M., Laghi A., Graziano P., Mingazzini P.L., Rossi P. Hydro-CT in patients with gastric cancer: preoperative radiologic staging. *Eur Radiol.*, 1997, vol. 7(5), pp. 659–664. DOI: 10.1007/BF02742921. PMID: 9166562.

25. Tellez-Avila F.I., García-Osogobio S., Chavez-Tapia N.C., Ramirez-Luna M.A., Franco-Guzman A., Sosa-Lozano A., Giovannini M. Utility of endoscopy in patients with incidental gastrointestinal luminal wall thickening detected with CT. *Surg Endosc.*, 2009, vol. 23(10), pp. 2191–2196. DOI: 10.1007/s00464-008-0274-5. Epub 2009 Jan 1. PMID: 19118429.

26. Yan C., Zhu Z.G., Yan M., Zhang H., Pan Z.L., Chen J., Xiang M., Chen M.M., Liu B.Y., Yin H.R., Lin Y.Z. Value of multidetector-row computed tomography in the preoperative T and N staging of gastric carcinoma: a large-scale Chinese study. *J Surg Oncol.*, 2009, vol. 100(3), pp. 205–214. DOI: 10.1002/jso.21316. PMID: 19530124.

27. Zhao-Yong X., Rui-Mei Ch., Guo-Cheng D., Yi L., Ke R. T and N Staging of Gastric Cancer Using Dual-Source Computed Tomography. *Gastroenterology Research and Practice*. 2018. Dec. 4.2018.5015202. DOI: 10.1155/2018/5015202.

ДМИТРИЕВА АНАСТАСИЯ НИКОЛАЕВНА – врач-рентгенолог отделения рентгенодиагностики, Республиканский клинический онкологический диспансер; аспирантка кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (dmitrieva.rabota@mail.ru).

Anastasiya N. DMITRIEVA

ALGORITHM FOR EXAMINING PATIENTS WITH PATHOLOGY OF THE UPPER GASTROINTESTINAL TRACT USING MULTISPIRAL COMPUTED TOMOGRAPHY

Key words: stomach, esophagus, esophageal-gastric junction, multispiral computed tomography.

The aim of the study was to develop a technique for conducting multispiral computed tomography (MSCT) when examining the upper parts of the gastrointestinal tract. A prospective analysis of MSCT images was performed in 85 people who were examined at the AI "Republican Clinical Oncology Dispensary" under the Ministry of Public Health of the Chuvash Republic in 2015-2019. All patients underwent computed tomography using Light Speed VEX Plus and Light Speed RT 16 devices ("GE", USA) using our modified esophageal and gastric MSCT technique with an emphasis on the esophageal-gastric junction (EGJ). The characteristic quantitative MSCT-signs of the esophageal wall, the stomach, and the EGJ area in the norm, as well as the ones in an abnormal esophageal wall in esophagitis and gastritis are presented. The esophageal wall thickness in the normal condition and esophagitis was 3.12 ± 0.69 mm and 8.16 ± 1.65 mm ($p = 0.000$, $R = 0.909$), and the maximum external diameter of the abdominal part of esophagus was 14.2 ± 1.68 mm and 17.96 ± 3.7 mm ($p = 0.000$, $R = 0.579$), respectively. The ROC analysis revealed a threshold value equal to 5.5 mm for distinguishing the wall thickness values characteristic for the unchanged esophagus and the esophagus with inflammatory pathology (sensitivity-96%, specificity-100%, $p = 0.000$). The threshold value for the external diameter of the abdominal esophageal segment was 17.5 mm (sensitivity – 64%, specificity – 100%, $p = 0.000$). The thickness of the stomach wall in the normal condition and in gastritis made 4.6 ± 0.48 mm and 7.52 ± 2.71 mm ($p = 0.000$, $R = 0.673$), respectively. At this, the threshold value of this characteristic was equal to 5.5 mm (sensitivity – 87.1%, specificity – 100%). The wall thickness in the area of the cardia in the normal condition was 5.4 ± 1.01 mm, in presence of inflammation – 10.36 ± 1.85 mm ($p = 0.000$, $R = 0.858$), the threshold value – 7.5 mm (sensitivity – 95.83%, specificity – 98.04%, $p = 0.000$). The thickness of individual layers in the unchanged stomach walls did not exceed 2 mm, the thickness of the mucosa was 1.01 ± 0.11 mm.

The use of the proposed method of esophageal and gastric MSCT with an emphasis on the EGJ area using the MSCT criteria characteristic of the unchanged wall helps to reliably differentiate the pathologies of the EGJ, the stomach and the esophagus. The method of gastric MSCT that we developed can be recommended to be included in the mandatory standard algorithm for examining the patients with pathology of the upper gastrointestinal tract.

References

1. Agababyan T.A., Silant'eva N.K., Skoropad V.Yu. *Diagnostika vneorgannogo rasprostraneniya raka zheludka metodom mul'tispiral'noi komp'yuternoi tomografii* [Evaluation of Local Spread of Gastric Cancer with Multidetector Computed Tomography]. *Medit'sinskaya vizualizatsiya*, 2011, no. 6, pp. 21–30.
2. Akberov R.F., Zyyatdinov K.Sh., Mikhailov M.K., Yakhin M.M., Nurgaliev R.G., Sakhapova L.R., Safiullina L.R., Diomidova V.N., Utkel'baev R.I. *Kompleksnaya kliniko-luchevaya diagnostika zabolovaniy, funktsional'nykh narusheniy, porokov razvitiya i opukholevykh porazheniy pishchevoda, zheludka i piloroduodenal'noi zony* [Comprehensive clinical-beam diagnosis of diseases, functional disorders, malformations and tumor lesions of the esophagus, stomach and pyloroduodenal zone]. Naberezhnye Chelny, 2010, 413 p.

3. Afanas'eva N.I., Kulagin A.L., Sologubova G.F., Yudin A.L., Yumatova E.A. *Mul'tiplanarnaya i trekhmernaya obrabotka dannykh multidetektornoi komp'yuternoii tomografii v otsenke protyazhennosti kardioezofageal'nogo raka* [Multidetector Computed Tomography Multiplanar and Three-Dimensional Data Processing in the Evaluation of the Extension of Cardioesophageal Cancer]. *Vestnik Rossiiskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii*, 2013, vol. 1, no. 13, p. 10.
4. Diomidova V.N. *Vizual'naya kharakteristika neizmenennogo i operirovannogo zheludka pri ul'trazvukovom issledovanii* [Visual Characteristic of Unaltered and Operated Stomach with the Help of Ultrasound Research]. *Meditsinskaya vizualizatsiya*, 2015, no. 4, pp. 46–55.
5. Diomidova V.N. *Ekhografiya v differentsial'noi diagnostike patologii zheludka* [Echoography in differential diagnosis of stomach pathology]. *Cheboksary*, 2007, 140 p.
6. Diomidova V.N., Dmitrieva A.N. *Chastota i kharakter porazheniya zheludka v strukture gastrointestinal'nykh stromal'nykh opukholei* [Incidence and Character of Gastric Lesions in the Structure of Gastrointestinal Stromal Tumors]. *Prakticheskaya meditsina*, 2020, vol. 18, no. 4, pp. 69–74. DOI: 10.32000/2072-1757-2020-4-69-74.
7. Diomidova V.N., Saifeva S.Kh. *Diagnosticheskoe izobrazhenie (diagnostic imaging) zheludka i dvenadtsatiperstnoi kishki pri mul'tiparametricheskom ul'trazvukovom issledovanii* [Diagnostic Imaging of Stomach and Duodenum in Multiparameter Ultrasound Examination]. *Acta Medica Eurasica*, 2016, no. 2. Available at: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2016/2/2>.
8. Dmitrieva A.N., Mal'chugina E.L. *Luhevaya diagnostika kardioezofageal'nogo raka v Chuvashskoi Respublike metodom mul'tispiral'noi komp'yuternoii tomografii* [X-ray Diagnostics of Cardioesophageal Cancer in Chuvash Republic Using Multidetector Somputed Tomography Metod]. *Povolzhskii onkologicheskii vestnik*, 2017, vol. 3(30), pp. 51–59.
9. Dmitrieva A.N. *Informativnost' metodov luchevoi diagnostiki pri rake pishchevodno-zheludochnogo perekhoda* [Informative Value of Radiation Diagnosis Methods in Esophageal-Gastric Junction Cancer]. *Acta medica Eurasica*, 2019, no. 1, pp. 7–17. Available at: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2019/1/2>.
10. *Zdravookhranenie v Rossii. 2019: stat. sb.* [Healthcare in Russia. 2019: statistical collection]. Moscow, Rosstat Publ., 2019, 170 p.
11. Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost' i smertnost')* [Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality)]. Moscow, 2019, 250 p.
12. Makimbetov E.K., Salikhar R.I., Tumanbaev A.M., Toktanalieva A.N., Kerimov A.D. *Epidemiologiya raka v mire* [Epidemiology of cancer in the world]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 2020, no. 2. Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=29718>.
13. Portnoi L.M. *Sovremennaya luhevaya diagnostika v gastroenterologii i gastroentero-onkologii* [Modern radiation diagnostics in gastroenterology and gastroentero-oncology]. Moscow, Vidar Publ., 2001.
14. Silant'eva N.K., Agababyan T.A., Skoropad V.Yu., Grishina O.G. *Zadachi komp'yuternoii tomografii pri obsledovanii bol'nykh rakom zheludka v onkoradiologicheskoi klinike* [The role of Computed Tomography in Patients with Gastric Cancer in Radio-Oncological Hospital]. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*, 2015, vol. 1(5), pp. 5–13.
15. Arnold M., Ferlay J., van Berge Henegouwen M.I., Soerjomataram I. *Global burden of oesophageal and gastric cancer by histology and subsite in 2018*. *Gut*, 2020, vol. 69(9), pp. 1564–1571. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321600. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32606208.
16. Atici A.E., Cakir T., Reyhan E., Duman M., Ozer I., Ulas M., Bostanci E.B. *Preoperative Use of PET/CT in Patients With Colorectal and Gastric Cancer and Its Impact on Treatment Decision Making*. *Int. Surg.*, 2016, vol. 101, pp. 318–327.
17. Bray F. et al. *Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2018, vol. 68, iss. 6. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21492>.
18. Inoue M., Tsugane S. *Epidemiology of gastric cancer in Japan*. *Postgrad Med J.*, 2005, vol. 81(957), pp. 419–424. DOI: 10.1136/pgmj.2004.029330. PMID: 15998815; PMCID: PMC1743301.
19. *Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Classification of Gastric Carcinoma*. 2nd English Edition. *Gastric Cancer.*, 1998, vol. 1(1), pp. 10–24. DOI: 10.1007/s101209800016. PMID: 1957040.
20. Kadowaki K., Murakami T., Yoshioka H. et al. *Helical CT imaging of gastric cancer: normal wall appearance and the potential for staging*. *Radiat. Med.*, 2000, vol. 18, no. 1, pp. 47–54.
21. Marks W.M., Callen P.W., Moss A.A. *Gastroesophageal region: source of confusion on CT*. *Am. J. Roentgenol.*, 1981, vol. 136, no. 2, pp. 359–362.
22. Reinig J.W., Stanley J.H., Schabel S.I. *CT evaluation of thickened esophageal walls*. *AJR Am J Roentgenol.*, 1983, vol. 140(5), pp. 931–934. DOI: 10.2214/ajr.140.5.931. PMID: 6601436.
23. Rosa F., Costamagna G., Doglietto G.B., Alfieri S. *Classification of nodal stations in gastric cancer*. *Transl. Gastroenterol. Hepatol.*, 2017, Jan 17.2.2. DOI: 10.21037/tgh.2016.12.03.

24. Rossi M., Broglio L., Maccioni F., Bezzi M., Laghi A., Graziano P., Mingazzini P.L., Rossi P. Hydro-CT in patients with gastric cancer: preoperative radiologic staging. *Eur Radiol.*, 1997, vol. 7(5), pp. 659–664. DOI: 10.1007/BF02742921. PMID: 9166562.

25. Tellez-Avila F.I., García-Osogobio S., Chavez-Tapia N.C., Ramirez-Luna M.A., Franco-Guzman A., Sosa-Lozano A., Giovannini M. Utility of endoscopy in patients with incidental gastrointestinal luminal wall thickening detected with CT. *Surg Endosc.*, 2009, vol. 23(10), pp. 2191–2196. DOI: 10.1007/s00464-008-0274-5. Epub 2009 Jan 1. PMID: 19118429.

26. Yan C, Zhu ZG, Yan M, Zhang H, Pan ZL, Chen J, Xiang M, Chen MM, Liu BY, Yin HR, Lin YZ. Value of multidetector-row computed tomography in the preoperative T and N staging of gastric carcinoma: a large-scale Chinese study. *J Surg Oncol.*, 2009, vol. 100(3), pp. 205–214. DOI: 10.1002/jso.21316. PMID: 19530124.

1. Zhao-Yong X., Rui-Mei Ch., Guo-Cheng D., Yi L., Ke R.T. and N Staging of Gastric Cancer Using Dual-Source Computed Tomography. *Gastroenterology Research and Practice*. 2018. Dec. 4.2018.5015202. DOI: 10.1155/2018/5015202.

ANASTASIYA N. DMITRIEVA – Radiologist, Republican Clinical Oncology Center; Post-Graduate Student, Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Radiation Diagnostics, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (dmitrieva.rabota@mail.ru).

Формат цитирования: *Дмитриева А.Н.* Алгоритм исследования пациентов с патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта с помощью мультиспиральной компьютерной томографии [Электронный ресурс] // *Acta medica Eurasica.* – 2021. – № 1. – С. 18–32. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2021/1/3>. DOI: 10.47026/2413-4864-2021-1-18-32.

УДК 616.311.2
ББК 56.6

И.Г. МИХАЙЛОВА, А.В. МОСКОВСКИЙ, Ю.Н. УРУКОВ,
А.В. КАРПУНИНА, О.И. МОСКОВСКАЯ, О.И. СПИРИДОНОВА

РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИНДЕКСНОЙ ОЦЕНКИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАРОДОНТИТОМ В РЕСПУБЛИКЕ ЧУВАШИЯ

Ключевые слова: стоматология, сравнительный анализ, индексы гигиены, пародонтальные индексы.

Целью данной работы явились определение показателей пародонтальных индексов и индексов гигиены, проведение сравнительной оценки до начала комплексного лечения пациентов с легкой и средней степенью тяжести пародонтита и после его завершения среди взрослого населения Чувашской Республики. Проведено исследование показателей индексной оценки 146 больных в возрасте 33–62 года с диагнозом «Хронический генерализованный пародонтит легкой и средней степени тяжести». Возрастной диапазон определялся в соответствии с критериями разделения возрастных групп по данным ВОЗ – ранний взрослый (25–35 лет), средний взрослый (36–45 лет), поздний взрослый (46–60 лет). Обследование проведено по стандартным клиническим методикам упрощенного индекса гигиены полости рта ОНI – s (по Green – Vermillion), гигиенического индекса зубной бляшки (PI) Silness – Loe (1964), оценки состояния тканей пародонта PI (по Russel). Представлены критерии оценки индексов до начала стандартного лечения и после его завершения всех исследуемых пациентов и в группах с легкой и средней степенью тяжести хронического генерализованного пародонтита. Дан сравнительный анализ индексной оценки больных в зависимости от степени тяжести заболевания, динамики купирования воспалительных процессов в группах с различной степенью тяжести пародонтита.

Воспалительные поражения тканей пародонта являются одними из важных аспектов современной проблематики стоматологических заболеваний [1, 4, 7]. Наиболее распространенную проблему представляет хронический пародонтит [9, 10].

Высокая распространенность хронического генерализованного пародонтита представляет интерес, становится объектом клинических исследований и анализа показателей индексной оценки, разработки и усовершенствования методик лечения и диагностики [3, 5, 6, 11]. Актуальной проблемой является постоянный рост заболеваемости пародонтитом среди населения Чувашской Республики. На сегодняшний день в Чувашской Республике превалирует диагностирование легкой и средней степени тяжести хронического пародонтита [2].

Актуальным является проведение комплексного сравнительного хронологического анализ показателей индексной оценки до начала комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита легкой и средней степени тяжести и после его завершения.

Цель исследования – определить показатели пародонтальных индексов гигиены и провести сравнительную оценку до начала комплексного лечения больных легкой и средней степенью тяжести пародонтита и после его завершения среди жителей республики, обратившихся за пародонтологической помощью в стоматологическое отделение АУ «Городская стоматология № 3».

Материалы и методы. Проведено обследование и лечение больных хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степени тя-

жести, обратившихся за стоматологической помощью пародонтологического профиля в АУ «Городская стоматологическая поликлиника» № 3 г. Чебоксары в течение I квартала 2020 г. Клиническое исследование основывалось на результатах лечения 146 пациентов (69 мужчин и 77 женщин), больных пародонтитом в стадии обострения, возраст которых составил 33–62 года, при этом средний общий возраст составил $44,75 \pm 2,33$ ($P = 0,007$), мужская группа имела средний возраст $47,21 \pm 3,17$ ($P = 0,011$), женская – $43,09 \pm 2,99$ ($P = 0,010$). Возрастной диапазон определялся в соответствии с критериями разделения возрастных групп по данным ВОЗ – ранний взрослый (25–35 лет), средний взрослый (36–45 лет), поздний взрослый (46–60 лет).

Пациенты были разделены на две группы, в I группу вошли больные хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени тяжести, во II – со средней степенью тяжести заболевания. Количество обследованных лиц составило: пациентов мужчин с легкой степенью тяжести – 18, со средней степенью тяжести – 51; пациентов женщин с легкой степенью тяжести – 13, со средней – 64.

До начала исследования все пациенты дали письменное информированное согласие на участие. Из исследования исключены пациенты, возраст которых превышал 65 лет, а также беременные женщины. Величина выборки больных, обратившихся за стоматологической помощью в АУ «Городская стоматологическая поликлиника № 3», определялась согласно критериям проведения клинических исследований. Проводилось сравнение неравномерных групп методом ранжирования по степени тяжести заболевания. Для осуществления рандомизированного порядка распределения использовалась последовательная нумерация историй болезни пациентов. Данные представлены в виде среднего и среднеквадратичного отклонения с указанием ошибки среднего.

Для обследования пациентов проводились стандартные клинические методики: опрос, осмотр, пальпация, определялась подвижность зубов, глубина пародонтальных карманов и рецессия десны. С целью определения количества зубного налета и зубного камня, определения налета в придесневой области, степени воспаления десны, состояния тканей пародонта в исследовании использовалась общепринятая индексная оценка. Для определения количества зубного налета в придесневой борозде использовали методику упрощенного индекса гигиены полости рта ОНI – s (по Green – Vermillion). С целью определения толщины налета рассчитывались показатели гигиенического индекса зубной бляшки (PI) Silness – Loe (1964). Оценка распространенности и интенсивности поражения тканей пародонта проводилась с помощью показателей индекса PI (по Russel).

Стандартное комплексное лечение заключалось в предварительной санации полости рта, удалении над- и поддесневого зубного камня, налета, полировки пришеечной и корневой части зубов, кюретаже, избирательном шлифовании (при необходимости), местном медикаментозном лечении с применением аппликаций настойки «Стоматофит А», инстилляций раствором «Мирамистин» 0,01%, повязок с мазью «Метиурациловая» 10%. При сборе анамнеза выясняли жалобы и сроки их проявления. Выявляли наличие у пациентов общесоматических заболеваний, аллергического анамнеза. Выясняли, осуществляется ли больными надлежащий гигиенический уход за полостью рта. При осмотре челюстно-лицевой области отмечали наличие видимых изменений, проводили пальпацию лимфатических узлов головы и шеи бимануально и билатерально. При осмотре полости рта оценивали состояние зубных рядов, слизистой оболочки

рта и горла, ее цвет, увлажненность, наличие патологических изменений. Оценку состояния тканей пародонта осуществляли с помощью зондирования с использованием пародонтального зонда – оценивали наличие кровоточивости десны, глубину пародонтального кармана – PI (по Russel). Зондирование пародонтального кармана осуществляли в 6 точках у каждого зуба. У многокорневых зубов помощью фуркационного зонда оценивали наличие фуркационных дефектов (I, II класс фуркационных дефектов). На основании клинических и дополнительных методов обследования заполняли одонтопародонтограмму по В.Ю. Курляндскому [8]. Помимо индексов гигиены рассчитывали индекс кровоточивости для определения степени воспаления десны. По мере необходимости проводилось хирургическое, ортопедическое и ортодонтическое лечение. Каждому пациенту проводилась профессиональная гигиена зубов с помощью ультразвукового скейлинга аппаратом DTE.D7, включающая удаление над- и поддесневых зубных отложений. Медикаментозное лечение проводили антисептиками в виде ротовых ванночек, аппликаций и ирригаций.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics, в качестве основного метода анализа данных был взят вариант сравнения средних значений, для повышения достоверности полученного результата выполнен расчёт доверительных интервалов с использованием критериев Стьюдента (коридор 3 сигм) и рассчитана средняя ошибка (коэффициент P) для каждого среднего значения.

С каждым пациентом проводилось обучение правильной гигиене полости рта и индивидуальному подбору средств стоматологической гигиены, даны профилактические рекомендации.

Результаты исследования и их обсуждение. В ходе проведенного исследования было выявлено, что значения показателей индексов всех пациентов без учета степени тяжести заболевания до начала комплексного лечения составили: оценка упрощенного ОНI – s (по Green – Vermillion) – $2,9 \pm 1,07$ ($P = 0,011$) балла, гигиенический индекс зубной бляшки (PI) Silness – Loe – $6,8 \pm 1,22$ ($P = 0,09$) балла, PI (по Russel) – $1,9 \pm 0,77$ ($P = 0,012$) балла (рис. 1).

Интерпретация клинической оценки результатов стандартного лечения осуществлялась через 30–35 дней с момента начала проведения комплекса лечебных мероприятий.

Определение уровня гигиены рта упрощенного индекса ОНI – s (по Green – Vermillion) выявило $0,74 \pm 0,32$ ($P = 0,010$) балла, гигиенический индекс зубной бляшки (PI) Silness – Loe – $3,41 \pm 1,09$ ($P = 0,009$) балла. Динамика купирования воспалительного процесса пародонта всех пациентов независимо от критериев распределения PI (по Russel) составила $1,38 \pm 0,54$ ($P = 0,010$) балла (рис. 1).

До начала стандартного комплексного лечения были определены средние значения показателей пациентов с хроническим генерализованным пародонтизом легкой и средней степенью тяжести, которые составляли в упрощенном индексе ОНI-s (по Green – Vermillion) с легкой степенью – $2,3 \pm 1,78$ ($P = 0,011$) балла, со средней степенью – $3,03 \pm 1,68$ ($P = 0,010$) балла. Значение гигиенического индекса зубной бляшки (PI) Silness – Loe у пациентов легкой степени тяжести – $7,7 \pm 2,04$ ($P = 0,013$) балла, у пациентов средней степени тяжести – $7,4 \pm 2,17$ ($P = 0,011$) балла. Показатели PI (по Russel) легкой степени составили $1,32 \pm 0,94$ ($P = 0,010$) балла, средней – $2,08 \pm 0,85$ ($P = 0,010$) балла (рис. 2).

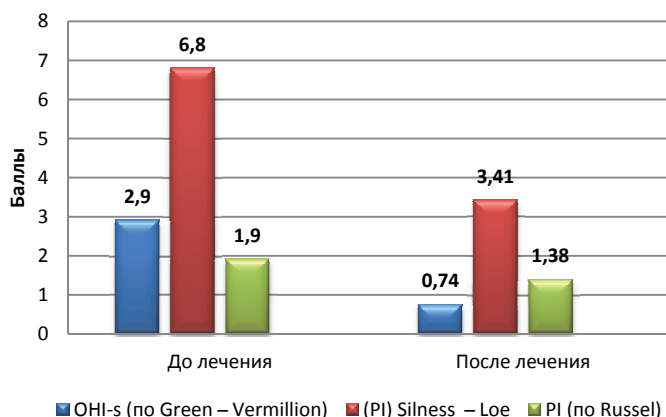


Рис. 1. Сравнительный анализ средних показателей критериев индексной оценки больных хроническим генерализованным пародонтитом до начала комплексного лечения и после его завершения

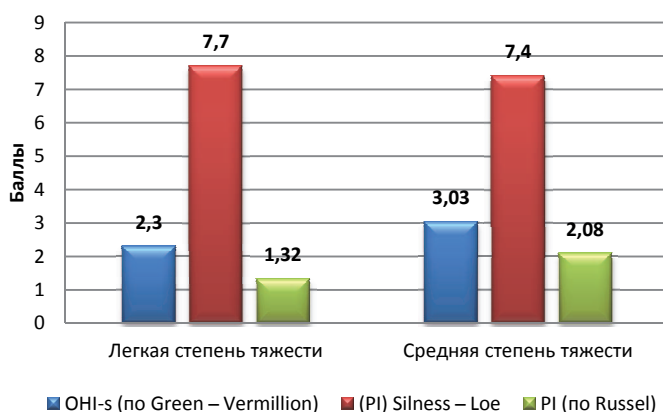


Рис. 2. Средние показатели индексной оценки до начала стандартного комплексного лечения больных хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степени тяжести

В ходе исследования были выявлены средние значения у пациентов с легкой и средней степенью тяжести пародонтита после завершения комплексного лечения: упрощенный индекс OHI – s (по Green – Vermillion) – $0,5 \pm 0,15$ ($P = 0,013$) балла у пациентов с легкой степенью тяжести, $0,8 \pm 0,21$ ($P = 0,014$) балла – у пациентов со средней степенью тяжести, гигиенический индекс зубной бляшки (PI) Silness – Loe у пациентов с легкой степенью тяжести – $2,6 \pm 0,95$ ($P = 0,011$) балла, $3,6 \pm 1,01$ ($P = 0,011$) балла – у пациентов со средней степенью тяжести. PI (no Russel) у пациентов с легкой степенью тяжести составил $1,15 \pm 0,81$ ($P = 0,008$) балла, у пациентов со средней степенью тяжести – $1,67 \pm 0,090$ ($P = 0,010$) балла (рис. 3).



Рис. 3. Средние показатели индексной оценки после стандартного комплексного лечения больных хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степени тяжести

Таким образом, проведение анализа индексной оценки пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степени тяжести позволяет наглядно оценить их стоматологический статус.

Выводы. 1. После завершения комплекса лечебных мер вне зависимости от степени тяжести заболевания значительно снизились критерии упрощенного индекса OHI – s (по Green – Vermillion) на $1,8 \pm 0,9$ ($P = 0,011$) балла у пациентов с легкой степенью тяжести, на $2,23 \pm 0,91$ ($P = 0,012$) балла у пациентов со средней степенью и гигиенический индекс зубной бляшки (PI) Silness – Loe – легкая степень на $5,1 \pm 1,74$ ($P = 0,014$) балла, средняя – на $3,8 \pm 1,17$ ($P = 0,014$) балла. Это позволило утверждать, что гигиеническое состояние рта пациентов улучшилось.

2. Купирование воспалительного процесса структур десны PI (по Russel) произведено до показателей I стадии заболевания – в группе пациентов с легкой степенью тяжести заболевания на $0,17 \pm 0,09$ ($P = 0,014$) балла, со средней степенью на $0,41 \pm 0,18$ ($P = 0,013$) балла.

Литература

1. Абдурахманов Г.Г., Омарова Х.О., Тайгибов Г.Н. Предпосылки обращаемости населения за пародонтологической помощью в стоматологические учреждения // Современная наука: Актуальные проблемы теории и практики. 2019. № 9. С. 93–97.
2. Липина Т.В., Еловикова Т.М., Григорьев С.С. Клиническая оценка стоматологического статуса пациентов пожилого возраста с хроническим пародонтитом и частичной потерей зубов на этапе подготовки к ортопедическому лечению // Материалы Международного конгресса «Стоматология Большого Урала» (Екатеринбург, 04-06 декабря 2019 г.). Екатеринбург, 2020. С. 90–92.
3. Мамедов Р.М., Садыгова Н.Н., Ибрагимова Л.К. Оптимизация методов профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта // Проблемы стоматологии. 2019. Т. 15, № 2. С. 114–121.
4. Степанова, А. И., Нагаева М.О., Дзюба Е.В. Динамика качества жизни больных хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести на фоне традиционного лечения // Проблемы стоматологии. 2019. Т. 15, № 2. С. 32–36.
5. Хайбуллина Р.Р., Гильмутдинова Л.Т., Герасимова Л.П., Хайбуллина З.Р. Немедикаментозные технологии в медицинской реабилитации пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом // Физиотерапия, бальнеология, реабилитация. 2017. Т. 16, № 3. С. 140–144.
6. Хайбуллина Р.Р., Гильмутдинова Л.Т., Герасимова Л.П. Программа медицинской реабилитации пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести // Уральский медицинский журнал. 2016. № 7(140). С. 10–13.
7. Шинкевич В.И., Кайдашев И.П. Роль факторов иммунных клеток в ремоделировании десны при хроническом генерализованном заболевании пародонта // Стоматология. 2012. № 91(1). С. 23–27.

8. Янушевич О.О., Гринин В.М., Почтаренко В.А., Рунова Г.С. и др. Заболевания пародонта. Современный взгляд на клинко-диагностические лечебные аспекты / под ред. О.О. Янушевича. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 160 с.

9. Chiu-Wen Su. Receiver operating characteristic curve-based prediction model for periodontal disease updated with the calibrated community periodontal index. *Journal of Periodontology*, 2017, vol. 88, no. 12, pp. 1348–1355.

10. Costa F.O., Costa A.A., Cota LOM. The use of interdental brushes or oral irrigators as adjuncts to conventional oral hygiene associated with recurrence of periodontitis in periodontal maintenance therapy: a 6-year prospective study. *Periodontol.*, 2020, vol. 91, no. 1, pp. 26–36.

11. Fardal O. Interviews and assessments of returning non-compliant periodontal maintenance patients. *Journal of Clinical Periodontology*, 2006, vol. 33, no. 3, pp. 216–220.

МИХАЙЛОВА ИРИНА ГЕННАДЬЕВНА – аспирантка кафедры ортопедической стоматологии, ассистент кафедры терапевтической стоматологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (kuligina_irina@mail.ru).

МОСКОВСКИЙ АЛЕКСАНДР ВЛАДИМИРОВИЧ – доктор медицинских наук, профессор кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (moskov_av@mail.ru).

УРУКОВ ЮРИЙ НИКОЛАЕВИЧ – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ортопедической стоматологии и ортодонтии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (ortstomkaf@gmail.com).

КАРПУНИНА АНТОНИНА ВЯЧЕСЛАВОВНА – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой терапевтической стоматологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (ctschg@gmail.com).

МОСКОВСКАЯ ОЛЕСЯ ИГОРЕВНА – кандидат биологических наук, доцент кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (moskov_av@mail.ru).

СПИРИДОНОВА ОЛЬГА ИВАНОВНА – ассистент кафедры терапевтической стоматологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (ctschg@gmail.com).

Irina G. MIKHAILOVA, Aleksandr V. MOSKOVSKIY, Yuriy N. URUKOV, Antonina V. KARPUNINA, Olesya I. MOSKOVSKAYA, Ol'ga I. SPIRIDONOVA

RANDOMIZED STUDY OF INDEX SCORE INDICATORS IN PATIENTS WITH CHRONIC PERIODONTITIS IN THE CHUVASH REPUBLIC

Keywords: dentistry, comparative analysis, oral hygiene indices, plaque accumulation indices.

The aim of this work was to determine the values of plaque accumulation indices and oral hygiene indices, to conduct a comparative assessment before the start of multimodality therapy in patients with mild and moderate parodontitis and after its completion among the adult population of the Chuvash Republic. The study of index evaluation values of 146 patients aged 33–62 years with a diagnosis "chronic generalized parodontitis of mild and moderate severity" was conducted. The age range was determined by the criteria for dividing the age groups according to WHO data – early adult (25–35 years), middle adult (36–45 years), late adult (46–60 years). The examination was carried out according to standard clinical methods of simplified oral hygiene index OHI-s (according to Green – Vermillion), dental plaque hygiene index (PI) Silness-Loe (1964), evaluation of the state of periodontal tissues PI (by Russel). The authors present the criteria for evaluating the indices before the start of standard treatment and after its completion for all the studied patients and in groups with mild and moderate severity of chronic generalized parodontitis. The authors give as well a comparative analysis of the patients' index assessment depending on the severity of the disease, the dynamics of the infection resolution in groups with different degrees of parodontitis severity.

References

1. Abdurakhmanov G.G., Omarova Kh.O., Taigibov G.N. *Predposylki obrashaemosti naseleniya za parodontologicheskoy pomoshyu v stomatologicheskie uchrezhdeniya* [Prerequisites for the appeal of the population for periodontal care in dental institutions]. *Sovremennaya nauka: Aktual'nye problem nauki i praktiki* [Modern science: Actual problems of theory and practice], 2019, no. 9, pp. 93–97.

2. Lipina T.V., Elovikova T.M., Grigoriev S.S. *Klinicheskaya ocenka stomatologicheskogo statusa pacientov pozhilogo vozrasta s hronicheskim parodontitom I chastichnoy poterey zubov na etape*

podgotovki k ortopedicheskomu lecheniyu [Clinical assessment of the dental status of elderly patients with chronic periodontitis and partial loss of teeth at the stage of preparation for orthopedic treatment]. In: *Mezhdunarodnyy Kongress «Stomatologiya Bol'shogo Urala»* [In the collection: International Congress "Dentistry of the Big Urals"]. Ekaterinburg, 2020, pp. 90–92.

3. Mamedov R.M., Sadigova N.N., Ibragimova L.K. *Optimizatsiya metodov profilaktiki i lecheniya vospalitel'nykh zabolevaniy parodonta* [Optimization of methods of prevention and treatment of inflammatory periodontal diseases]. *Problemi stomatologii*, 2019, vol. 15, no. 2, pp. 114–121.

4. Stepanova, A.I., Nagaeva M.O., Dzyuba E.V. *Dinamika kachestva zhizni bol'nykh hronicheskim generalizovannym parodontitom sredney stepeni tyazhesti na fone traditsionnogo lecheniya*. [Dynamics of the quality of life of patients with chronic generalized periodontitis of moderate severity against the background of traditional treatment]. *Problemi stomatologii*, 2019, vol. 15, no. 2, pp. 32–36.

5. Khaibullina R.R., Gilmutdinova L.T., Gerasimova L.P., Khaibullina Z.R. *Nemedikamentoznye tekhnologii v medicinskoj reabilitatsii pacientov s hronicheskim generalizovannym parodontitom* [Non-drug technologies in medical rehabilitation of patients with chronic generalized periodontitis]. *Fizioterapiya, balneologiya, reabilitatsiya*, 2017, vol. 16, no. 3, pp. 140–144.

6. Khaibullina R.R., Gilmutdinova L.T., Gerasimova L.P. *Proqramma medicinskoj reabilitatsii pacientov s hronicheskim generalizovannym parodontitom sredney stepeni tyazhesti* [Medical rehabilitation program for patients with chronic generalized periodontitis of moderate severity]. *Ural'skiy Medicinskiy Zhurnal*, 2016, no. 7(140), pp. 10–13.

7. Shinkevich V.I., Kaidashev I.P. *Rol' faktorov immunnih kletok v remodelirovanii desni pri hronicheskom zabolevanii parodonta* [The role of immune cell factors in gingival remodeling in chronic generalized periodontal disease]. *Stomatologiya*, 2012, no. 91(1), pp. 23–27.

8. Yanushevich O.O., ed., Yanushevich O.O., Grinin V.M., Pochtarenko V.A., Runova G.S. and others. *Zabolevaniya parodonta. Sovremenniy vzgliad na kliniko-diagnosticheskie lechebnye aspekty*. [Periodontal diseases. Modern view of clinical and diagnostic therapeutic aspects]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2010, 160 p.

9. Chiu-Wen Su. Receiver operating characteristic curve-based prediction model for periodontal disease updated with the calibrated community periodontal index. *Journal of Periodontology*, 2017, vol. 88, no. 12, pp. 1348–1355.

10. Costa F.O., Costa A.A., Cota LOM. The use of interdental brushes or oral irrigators as adjuncts to conventional oral hygiene associated with recurrence of periodontitis in periodontal maintenance therapy: a 6-year prospective study. *Periodontol.*, 2020, vol. 91, no. 1, pp. 26–36.

11. Fardal O. Interviews and assessments of returning non-compliant periodontal maintenance patients. *Journal of Clinical Periodontology*, 2006, vol. 33, no. 3, pp. 216–220.

IRINA G. MIKHAILOVA – Post-Graduate Student, Department of Prosthetic Dentistry, Assistant Lecturer, Department of Therapeutic Dentistry, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (kuligina_irina@mail.ru).

ALEKSANDR V. MOSKOVSKIY – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Prosthetic Dentistry and Orthodontics, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (moskov_av@mail.ru).

YURIY N. URUKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Prosthetic Dentistry and Orthodontics, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (ortstomkaf@gmail.com).

ANTONINA V. KARPUNINA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Therapeutic Dentistry, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (ctschg@gmail.com).

OLESYA I. MOSKOVSKAYA – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Medical Biology with a Course in Microbiology and Virology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (moskov_av@mail.ru).

OL'GA I. SPIRIDONOVA – Assistant Lecturer, Department of Therapeutic Dentistry, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (ctschg@gmail.com).

Формат цитирования: Михайлова И.Г., Московский А.В., Уруков Ю.Н., Карпунина А.В., Московская О.И., Спиридонова О.И. Рандомизированное исследование показателей индексной оценки у пациентов с хроническим пародонтитом в Республике Чувашия [Электронный ресурс] // *Acta medica Eurasica*. – 2021. – № 1. – С. 33–39. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2021/1/4>. DOI: 10.47026/2413-4864-2021-1-33-39.

В.А. КОЗЛОВ, В.Ю. АЛЕКСАНДРОВА, Ю.В. ВАСИЛЬЕВА,
С.П. САПОЖНИКОВ, П.Б. КАРЫШЕВ

СИСТЕМНЫЙ АМИЛОИДОЗ У МОЛОДЫХ МЫШЕЙ, ИНДУЦИРОВАННЫЙ ВВЕДЕНИЕМ СЛЮНЫ ЧЕЛОВЕКА

Ключевые слова: мыши, экспериментальный амилоидоз, слюна человека, конго красный, почка, селезенка, печень, колориметрия, цитологический анализ.

Актуальность исследования заключается в том, что впервые в эксперименте доказано, что внутрибрюшинное введение слюны человека молодым мышам вызывает развитие системного амилоидоза, сопоставимого с наследственным системным амилоидозом людей, индуцируемым мутагенным изменением лизоцима слюны. Цель исследования: апробация слюны человека как амилоидогена в модельном эксперименте на молодых мышах в сравнении с ранее разработанной нами альбуминовой моделью амилоидоза.

Белых мышей-самцов массой 20,0-25,0 г делили на шесть групп:

Интактные мыши (5); 30 дней 1 раз через день внутрибрюшинно вводили группам:

1 (5) соевый заменитель сливок ТУ 9199-004-58706213-10 15 10 г/100 мл воды 0,1 мл/10 г;

2 (3) слюну здорового человека (СЗЧ) 0,5 мл;

3 (3) СЗЧ и ципрофлоксацин (Ц) 0,05 мг/10 г массы;

4 (3) слюну человека с хроническим тонзиллитом (ремиссия, СХТ);

5 (3) СХТ+Ц.

Масса почек менялась от 176,0±21 мг у интактных мышей (ИМ) до 197±43,0, 195,0±18,0, 195,0±18,0, 183,0±44,0, 153,0±25,0 мг, соответственно. Число клеток в поле зрения эпителия канальцев уменьшалось в 1,3, 1,2, 1,6, 1,4, 1,4 раза от числа клеток в поле зрения у ИМ (380,0±84,0, $p = 0,00$), клеток клубочков – в 1,4, 1,1, 1,3, 1,2, 1,2 раза от числа клеток клубочков у ИМ (34,0±11,0, $p = 0,02$), группы 1–5, соответственно. Площадь клубочков уменьшалась в 2,4, 2,7, 2,3, 2,4, 3,0 раза от средней площади клубочков у ИМ (3163,7±832,7 мкм², $p = 0,0000$). Относительная площадь амилоидного поражения при окрашивании конго красным: 18,4±8,2% (группа 1), 26,7±10,6, 35,0±11,9, 45,7±13,2, 63,6±14,0% (группы 1–5).

Масса и длина селезенки увеличивались от 133,0±16,0 мг (ИМ) в 1,7, 1,7, 1,8, 2,1, 1,7 раза и от 17,0±2,0 мм (ИМ) в 1,2, 1,2, 1,3, 1,4, 1,2 раза, число клеток в поле зрения уменьшалось от 1318±205 (ИМ) в 1,7, 2,0, 3,3, 2,1, 2,0 раза, группы 1–5, соответственно ($p < 0,01$). Относительная площадь амилоидного поражения при окрашивании конго красным: 11,4±9,4%, 28,2±16,0, 27,9±20,8, 20,9±12,2, 16,5±8,3% (группы 1–5).

Масса печени менялась от 1,4±0,15 г (ИМ) до 1,57±0,26, 1,45±0,18, 1,53±0,1, 1,71±0,3, 1,36±0,4 г, число клеток в поле зрения уменьшалось от 67,0±15,0 (ИМ) в 1,9, 1,4, 1,8, 2,5, 1,9 раза, площадь ядер гепатоцитов – от 54,0±12,3 мкм (ИМ) в 3,1, 3,6, 4,2, 3,1, 3,3 раза (группы 1–5 соответственно, $p < 0,01$). Относительная площадь амилоидного поражения при окрашивании конго красным: 6,8±4,6%, 15,3±11,0, 24,5±12,8, 9,8±8,5, 12,6±2,3% (группы 1–5).

Выводы: 1) слюна человека при внутрибрюшинном введении вызывает у молодых мышей тяжелый системный амилоидоз с поражением как минимум печени, почек и селезенки, проявляющий себя в большей степени цитотоксическим действием, чем объемом отложения амилоида; 2) слюна человека содержит более активный амилоидоген, чем альбумин в комплексе с наполнителями рецептуры соевого заменителя сливок; 3) слюна человека с хроническим тонзиллитом в стадии ремиссии более амилоидогенна, чем слюна здорового человека; 4) ципрофлоксацин, вводимый в процессе формирования амилоидной модели в терапевтической дозе, умеренно увеличивает тяжесть амилоидного поражения органов; 5) слюна человека может быть использована для моделирования амилоидоза в эксперименте на молодых мышах; 6) печень, возможно, содержит ферментативные системы, осуществляющие функцию амилоидолазии.

Белок слюны лизоцим, содержащий амилоидную аминокислотную последовательность [5], включен в международную классификацию белков-амилодогенов [11, 12], в которой указан как единственный амилоидогенный белок слюны. Лизоцим изредка является причиной системного наследственного семейного амилоидоза [6]. Амилоидогенность белков-предшественников амилоида, как правило, связывают с предшествующей мутацией в соответствующем гене, приводящей к замене одной из аминокислот, что способствует протеолизу белка по амилоидогенному пути и выделению амилоидной аминокислотной последовательности [5, 16]. Кроме того, причиной спонтанного фолдинга белка-предшественника в амилоидную конформацию является изменение ионной силы среды окружения амилоидогенных белков [2, 9].

Мутации в гене лизоцима, приводящие к заменам Тре56Иле и Гис67Асп, вызывают развитие тяжелого наследственного семейного генерализованного амилоидоза с преимущественным поражением пищеварительных путей и печени [7]. Замена в лизоциме Фен57Иле связана с амилоидозом почек [14], а замена Тгр82Арг сопровождается доминирующим поражением почек с массивными отложениями амилоида в клубочковом мезангии и субэндотелии [15]. Возможное участие собственного лизоцима в формировании локального амилоидоза при хроническом тонзиллите нами было обнаружено ранее в результате выявления амилоида в одиночных слюнных железах, расположенных рядом с эктомированными по поводу хронического тонзиллита миндалинами [8]. В настоящее время лизоцим используется как модельный белок для изучения амилоидного фибриллогенеза в модельных биофизических экспериментах [10, 13]. Тем не менее наиболее часто используемым для формирования амилоидной модели в эксперименте является альбумин – яичный, бычий, реже человека [2–4].

Поскольку ранее нами было обнаружено, что хронический тонзиллит сопровождается амилоидозом миндалин и одиночных слюнных желез у 30% людей с этой патологией [8], нам показалось интересным провести сравнение амилоидогенности альбумина, неоднократно апробированного нами способа формирования амилоидоза [1], с лизоцимом в эксперименте. Сведений о моделировании амилоидоза на животных с помощью лизоцима или слюны человека в доступной литературе мы не нашли.

Цель исследования: изучение влияния слюны человека в модельном эксперименте на молодых мышах на формирование системного амилоидоза в сопоставлении с альбуминовой моделью.

Материал и методы исследования. *Дизайн исследования.* Эксперимент проведен на 22 молодых беспородных белых мышах-самцах массой 20,0–25,0 г, содержащихся в обычных условиях вивария. Животные были разделены на шесть групп: интактные – 5 мышей, содержались вместе с подопытными мышами без имитации каких-либо воздействий; мышам группы 1 моделировали генерализованный амилоидоз ранее апробированным нами способом – внутрибрюшинным введением соевого заменителя сливок ТУ 9199-004-58706213-10 в концентрации 10 г на 100 мл воды один раз в день через день в объеме 0,1 мл на 10 г массы мыши, позволяющим получить стабильный воспроизводимый результат [1]. Мышам группам 2-5 (по три мыши в каждой) внутрибрюшинно вводили слюну людей в количестве 0,5 мл через день в течение 30 дней: группы 2 – слюну здорового человека; группы 3 – слюну здорового человека, санированную ципрофлоксацином; группы 4 – слюну человека с хрони-

ческим тонзиллитом в стадии ремиссии; группы 5 – слюну человека с хроническим тонзиллитом в стадии ремиссии, санированную ципрофлоксацином.

Получение слюны и ее обеззараживание. Слюну получали после предварительного интенсивного полоскания полости рта дистиллированной водой в течение 5 мин для удаления остатков пищи. Ципрофлоксацин в слюну вносили в количестве, обеспечивающем его поступление в суточной дозе 0,05 мг/10 г живой массы мыши.

Гистологическое исследование материала. Животных из эксперимента выводили путем декапитации. Изъятые почки, селезенки и печень гравиметрировали (г), фиксировали 10%-ным нейтральным формалином, обезжировали и заливали парафином по обычному протоколу. На всех этапах приготовления препаратов все манипуляции с ними проводили одновременно в одном объеме окрашивающих сред. Депарафинированные срезы (5 мкм) последовательно окрашивали гематоксилином Карацци, а затем – 1%-ным водным раствором конго красного по Н. Bennhold, обезжировали и заключали в прозрачную среду. Срезы на микроскопе Микмед-5 фотографировали в проходящем белом свете (лампа Feron G4 4000 К). Микрофотографии гистологических препаратов получали с помощью видеоокуляра Levenhuk C800 NG 8M, USB 2.0 при увеличении 400 и разрешении 1280×960 пикселей по 10 микрофотографий с каждого среза. В качестве статистических величин на полученных микрофотографиях в программе LevenhukLite измеряли:

- относительную площадь амилоидного поражения

$$S_{\text{отн. А}} = \frac{\text{Площадь в пикселях, покрашенная в цвета конго красного}}{\text{Площадь всего поля зрения в пикселях}} \times 100\%;$$

- количество клеток почечных канальце в поле зрения, почечных клубочков, селезенки без дифференцировки по типам, гепатоцитов не менее чем на десяти микрофотографиях, которое усредняли;

- площадь почечных клубочков и ядер гепатоцитов (мкм²).

Колориметрия. Цветоанализ микрофотографий осуществляли в программе Color Analysis (GNU лицензия), запускаемой в среде Windows 10 (X22-13124) в эмуляторе Android Nox Player 6.6.1.0 (GNU лицензия). Программа распознает оттенки цвета (аддитивная цветовая RGB модель) и относительную площадь окрашивания микрофотографий каждым оттенком.

Статистическая обработка материала. Достаточность количества подопытных животных обоснована с помощью расчета в online калькуляторе (<https://fdfgroup.ru/poleznaya-informatsiya/stati/vyborok-tipy-vyborok-raschet-oshibki-vyborok/>). Полученные численные данные обработаны методами дескриптивной статистики (<https://www.math10.com/ru/reshenie-zadach-onlain/statisticheskiiy-kalkulyator.html>). Данные представлены в виде $\bar{M} \pm m$, где \bar{M} – средняя, m – стандартная ошибка. После проверки на тип распределения каждой выборки, отличавшийся от нормального, различия между группами определяли с помощью калькулятора z-теста (<https://mathcracker.com/z-test-for-two-means>). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Гистологические препараты были предварительно визуально оценены на морфологическую и цветовую однородность. Гистоморфологический паттерн срезов в пределах группы был однородным.

Почка. Интактная группа. Макро- и микроморфологический паттерн почки интактных мышей соответствовал возрастной норме. Средняя влажная масса почки интактных мышей, число клеток канальцевого эпителия, клеток и площадь клубочков показаны в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Результаты гравиметрии

Группа	M±m	Min	Max	P =
Почка, влажная масса, мг				
Интактная	176,0±21,0	130,0	220,0	
1	197,0±43,0	120,0	320,0	0,0074
2	195,0±19,0	170,0	220,0	0,0426
3	195,0±18,0	168,0	216,0	0,0416
4	183,0±44,0	120,0	230,0	0,5211
5	153,0±25,0	120,0	180,0	0,0186
Селезенка, влажная масса, мг				
Интактная	133,0±16,0	100,0	160,0	
1	223,0±96,0	120,0	372,0	0,0002
2	220,0±30,0	190,0	240,0	0,0015
3	240,0±10,0	150,0	320,0	0,0001
4	280,0±80,0	180,0	320,0	0,0057
5	230,0±10,0	140,0	330,0	0,001
Длина, мм				
Интактная	17,0±2,0	14,0	20,0	
1	21,0±4,0	16,0	33,0	0,0082
2	21,0±1,0	20,0	22,0	0,0027
3	22,0±4,0	18,0	25,0	0,0014
4	23,0±3,0	20,0	26,0	0,0001
5	21,0±3,0	18,0	24,0	0,0052
Печень, влажная масса, г				
Интактная	1,4±0,15	1,1	1,6	
1	1,57±0,26	1,2	1,99	0,0153
2	1,45±0,18	1,27	1,63	0,6053
3	1,53±0,1	1,45	1,6	0,0195
4	1,71±0,3	1,25	2,52	0,085
5	1,36±0,4	1,37	1,75	0,7388

Таблица 2

Результаты цитометрии органов

Группа	M±m	Min	Max	$\rho_{\text{и}} =$	$\rho_{\text{км}} =$	M±m	Min	Max	$\rho_{\text{и}} =$	$\rho_{\text{км}} =$
Почка										
	Число клеток канальцевого эпителия					Площадь клубочков, мкм²				
Интактная	380,0±84,0	170,0	540,0			3163,7±832,7	1518,3	5469,4		
1	292,0±74,0	107,0	410,0	0,000		1319,5±305,6	731,6	2007,6	0,000	
2	312,0±105,0	140,0	553,0	0,002	0,399	1173,5±447,4	496,4	1994,9	0,000	0,116
3	242,0±81,0	24,0	380,0	0,000	0,009	1403,6±303,9	785,0	1925,7	0,000	0,252
4	264,0±45,0	180,0	340,0	0,000	0,060	1324,9±368,3	649,3	2373,3	0,000	0,947
5	277,0±74,0	26,0	430,0	0,000	0,399	1064,0±275,4	5393,0	1543,1	0,000	0,001
	Число клеток клубочков					Относительная площадь амилоидного поражения, %				
Интактная	34,0±11,0	18,0	80,0			18,4±8,2	2,1	58,3		
1	25,0±6,0	12,0	35,0	0,000		26,7±10,6	8,5	45,8	0,000	
2	31,0±10,0	10,0	56,0	0,188	0,003	35,0±11,9	15,0	60,2	0,000	
3	27,0±7,0	15,0	52,0	0,001	0,204	45,7±13,2	23,3	74,2	0,000	
4	29,0±8,0	15,0	43,0	0,021	0,033	63,6±14,0	35,3	88,5	0,000	
5	28,0±7,0	12,0	45,0	0,005	0,058					

Окончание табл. 2

Группа	M±m	Min	Max	$\rho_{и} =$	$\rho_{км} =$	M±m	Min	Max	$\rho_{и} =$	$\rho_{км} =$
Селезенка										
	Число клеток в поле зрения				Относительная площадь амилоидного поражения, %					
Интактная	1318±205	920	1920							
1	793±143	510	1160	0,0000		11,4±9,4	1,1	48,1		
2	674±145	270	970	0,0000	0,0026	28,2±16,0	6,4	61,9	0,0000	
3	403±235	6	800	0,0000	0,0000	27,9±20,8	3,6	89,6	0,0034	
4	640±129	260	860	0,0000	0,0000	20,9±12,2	5,3	62,4	0,0013	
5	661±100	430	830	0,0000	0,0000	16,5±8,3	5,0	36,4	0,0298	
Печень										
	Число гепатоцитов				Площадь ядер гепатоцитов, мкм²					
Интактная	67,0±15,0	38,0	96,0			54,0±12,3	35,3	85,4		
1	35,0±7,0	24,0	51,0	0,0000		17,5±3,6	9,9	27,5	0,0000	
2	47,0±12,0	24,0	73,0	0,0000	0,0000	15,1±3,1	8,8	20,8	0,0000	0,0076
3	37,0±11,0	7,0	60,0	0,0000	0,4043	12,9±5,9	4,5	22,8	0,0000	0,0006
4	27,0±9,0	13,0	46,0	0,0000	0,0003	17,7±5,7	7,8	30,4	0,0000	0,8715
5	36,0±9,0	21,0	59,0	0,0000	0,6328	16,5±2,8	10,7	22,8	0,0000	0,2346
Относительная площадь амилоидного поражения, %										
					$\rho_{п}$	$\rho_{с}$				
1	6,8±4,6	1,9	18,2		0,0000	0,0193				
2	15,3±11,0	3,4	58,3	0,0235	0,0001	0,0006				
3	24,5±12,8	5,7	44,8	0,0001	0,0017	0,4488				
4	9,8±8,5	0,8	2,7	0,3574	0,0000	0,0001				
5	2,6±2,3	0,1	9,0	0,1422	0,0000	0,0000				

Примечание. $\rho_{и}$ – значения p по отношению к интактным животным; $\rho_{км}$ – значения p по отношению к животным из группы «контроль модели»; $\rho_{п}$ – значения p по отношению к аналогичному значению в печени той же группы; $\rho_{с}$ – значения p по отношению к аналогичному значению в селезенке той же группы.

На гистологических срезах, окрашенных в оттенки гематоксилина, клубочки обычной формы и размера, парietальный и висцеральный листки капсулы Шумлянско-Боудена, как правило, плотно прилегают друг к другу. Эпителий канальцев также плотно прилегает друг к другу. При цветоанализе препаратов большая часть препаратов окрашена в оттенки гематоксилина (рис. 1, а). На пустые пространства (серые цвета – просвет канальцев и капсул Шумлянско-Боудена) суммарно приходится 13,4±1,5% площади. На остаточное окрашивание конго красным, по-видимому, приходится 1,8±0,4%. Коричневый и пурпурно-розовые цвета, по-видимому, являются результатом смешивания естественного цвета среза почки и гематоксилина.

Группа 1. Средняя влажная масса почки мышей, подвергшихся моделированию амилоидоза с помощью введения соевого заменителя сливок, статистически значимо увеличена на 12% по сравнению с влажной массой почки у интактных животных (табл. 1). Срезы интенсивно окрашены в оттенки красно-коричневого цвета. Просвет капсул Шумлянско-Боудена и канальцев расширен. Срез похож на ткань, изъеденную молью. Стенки сосудов мышечного типа утолщены, окрашены в цвета конго. Наблюдается выраженная цитопения: клеток эпителия канальцев меньше в 1,3 раза, клеток клубочков – в 1,36 раза, чем у интактных животных. В 2,4 раза уменьшена площадь клубочков, площадь амилоидного поражения срезов составляет пятую часть (табл. 2). Данные цветоанализа представлены на диаграмме под рис. 1, б. Заметно появление новых оттенков красного и пурпурного цвета, последние, видимо, являются результатом смешивания цветов конго, окрасившего диффузно распределенный амилоид, и гематоксилина. Собственно, на чистые цвета гематоксилина приходится 4,8±0,8% площади. Площадь пустого пространства составляет 41,0±1,0%, что в 3,1 раза больше, чем в интактной группе ($p = 0,0000$).

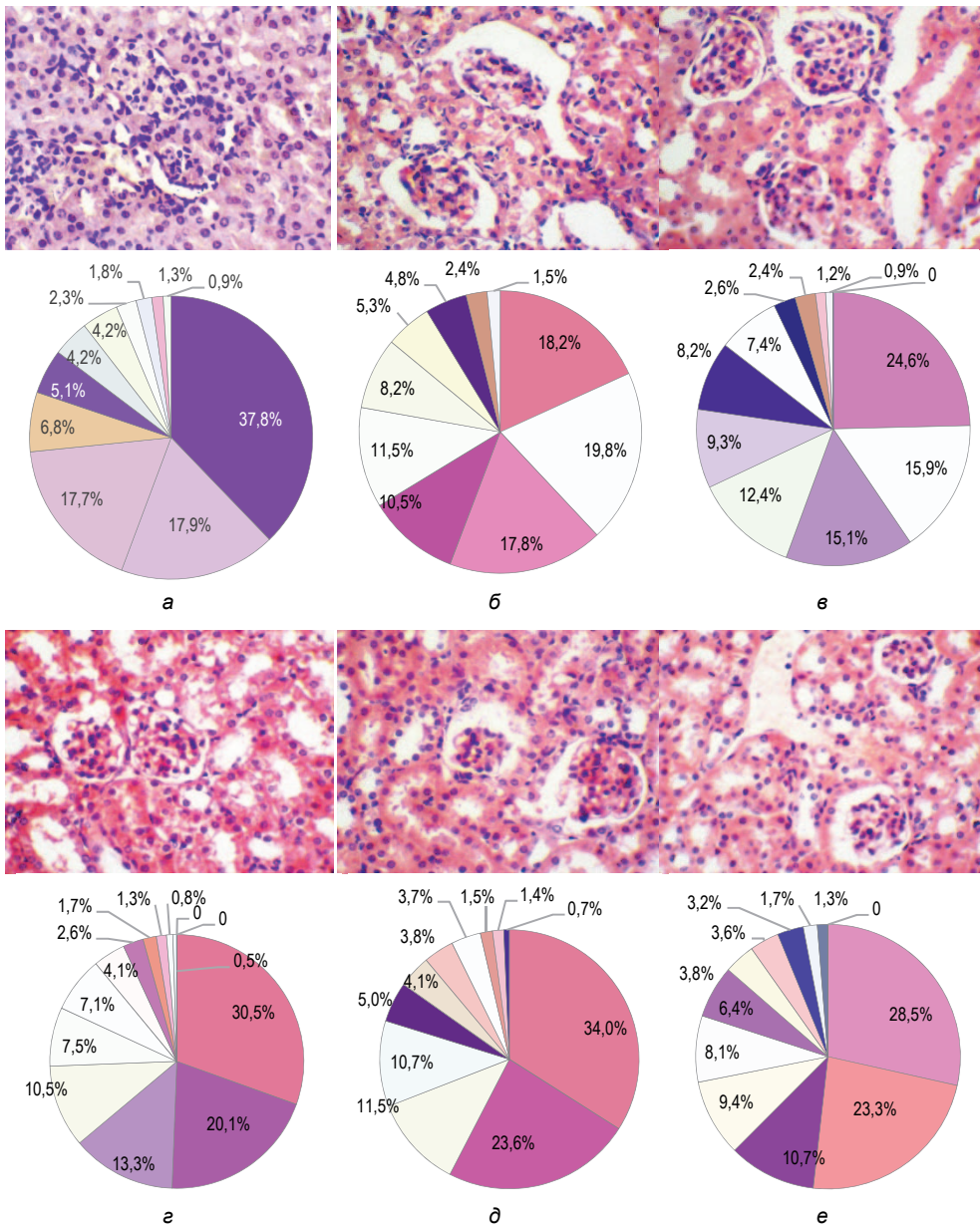


Рис. 1. Различия визуального паттерна амилоидного поражения почек мышей в зависимости от условий эксперимента:
 а – интактная почка здоровых мышей; б – амилоидоз почки, вызванный введением соевого заменителя сливок; в – амилоидоз, вызванный слюной относительно здорового человека; г – амилоидоз, вызванный слюной относительно здорового человека, обеззараженной ципрофлоксацином; д – амилоидоз, вызванный слюной человека с хроническим тонзиллитом; е – патоморфологический статус почки мыши после внутрибрюшинного введения слюны человека с хроническим тонзиллитом, обеззараженной ципрофлоксацином.
 Окраска – гематоксилин, конго красный. Ув. ×400.

Группа 2. Средняя влажная масса почки у интактных животных этой группы аналогична средней влажной массе почки в группе 1 (табл. 1). Число клеток эпителия канальцев и клеток клубочков статистически значительно меньше, чем у интактных животных, но сопоставимо с числом клеток эпителия канальцев и клеток клубочков в группе 2. Площадь клубочков меньше в 2,7 раза. Просветы капсул Шумлянского – Боудена и канальцев расширены. Стенки канальцев утолщены. Междольковые артерии окрашены в цвета конго (рис. 1, в). Вены полнокровны. По данным цветоанализа на окрашивание конго приходится $24,6 \pm 3,0\%$ площади срезов, что совпадает с результатами замеров в программе LevenhukLite. Пустое пространство суммарно занимает $36,9 \pm 3,6\%$ ($p = 0,0000$ по сравнению с пустым пространством у интактных мышей).

Группа 3. Средняя влажная масса почек этой группы статистически значимо увеличилась в тех же пределах, что и в группах 1 и 2 (табл. 1). При этом число клеток почечного эпителия самое минимальное во всей экспериментальной группе и статистически значимо меньше, чем у интактных животных и в группе 1 (табл. 2). Площадь клубочков сопоставима с площадью клубочков в группе 1 и сильно меньше, чем у интактных животных. Гистологические срезы почек животных этой группы интенсивно окрашены в цвета конго, просвет капсул Шумлянского – Боудена и канальцев увеличен – препараты похожи на изъеденную молью ткань. Сосуды артериального типа окрашены в цвета конго (рис. 1, г). При цветоанализе суммарная площадь закрашивания в цвета конго совпадает с данными, полученными при анализе в программе LevenhukLite. Площадь пустых пространств – $29,7 \pm 2,8\%$, сопоставима с площадью пустых пространств в группах 1 и 2, но больше, чем в интактной группе ($p = 0,0000$).

Группа 4. Средняя влажная масса почки сопоставима с аналогичным показателем интактных животных (табл. 1). Как и в предыдущих случаях, формирование амилоидной модели сопровождается выраженной цитопенией и уменьшением площади клубочков (табл. 2). Площадь амилоидного поражения в 2,5 раза больше, чем в эталонном варианте (группа 1).

Срезы почек интенсивно окрашены в оттенки конго (рис. 1, д). Капсулы Шумлянского – Боудена и просветы канальцев расширены. Стенки сосудов мышечного типа утолщены, содержат конго-положительное вещество. По данным цветоанализа площадь закрашивания в оттенки конго не менее 64% , что в 1,4 раза больше, чем при анализе в программе LevenhukLite. На пустые пространства приходится $25,9 \pm 0,9\%$ площади (суммарно).

Группа 5. Средняя влажная масса почек в этой группе оказалась минимальной и даже меньше, чем у интактных мышей (табл. 1). Возможно, это обусловлено тем, что интенсивность процесса сморщивания клубочков в этой группе была максимальной, а их площадь в 3 раза меньше у интактных мышей и животных групп 1, 3 и 4 ($p = 0,001$, $0,0029$ и $0,0000$, соответственно). Стенки сосудов как мышечного, так и венозного типа утолщены, полнокровны. В отдельных препаратах встречаются кровоизлияния. Если суммировать все длинноволновые тона, полученные при цветоанализе, то площадь закрашивания оттенками красного цвета составляет $55,4 \pm 1,4\%$ (рис. 1, е), что сопоставимо с результатом, полученным при анализе в LevenhukLite (табл. 2). Площадь пустого пространства – $23,0 \pm 1,2\%$.

Селезенка. Интактная группа. Морфологический паттерн интактных селезенок соответствует гистологической норме. Все поле зрения плотно заполнено зрелыми клетками и их предшественниками, наблюдается от одного до трех мегакариоцитов в поле зрения. Белая пульпа хорошо выражена, отделена от красной пульпы мелкими трабекулами (рис. 2, а). Результаты макроморфометрии представлены в табл. 1, количество клеток в поле зрения – табл. 2. Результат цветоанализа серии 30 микрофотографий – на диаграмме.

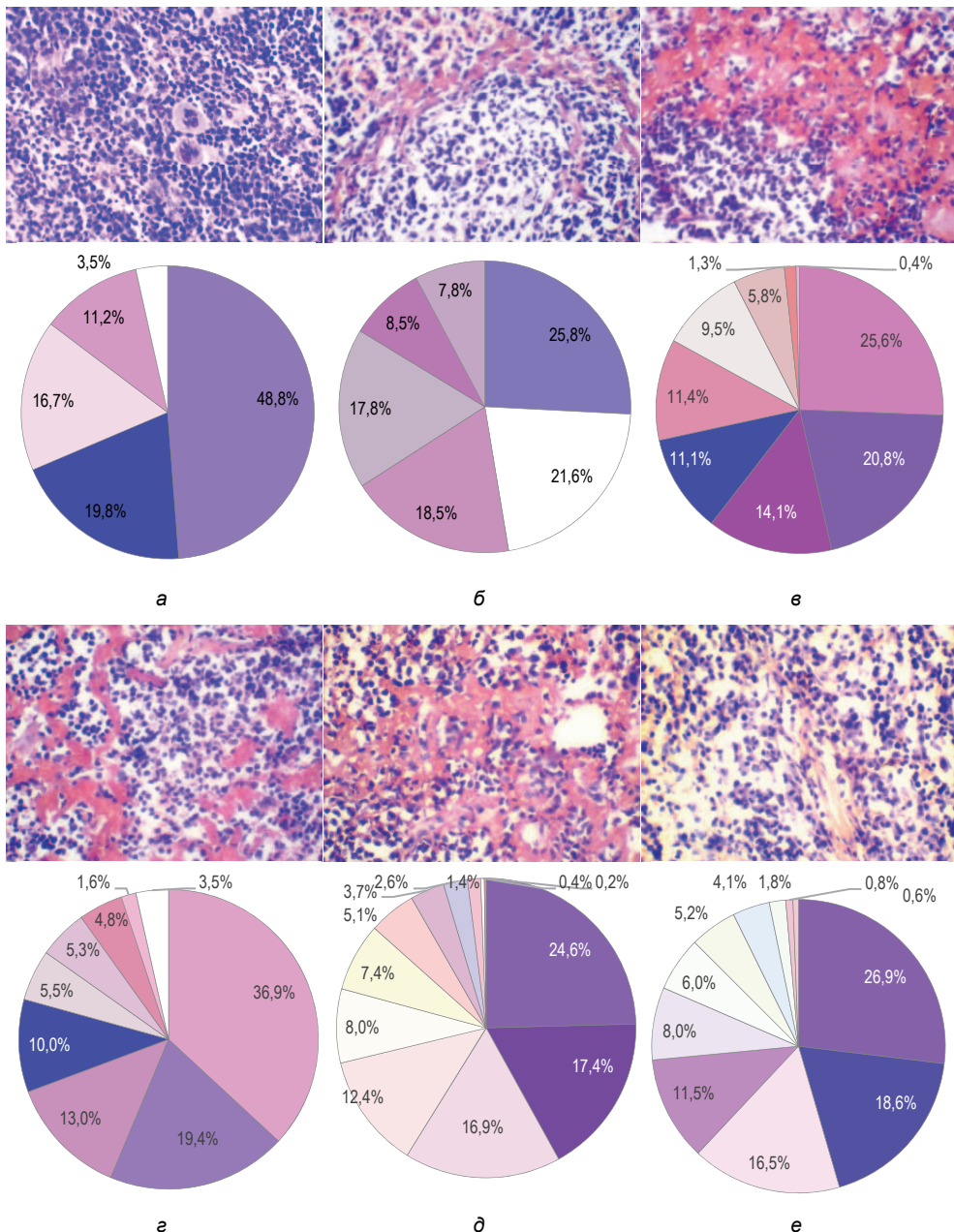


Рис. 2. Различия визуального паттерна амилоидного поражения селезенки мышей в зависимости от условий эксперимента и усредненные колориметрические паттерны соответствующей серии микрофотографий:
а – интактная селезенка здоровых мышей; **б** – амилоидоз селезенки, вызванный введением соевого заменителя сливок; **в** – амилоидоз, вызванный слюной относительно здорового человека; **г** – амилоидоз, вызванный слюной относительно здорового человека, обеззараженной ципрофлоксацином; **д** – амилоидоз, вызванный слюной человека с хроническим тонзиллитом; **е** – амилоидоз, вызванный слюной человека с хроническим тонзиллитом, обеззараженной ципрофлоксацином.
 Окраска – гематоксилин, конго красный. Ув. $\times 400$.

На всех диаграммах цвета сегментов соответствуют полученным при цветоанализе в программе Color Analysis, выдающей результат в виде относительной площади закрашивания (%) каждым цветом, обозначаемым в нотациях аддитивной RGB теории цвета. Преобладают оттенки цвета, свойственные гематоксилину ($68,6 \pm 5,4\%$ суммарно). Белый цвет ($3,5 \pm 0,28\%$) соответствует незакрашенным (пустым) участкам микропрепаратов.

Группа 1. Моделирование амилоидоза [1] сопровождалось статистически значимым увеличением влажной массы селезенки на $67,7\%$ и ее длины – на $16,7\%$ (табл. 1). На микропрепаратах визуально уменьшено количество характерных для селезенки клеток на $39,8\%$, более выраженное в зоне белой пульпы, которая отделена от красной пульпы конго-положительным веществом (табл. 2, рис. 2, б). Относительная площадь амилоидного поражения на препаратах варьирует более чем в 40 раз (табл. 2). При цветоанализе представительство окрашивания гематоксилином уменьшено в 2,7 раза ($p = 0,0000$), а площадь пустых пространств увеличена в 6,2 раза ($p = 0,0000$). Если сопоставить данные табл. 2 и цветовой диаграммы, оттенков, предположительно соответствующих окрашиванию конго красным, объективно больше, чем при визуальной оценке. Расхождения замеров, возможно, обусловлены тем, что отложения конго положительного вещества диффузны и мелкие или менее плотные участки закрашивания визуально не воспринимаются, но доступны для цифрового анализа.

Группа 2. Введение слюны относительно здорового человека сопровождалось амилоидным поражением селезенки, более выраженным, чем в группе 1 (рис. 2, в). Тем не менее средняя влажная масса и длина селезенки сопоставимы (табл. 1). Заселенность селезенки типичными клетками резко снизилась на $48,9\%$ от интактного уровня и на 15% по отношению к заселенности селезенки типичными клетками в группе 1 (табл. 2) при сопоставимой относительной площади амилоидного поражения (табл. 2). Суммарная представленность оттенков гематоксилина (пурпурно-синий и синий цвета) – $31,9 \pm 4,6\%$. Площадь пустых пространств (серый цвет – $9,5\%$) меньше в 2,3 раза, чем в группе 1 ($p = 0,0000$). Возможно, это обусловлено тем, что в данной серии препаратов незакрашенные пространства прижизненно были заполнены амилоидными массами, окрасившимися в цвета конго.

Группа 3. Как ни странно, санация слюны относительно здоровых людей ципфлорксацином в дозе, аутентичной применяемой у людей в клинике, ухудшала ситуацию. В этой группе влажная масса и длина селезенки увеличивались еще больше – на 81% и $29,4\%$, соответственно (табл. 1). Клеточная заселенность уменьшилась в 3,3 раза по отношению к клеточной заселенности у интактных животных и в 2 раза к клеточной заселенности в группе 1 (табл. 2, рис. 2, в). Относительная площадь амилоидного поражения сопоставима с относительной площадью амилоидного поражения в группе 2, но 2,5 раза больше, чем в эталонной группе 1. В цвета гематоксилина окрашено $29,4 \pm 2,3\%$ (суммарно). Площадь пустых пространств аналогична площади пустых пространств в интактной группе.

Группа 4. Судя по результатам макроморфометрии, в этой группе наблюдалось наиболее тяжелое поражение селезенки. Ее масса в 2,1 раза больше, чем средняя масса селезенки у интактных животных, и статистично больше на $26,5\%$, чем в группе 1. Средняя длина селезенки максимальная по сравнению со средней длиной селезенки во всех группах (табл. 1). Тем не менее клеточная заселенность выше, чем в группе 3, и сопоставима с клеточной заселенностью в группе 2, но все-таки более чем в 2 раза меньше, чем у интактных животных, и на $23,9\%$ меньше, чем в группе 1 (табл. 2, рис. 2, д). Относительная площадь амилоидного поражения меньше, чем в группах 2 и 3, но статистично больше, чем в эталонной группе 1. Площадь закрашивания гематоксилином аналогична площади закрашивания гематоксилином в предыдущих группах. Представительство

оттенков конго можно оценить в $54,9 \pm 6,7\%$ суммарно, что, как и в группе 1, больше, чем при анализе в программе LevenhukLite.

Группа 5. Судя по результатам макроморфометрии, эта группа не отличается от групп 1 и 3, но средняя влажная масса и средняя длина селезенки в ней статистически значимо больше, чем у интактных животных (табл. 1). Клеточная заселенность в 2 раза меньше по сравнению с клеточной заселенностью у интактных животных и на 19,9% меньше, чем в группе 1 (табл. 2, рис. 2, е). Но относительная площадь амилоидного поражения лишь в 1,5 раза превышает аналогичный показатель группы 1 и на 26,7% меньше, чем в группе 4 (различия нестатистичны). Закрашиванию гематоксилином подверглась площадь, несколько большая, чем в группах 1-3, а закрашивание оттенками конго – меньше. Что в целом соответствует анализу, проведенному с помощью программы LevenhukLite.

Печень. Интактная группа. Гистоморфологический паттерн печени интактных мышей соответствовал норме. Дольки гексагональной формы выражены хорошо. Желчные протоки умеренно заполнены гранулами желтоватого цвета. В стенках протоков и печеночных балках наблюдается умеренное количество фибробластов. Гепатоциты содержат одно-два ядра, окрашены в оттенки гематоксилина (рис. 3, а). Количество гепатоцитов и их усредненная площадь показаны в табл. 2. При колориметрии получены характерные для печени коричневые тона и оттенки пурпурной пастели, по-видимому получающиеся в результате взаимодействия естественных пигментов среза с гематоксилином (рис. 3, а). На пустые участки ткани приходится $7,1 \pm 0,46\%$, остаточное неспецифическое окрашивание конго – $2,0 \pm 0,1\%$.

Группа 1. Средняя влажная масса печени мышей, подвергшихся моделированию амилоидоза с помощью введения солевого заменителя сливок, статистически значимо увеличена на 12% по сравнению с аналогом у интактных животных (табл. 1). На гистологических срезах заметно, что печеночные дольки теряют гексагональную структуру. Печеночные протоки расширены, их стенки утолщены, содержат конго-положительное вещество. Гепатоциты отделены друг от друга пустыми пространствами, их количество уменьшалось на 47,7% (табл. 2). Ядра гепатоцитов нередко содержат вакуоли (рис. 3, б), по сравнению с площадью ядер гепатоцитов у интактных животных площадь ядер уменьшалась в 3 раза (табл. 2). В оттенки конго окрашено $14,6 \pm 7,2\%$ пространства микрофотографий, что почти в 2 раза больше, чем при анализе в LevenhukLite (рис. 3, б). Различия, вероятно, обусловлены тем, что амилоид в срезах распределен диффузно, и поэтому очень мелкие участки при выделении вручную в программе LevenhukLite не обнаружены. Значительная часть ($25,1 \pm 2,1$ суммарно) приходится на серозеленые цвета – пустые участки, не содержащие клеток (расширенные печеночные протоки). На оттенки конго приходится $20,3 \pm 4,1\%$ (суммарно), что на 25% больше, чем при анализе в LevenhukLite. В оттенки гематоксилина окрашена четверть пространства микрофотографий.

Группа 2. Средняя влажная масса печени статистически не различается с таковой у интактных животных (табл. 1). Но срезы отчетливо окрашены в краснорозовые цвета. Печеночные протоки расширены. Стенки сосудов мышечного типа резко утолщены, окрашены в цвета конго. Периаартериальное пространство и стенки протоков содержат значительное количество фибробластов (рис. 3, в). Количество гепатоцитов уменьшено по сравнению с количеством гепатоцитов у интактных мышей на 30%, но статистично больше в группе 1 (табл. 2). Их площадь в 3,4 раза меньше у интактных животных (табл. 2). Площадь амилоидного поражения в 2,3 раза больше, чем в группе 1 (табл. 2). В оттенки конго окрашено не менее 58,0% площади микрофотографий (рис. 3, в), что более чем в 2 раза больше, чем при анализе в LevenhukLite. На пустые пространства суммарно приходится $6,9 \pm 2,2\%$. Окрашивание ядер гематоксилином интенсивное.

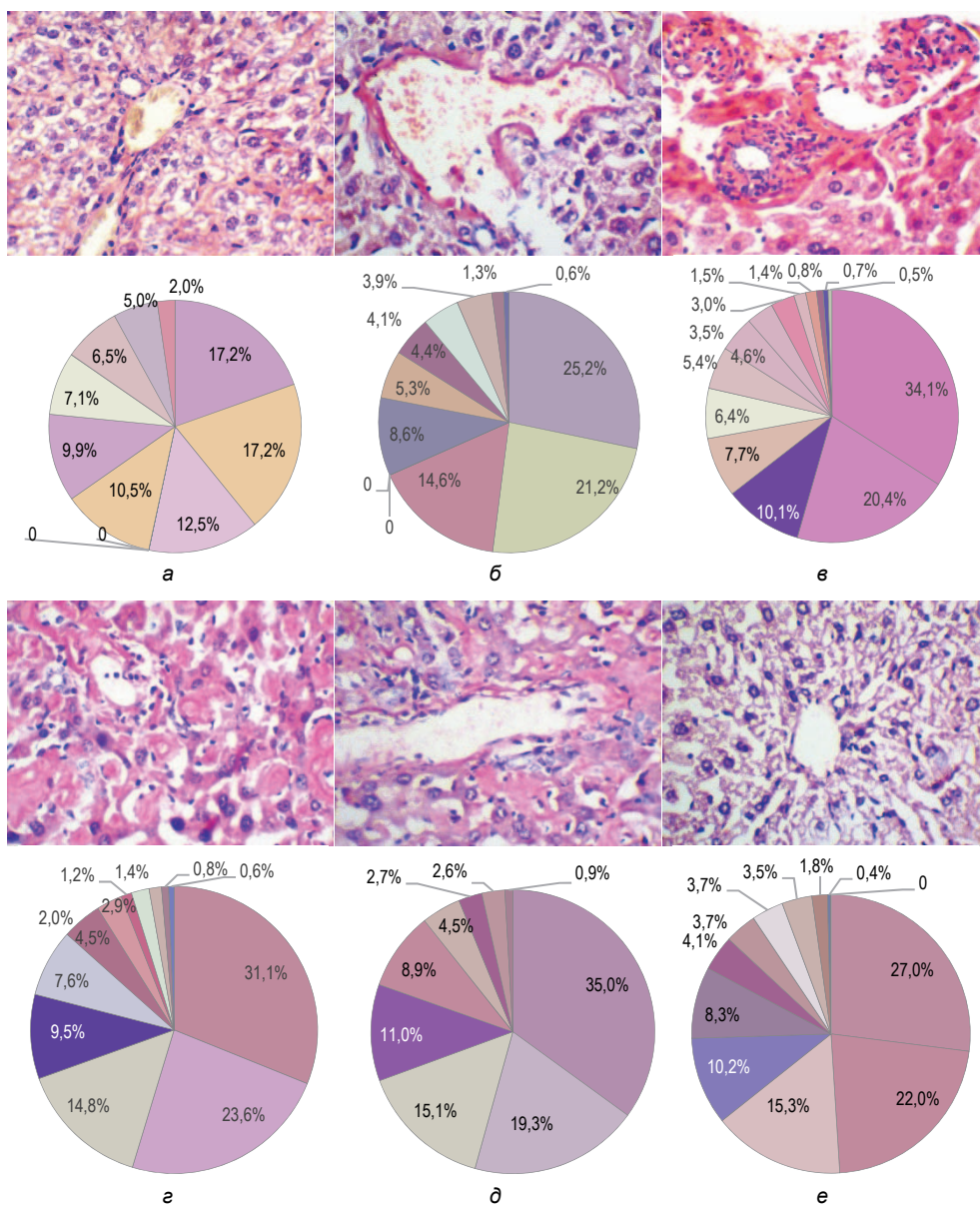


Рис. 3. Различия визуального паттерна амилоидного поражения печени мышей в зависимости от условий эксперимента.

а – интактная печень здоровых мышей; **б** – амилоидоз печени, вызванный введением соевого заменителя сливок; **в** – амилоидоз, вызванный слюной относительно здорового человека; **г** – амилоидоз, вызванный слюной относительно здорового человека, обеззараженной ципрофлоксацином; **д** – амилоидоз, вызванный слюной человека с хроническим тонзиллитом; **е** – патоморфологический статус печени мыши после внутрибрюшинного введения слюны человека с хроническим тонзиллитом, обеззараженной ципрофлоксацином.

Окраска – гематоксилин, конго красный. Ув. $\times 400$.

Группа 3. По сравнению со средней влажной массой печени у интактных мышей средняя влажная масса печени мышей этой группы статистично увеличена (табл. 1). Гистоморфологический паттерн на срезах печени резко отличается от нормального – гексагональная структура долек не прослеживается. Форма гепатоцитов изменена, между ними наблюдаются значительные промежутки пустого пространства. Хроматин в ядрах сконденсирован в отдельные глыбки. Обнаруживаются овальной формы конго-положительные депозиты, размер которых сопоставим с размером гепатоцитов. В стенках сосудов мышечного типа и желчных протоков обнаруживаются отложения конго-положительного вещества (рис. 3, з). Количество гепатоцитов по сравнению с количеством гепатоцитов у интактных мышей уменьшено на 44,8%, площадь ядер гепатоцитов снижена в 4,2 раза (табл. 2). В этой группе наблюдалась максимальная площадь амилоидного поражения печени (табл. 3). Видимо, поэтому при цветоанализе площадь окрашивания в оттенки конго составляет $64,1 \pm 2,8\%$ (суммарно). На пустые пространства приходится $23,8 \pm 0,7\%$ (рис. 3, з). Окрашивание ядер гематоксилином интенсивное.

Группа 4. Средняя влажная масса печени (табл. 1), как и площадь амилоидного поражения (табл. 3), сопоставима со средней влажной массой печени у интактных мышей. Но число гепатоцитов в этой группе мышей минимально по сравнению с числом гепатоцитов в остальных группах и в 2,5 раза меньше, чем у интактных мышей (табл. 2). Площадь ядер гепатоцитов в 3 раза меньше, чем в интактной группе, и сопоставима с площадью ядер гепатоцитов в группе 1 (табл. 2). Хроматин ядер гепатоцитов сконденсирован в глыбки, наблюдаются вакуоли. Печеночные протоки расширены, наблюдаются пустые пространства между гепатоцитами (рис. 3, д). В стенках протоков и между гепатоцитами обнаруживаются скопления конго-положительного вещества. На оттенки конго приходится не менее 66,0%. На пустые пространства – $15,1 \pm 3,0\%$ (рис. 3, д).

Группа 5. Средняя влажная масса печени мышей этой группы сопоставима со средней влажной массой печени в группе интактных мышей (табл. 1). Структура печеночных долек прослеживается. Тем не менее печеночные протоки расширены, а между балками наблюдаются большие пустые пространства. Хроматин ядер сконденсирован в глыбки, в ядрах встречаются вакуоли (рис. 3, е). Но относительная площадь амилоидного поражения в 2,6 раза меньше в группе 1 (табл. 2). Несмотря на это, количество гепатоцитов в 1,9 раза меньше, чем у интактных животных, а площадь ядер гепатоцитов меньше в 3,3 раза (табл. 2). Судя по результатам цветоанализа, оттенками конго окрашено не менее 70% площади микрофотографий, но визуально они выглядят как окрашенные в большей степени гематоксилином, что при объективном анализе не соответствует действительности (рис. 3, д). Визуально от интактных данные препараты отличаются только меньшим количеством ядер. Поскольку полученный нами в программе Color Analysis результат замеров был неожиданным, он был повторен при нескольких замерах всей серии из 30 микрофотографий и был устойчив к замене компьютера.

Таким образом, из наших данных следует, что парентеральное введение слюны человека молодым мышам сопровождается формированием системного амилоидоза с поражением печени, почек и селезенки, что совпадает с известными сведениями об индуцированном мутантной формой лизоцима слюны семейно-наследственном амилоидозе [16]. Парентеральное введение слюны человека вызывало у молодых мышей амилоидное поражение органов

более интенсивное, чем введение альбумина в виде соевого заменителя сливок. Судя по полученным результатам, слюна относительно здорового человека более амилоидогенна, чем слюна человека с хроническим тонзиллитом в стадии ремиссии в отношении печени и селезенки, но не почек. Возможно, это связано с тем, что у людей с хроническим тонзиллитом, при котором не менее чем у 30% больных развивается амилоидоз миндалин и одиночных слюнных желез [8], наблюдается активация амилоидоклазии с выделением соответствующих ферментов в слюну. Второй гипотезой может являться уменьшение выделения в слюну лизоцима, являющегося в данном случае основным претендентом на роль амилоидогена [5, 12]. Наименее поврежденным органом, судя по величинам относительной площади поражения их срезов, оказалась печень, несмотря на то, что белки, всасывающиеся из брюшины после инъекционного введения, в первую очередь поступают в портальный кровоток (табл. 2). Возможно, в нашем эксперименте печень повреждалась меньше потому, что этот орган содержит ферментативные системы, осуществляющие функцию амилоидоклазии. Тем не менее в печени животных всех опытных групп отмечены достоверное снижение числа гепатоцитов и более чем трехкратное уменьшение площади их ядер.

В почках тип амилоидного отложения диффузный с поражением как клубочкового, так и канальцевого отделов нефронов и артериальных сосудов, что согласуется с картиной наследственного амилоидоза человека, вызванного мутациями гена лизоцима [15]. Цитотоксический эффект амилоидогенеза был более выражен в отношении клеток селезенки, где наблюдалось двукратное уменьшение числа клеток (табл. 2). Интересно, что ципрофлоксацин усугублял цитотоксичность амилоидогенеза, что сопровождалось значительными повреждениями клеточных ядер, особенно гепатоцитов. Наблюдалось уменьшение их средней площади, конденсация и фрагментация хроматина с образованием вакуолей в ядре.

Вопреки ожиданиям ципрофлоксацин не оказывал защитного эффекта. Более того, введение ципрофлоксацина со слюной человека с хроническим тонзиллитом в стадии ремиссии усиливало патологический процесс в виде цитопении, сморщивания клубочков и увеличения площади амилоидных отложений. Поскольку ципрофлоксацин не уменьшал амилоидогенность слюны здорового человека, можно предположить, что ее амилоидная активность не связана с присутствием сапрофитных бактерий в слюне. Тем не менее слюна, взятая от человека с хроническим тонзиллитом в стадии ремиссии, видимо, менее амилоидогенна, чем слюна здорового человека. Настораживающим результатом нашего исследования является обнаружение факта умеренной активации амилоидогенеза в печени ципрофлоксацином, что требует дальнейшего изучения.

Судя по полученным нами данным, программный цветовой анализ позволяет получить более объективное и полноценное представление о тинкториальных свойствах окрашиваемых препаратов. Особенно в том случае, если окрашивающийся объект в тканях распределен диффузно. Следует заметить, что объективные методы количественной оценки тяжести амилоидного поражения при изучении микропрепаратов до настоящего времени не разработаны. Данное обстоятельство, по-видимому, является одной из причин отсутствия интереса исследователей к разработке амилоидных моделей на животных и их апробации при разработке антиамилоидных средств.

Исходя из полученных данных, можно сделать ряд выводов:

- 1) слюна человека при внутрибрюшинном введении вызывает у молодых мышей тяжелый системный амилоидоз с поражением как минимум печени, почек и селезенки, сопровождающийся цитотоксическим действием разной степени выраженности;
- 2) слюна человека с хроническим тонзиллитом в стадии ремиссии более амилоидогенна, чем слюна здорового человека;
- 3) ципрофлоксацин, вводимый в терапевтической дозе совместно со слюной, умеренно увеличивает площадь амилоидного поражения почек, но не селезенки и печени;
- 4) слюна человека может быть использована для моделирования амилоидоза в эксперименте на молодых мышцах;
- 5) печень, возможно, содержит ферментативные системы, осуществляющие функцию амилоидолиза.

Литература

1. Козлов В.А., Сапожников С.П., Карышев П.Б. Модель системного амилоидоза у молодых мышей // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2016. Т. 162, № 10. С. 523–527. DOI: 10.1007/s10517-017-3652-y.
2. Козлов В.А., Сапожников С.П., Шептухина А.И., Голенков А.В. Сравнительный анализ различных моделей амилоидоза // Вестник Российской академии медицинских наук. 2015. Т. 70. № 1. С. 5–11.
3. Пат. РФ 2373581(51) МПК G09B23/28. Способ моделирования экспериментального амилоидоза у животных / Габуева А.А., Козырев К.М., Брин В.Б. заявители, патентообладатель Северо-Осетинская государственная медицинская академия. Заявка 2008128201/14, Заявл. 10.07.2008; опубл. 20.11.2009. Бюл. № 32. 8 стр.
4. Пат. РФ 2446482(51) МПК G09B23 / 28. Способ моделирования экспериментального амилоидоза у животных / Брин В.Б., Белокова А.Т., Козырев К.М. заявители, патентообладатель Северо-Осетинская государственная медицинская академия. Заявка 2010146365/14, Заявл. 13.11.2010; опубл. 27.03.2012. Бюл. № 9. 9 стр.
5. Frare E., Mossuto M.F., de Laureto P.P., Dumoulin M., Dobson C.M., Fontana A. Identification of the core structure of lysozyme amyloid fibrils by proteolysis. *J. Mol. Biol.*, 2006, vol. 361, no. 3, pp. 551–561. DOI: 10.1016/j.jmb.2006.06.055.
6. Granel B., Serratrice J., Valleix S., Gâteau G., Droz D., Lafon J., Sault M.C., Chaudier B., Disdier P., Laugier R., Delpech M., Weiller P.-J. A family with gastrointestinal amyloidosis associated with variant lysozyme. *Gastroenterology*, 2002, vol. 123, no. 4, pp. 1346–1349. DOI: 10.1053/gast.2002.36022.
7. Granel B., Valleix S., Serratrice J., Chérin P., Teixeira A., Disdier P., Weiller P.-J., Gâteau G. Lysozyme amyloidosis: report of 4 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, 2006, vol. 85, no. 1, pp. 66–73. DOI: 10.1097/01.md.0000200467.51816.6d.
8. Kozlov V.A., Sapozhnikov S.P., Fufayeva A.I. Chronic tonsillitis as an inducer of the tonsils amyloidosis. In: Proc. of Int. Conf. «Scientific research of the SCO countries: synergy and integration», 2019, pp. 118–127.
9. Mari E., Ricci C., Pieraccini S., Spinuzzi F., Mariani P., Ortore M.G. Trehalose Effect on the Aggregation of Model Proteins into Amyloid Fibrils. *Life (Basel)*, 2020, vol. 10, no. 5, pp. 60. DOI: 10.3390/life10050060.
10. Merlini G., Bellotti V. Lysozyme: a paradigmatic molecule for the investigation of protein structure, function and misfolding. *Clin. Chim. Acta*, 2005, vol. 357, no. 2, pp. 168–172. DOI: 10.1016/j.cccn.2005.03.022.
11. Pepys M.B., Hawkins P.N., Booth D.R., Vigushin D.M., Tennent G.A., Soutar A.K., Totty N., Nguyen O., Blake C.C., Terry C.J., Feest T.G., Zalin A.M., Hsuan J.J. Human lysozyme gene mutations cause hereditary systemic amyloidosis. *Nature*, 1993, vol. 362(6420), pp. 553–557. DOI: 10.1038/362553a0.
12. Sipe J., Benson M., Buxbaum J., Ikeda S., Merlini G., Saraiva M., Westermark P. Amyloid fibril protein nomenclature: 2012 recommendations from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid*, 2012, vol. 19, no. 4, pp. 167–170. DOI: 10.3109/13506129.2012.734345.
13. Swaminathan R., Ravi V.K., Kumar S., Kumar M.V., Chandra N. Lysozyme: a model protein for amyloid research. *Adv. Protein Chem. Struct. Biol.*, 2011. V. 84. P. 63–111. doi: 10.1016/B978-0-12-386483-3.00003-3.

14. Yazaki M., Farrell S.A., Benson M.D. A novel lysozyme mutation Phe57Ile associated with hereditary renal amyloidosis. *Kidney Int.*, 2003, vol. 63, no. 5, pp. 1652–1657. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2003.00904.x.

15. Zhenyu Li, Hui Xu, Dan Liu, Danyang Li, Gang Liu, Su-Xia Wang. Hereditary renal amyloidosis with a variant lysozyme p.Trp82Arg in a Chinese family: case report and literature review. *BMC Nephrol.*, 2019, vol. 20, no. 1, p. 310. DOI: 10.1186/s12882-019-1496-6.

16. Zhou L., Brouwers N., Benilova I., Vandersteen A., Mercken M., Van Laere K., Van Damme P., Demedts D., Van Leuven F., Sleegers K., Broersen K., Van Broeckhoven C., Vandenberghe R., De Strooper B. Amyloid precursor protein mutation E682K at the alternative β -secretase cleavage β -site increases A β generation. *EMBO Mol Med.*, 2011, vol. 3, no. 5, pp. 291–302. DOI: 10.1002/emmm.201100138.

КОЗЛОВ ВАДИМ АВЕНИРОВИЧ – доктор биологических наук, кандидат медицинских наук, профессор кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет имени, Россия, Чебоксары (rooh12@yandex.ru).

АЛЕКСАНДРОВА ВЕРА ЮРЬЕВНА – студентка VI курса медицинского факультета, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (verochka789@mail.ru).

ВАСИЛЬЕВА ЮЛИЯ ВАЛЕРЬЕВНА – студентка VI медицинского факультета, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (yulya-cbx@mail.ru).

САПОЖНИКОВ СЕРГЕЙ ПАВЛОВИЧ – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (adaptagon@mail.ru).

КАРЫШЕВ ПАВЕЛ БОРИСОВИЧ – лаборант кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (pkarmol@mail.ru).

Vadim A. KOZLOV, Vera YU. ALEKSANDROVA, Yulia V. VASILYEVA,
Sergey P. SAPOZHNIKOV, Pavel B. KARYSHEV

SYSTEMIC AMYLOIDOSIS IN YOUNG MICE INDUCED BY HUMAN SALIVA ADMINISTRATION

Key words: mice, experimental amyloidosis, human saliva, Congo red, kidney, spleen, liver, colorimetry, cytological analysis.

The urgency of the study lies in the fact that for the first time it was proved in the experiment that intraperitoneal administration of human saliva to young mice causes the development of systemic amyloidosis, comparable to hereditary systemic amyloidosis in humans, induced by mutagenic changes in saliva lysozyme.

The aim of the research: to test human saliva as an amyloidogen in a model experiment on young mice in comparison with the albumin model of amyloidosis that we developed earlier.

White male mice weighing 20.0–25.0 g were divided into six groups:

Intact mice (5); 30 days 1 time every other day were intraperitoneally administered to groups:

1 (5) soy cream substitute TU 9199-004-58706213-10 15 10 g/100 ml water 0.1 ml/10 g;

2 (3) saliva of a healthy person (SHP) 0.5 ml;

3 (3) SHP and Ciprofloxacin (C) 0.05 mg/10 g of weight;

4 (3) saliva of a person with chronic tonsillitis (remission, SCT);

5 (3) SCT+C.

Kidney weight changed from 176.0±21 mg in intact mice (IM) to 197±43.0, 195.0±18.0, 195.0±18.0, 183.0±44.0, 153.0±25.0 mg, respectively. The number of cells per visual field of the tubular epithelium decreased by 1.3, 1.2, 1.6, 1.4, 1.4 times from the number of cells per visual field in IM 380.0±84.0 ($p = 0.00$), glomerular cells – by 1.4, 1.1, 1.3, 1.2, 1.2 times from the number of glomerular cells in IM 34.0±11.0 ($p = 0.02$), in groups 1-5, respectively. The glomerular area decreased by 2.4, 2.7, 2.3, 2.4, 3.0 times from the average glomerular area in IM (3163.7±832.7 mm², $p = 0.0000$). The relative area of amyloid lesion when stained with Congo red: 18.4±8.2% (group 1), 26.7±10.6, 35.0±11.9, 45.7±13.2, 63.6±14.0% (groups 1-5).

The spleen mass and length increased from 133.0±16.0 mg (IM) by 1.7, 1.7, 1.8, 2.1, 1.7 times and from 17.0±2.0 mm (IM) by 1.2, 1.2, 1.3, 1.4, 1.2 times, the number of cells per visual field decreased from 1318±205 (IM) by 1.7, 2.0, 3.3, 2.1, 2.0 times, groups 1-5, respectively

($p < 0.01$). The relative area of amyloid lesion in Congo red staining: $11,4 \pm 9,4\%$, $28,2 \pm 16,0$, $27,9 \pm 20,8$, $20,9 \pm 12,2$, $16,5 \pm 8,3\%$ (groups 1-5).

The liver mass changed from $1,4 \pm 0,15$ g (IM) to $1,57 \pm 0,26$, $1,45 \pm 0,18$, $1,53 \pm 0,1$, $1,71 \pm 0,3$, $1,36 \pm 0,4$ g, the number of cells per visual field decreased from $67,0 \pm 15,0$ (IM) by 1.9, 1.4, 1.8, 2.5, 1.9 times, the area of hepatocyte nuclei – from $54,0 \pm 12,3$ μm (IM) by 3.1, 3.6, 4.2, 3.1, 3.3 times (groups 1-5, respectively, $p < 0.01$). The relative area of amyloid lesion in Congo red staining: $6,8 \pm 4,6\%$, $15,3 \pm 11,0$, $24,5 \pm 12,8$, $9,8 \pm 8,5$, $12,6 \pm 2,3\%$ (groups 1-5).

Conclusions: 1) human saliva when administered intraperitoneally causes severe systemic amyloidosis in young mice with damage to the liver, kidneys and the spleen, which manifests more by cytotoxic effect than the volume of amyloid deposition; 2) human saliva contains a more active amyloidogen than albumin in combination with fillers of the soy cream substitute formulation; 2) human saliva of a person with chronic tonsillitis in remission is more amyloidogenic than the saliva of a healthy person; 3) Ciprofloxacin, administered in a therapeutic dose during the amyloid model formation, moderately increases the severity of amyloid organ damage; 4) human saliva can be used to simulate amyloidosis in an experiment on young mice; 5) the liver may contain enzymatic systems that perform the function of amyloidoclasia.

References

1. Kozlov V.A., Sapozhnikov S.P., Karyshev P.B. Model sistemnogo amiloidoza u molodykh myshey [Model of systemic amyloidosis in young mice]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*, 2016, vol. 162, no. 10, pp. 523–527. doi: 10.1007/s10517-017-3652-y. Russian.
2. Kozlov V.A., Sapozhnikov S.P., Sheptukhina A.I., Golenkov A.V. Sravnitelnyi analiz razlichnykh modelei amiloidoza [The Comparative Analysis of Various Amyloid Models]. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*, 2015, vol. 70, no. 1, pp. 5–11.
3. Пат. РФ 2373581(51) МПК G09B23/28. Способ моделирования экспериментального амилоидоза у животных / Габеева А.А., Козырев К.М., Брин В.Б. заявители, патентообладатель Северо-Осетинская государственная медицинская академия. Заявка 2008128201/14, Заявл. 10.07.2008; опубл. 20.11.2009. Бюл. № 32. 8 стр. Gabueva A.A., Kozyrev K.M., Brin V.B. *Sposob modelirovaniya eksperimental'nogo amiloidoza u zhivotnykh* [How to model experimental amyloidosis in animals] Patent RF, no 2373581(51), 2008.
4. Пат. РФ 2446482(51) МПК G09B23 / 28. Способ моделирования экспериментального амилоидоза у животных / Брин В.Б., Беликова А.Т., Козырев К.М. заявители, патентообладатель Северо-Осетинская государственная медицинская академия. Заявка 2010146365/14, Заявл. 13.11.2010; опубл. 27.03.2012. Бюл. № 9. 9 стр. Brin V.B., Belikova A.T., Kozyrev K.M. *Sposob modelirovaniya eksperimental'nogo amiloidoza u zhivotnykh* [How to model experimental amyloidosis in animals] Patent RF, no 2446482(51).
5. Frare E., Mossuto M.F., de Laureto P.P., Dumoulin M., Dobson C.M., Fontana A. Identification of the core structure of lysozyme amyloid fibrils by proteolysis. *J. Mol. Biol.*, 2006, vol. 361, no. 3, pp. 551–561. DOI: 10.1016/j.jmb.2006.06.055.
6. Granel B., Serratrice J., Valleix S., Grateau G., Droz D., Lafon J., Sault M.C., Chaudier B., Disdier P., Laugier R., Delpech M., Weiller P.J. A family with gastrointestinal amyloidosis associated with variant lysozyme. *Gastroenterology*, 2002, vol. 123, no. 4, pp. 1346–1349. DOI: 10.1053/gast.2002.36022.
7. Granel B., Valleix S., Serratrice J., Chérin P., Teixeira A., Disdier P., Weiller P.J., Grateau G. Lysozyme amyloidosis: report of 4 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, 2006, vol. 85, no. 1, pp. 66–73. DOI: 10.1097/01.md.0000200467.51816.6d.
8. Kozlov V.A., Sapozhnikov S.P., Fufayeva A.I. Chronic tonsillitis as an inducer of the tonsils amyloidosis. In: Proc. of Int. Conf. «Scientific research of the SCO countries: synergy and integration», 2019, pp. 118–127.
9. Mari E., Ricci C., Pieraccini S., Spinozzi F., Mariani P., Ortore M.G. Trehalose Effect on the Aggregation of Model Proteins into Amyloid Fibrils. *Life (Basel)*, 2020, vol. 10, no. 5, pp. 60. DOI: 10.3390/life10050060.
10. Merlini G., Bellotti V. Lysozyme: a paradigmatic molecule for the investigation of protein structure, function and misfolding. *Clin. Chim. Acta*, 2005, vol. 357, no. 2, pp. 168–172. DOI: 10.1016/j.cccn.2005.03.022.
11. Pepys M.B., Hawkins P.N., Booth D.R., Vigushin D.M., Tennent G.A., Soutar A.K., Totty N., Nguyen O., Blake C.C., Terry C.J., Feest T.G., Zalin A.M., Hsuan J.J. Human lysozyme gene mutations cause hereditary systemic amyloidosis. *Nature*, 1993, vol. 362(6420), pp. 553–557. DOI: 10.1038/362553a0.
12. Sipe J., Benson M., Buxbaum J., Ikeda S., Merlini G., Saraiva M., Westermarck P. Amyloid fibril protein nomenclature: 2012 recommendations from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid*, 2012, vol. 19, no. 4, pp. 167–170. DOI: 10.3109/13506129.2012. 734345.
13. Swaminathan R., Ravi V.K., Kumar S., Kumar M.V., Chandra N. Lysozyme: a model protein for amyloid research. *Adv. Protein Chem. Struct. Biol.*, 2011. V. 84. P. 63–111. doi: 10.1016/B978-0-12-386483-3.00003-3.

14. Yazaki M., Farrell S.A., Benson M.D. A novel lysozyme mutation Phe57Ile associated with hereditary renal amyloidosis. *Kidney Int.*, 2003, vol. 63, no. 5, pp. 1652–1657. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2003.00904.x.

15. Zhenyu Li, Hui Xu, Dan Liu, Danyang Li, Gang Liu, Su-Xia Wang. Hereditary renal amyloidosis with a variant lysozyme p.Trp82Arg in a Chinese family: case report and literature review. *BMC Nephrol.*, 2019, vol. 20, no. 1, p. 310. DOI: 10.1186/s12882-019-1496-6.

16. Zhou L., Brouwers N., Benilova I., Vandersteen A., Mercken M., Van Laere K., Van Damme P., Demedts D., Van Leuven F., Slegers K., Broersen K., Van Broeckhoven C., Vandenberghe R., De Strooper B. Amyloid precursor protein mutation E682K at the alternative β -secretase cleavage β' -site increases A β generation. *EMBO Mol Med.*, 2011, vol. 3, no. 5, pp. 291–302. DOI: 10.1002/emmm.201100138.

VADIM A. KOZLOV – Doctor of Biological Sciences, Professor of the Department of Medical Biology with a Course in Microbiology and Virology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (pooh12@yandex.ru).

VERA Yu. ALEKSANDROVA – 6th Year Student, Medical Faculty, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (verochka789@mail.ru).

YULIA V. VASILYEVA – medical faculty sixth-year student, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (yulya-cbx@mail.ru).

SERGEY P. SAPOZHNIKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Medical Biology with a Course in Microbiology and Virology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (adaptogon@mail.ru).

PAVEL B. KARYSHEV – Laboratory Assistant, Department of Medical Biology with the Course of Microbiology and Virology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (pkarmol@mail.ru).

Формат цитирования: Козлов В.А., Александрова В.Ю., Васильева Ю.В., Сапожников С.П., Карышев П.Б. Системный амилоидоз у молодых мышей, индуцированный введением слюны человека [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2021. – № 1. – С. 40–56. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2021/1/5>. DOI: 10.47026/2413-4864-2021-1-40-56.

Н.В. ЖУРАВЛЕВА, Л.М. КАРЗАКОВА, Т.Л. СМИРНОВА,
С.И. КУДРЯШОВ, Т.С. ЛУТКОВА, А.В. АРХИПОВА

**СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА:
ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ
И ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ**

Ключевые слова: системная красная волчанка, анемия, лейкопения, иммунологические исследования.

Приведен клинический случай системной красной волчанки (СКВ). У пациентки с детского возраста отмечалась доклиническая волчанка: лейкопения, анемия, фотосенсибилизация, васкулит и серологические изменения а-SS-A(+++), но на тот момент данные не соответствовали критериям СКВ. При первоначальном обследовании женщины в возрасте 24 лет в клиническом анализе крови обнаружены гемоглобин 101 г/л, лейкопения $3,2 \times 10^9$ /л, СОЭ 41 мм/ч, гипер-γ-глобулинемия 29%. При иммунологическом анализе крови выявлены а-ДНК (+++), а-SS-A(+++), аSm (+++), аRNP. Установлен диагноз «Системная красная волчанка хронического (по началу) течения, активность 1-й степени (по шкале SLEDA 2 балла): с гематологическими нарушениями (лейкопения), иммунологическими нарушениями (АНА+)». Назначены метипред в дозе 16 мг/сут с последующим снижением дозы до 6 мг/сут и плаквенил 400 мг/сут. Женщина получила стационарное и амбулаторное лечение, многократно консультировалась в ФГБУ «НИИР имени В.А.Насоновой» РАМН. В возрасте 26 лет выставлен диагноз: «Системная красная волчанка, активность 2-й степени с поражением кожи по типу подострой кожной волчанки, хейлита, лимфоаденопатии», в анализах крови выявлены лейкопения, лимфопения, анемия, а также иммунологические нарушения: а-нДНК 93,4 ед/мл, аSm > 200 ед/мл, аRo > 200 ед/мл, С3 0,63 г/л, ревматоидный фактор 69,5 МЕд/мл, АНА(Нер-2) 1/640 Sp. Проводилась комплексная терапия с применением метипреда, циклофосфана, азатиоприна. На фоне проводимой терапии состояние пациентки стабильное, но сохраняются иммунологические нарушения: стойкая высокая позитивность по аRo-SS-A и наличие ревматоидного фактора. Случай демонстрирует необходимость проведения углубленного обследования женщин при анемиях неясного генеза в сочетании с лейкопенией для исключения системных заболеваний соединительной ткани.

Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное заболевание с мультисистемным поражением. Заболевание имеет несколько фенотипов с различными клиническими проявлениями: от кожного до мультиорганного и тяжелого поражения центральной нервной системы. Это многофакторное заболевание с неизвестной этиологией. В этиопатогенезе заболевания играют роль генетические, иммунологические, эндокринные и экологические факторы.

Семейная сегрегация и высокие показатели конкордации у однояйцевых близнецов свидетельствуют о значительном генетическом вкладе в развитие СКВ, хотя очевидной закономерности наследования нет [1, 2].

Женский пол и гормональное воздействие являются значимым фактором риска развития СКВ. Эстрогены и пролактин стимулируют аутоиммунитет и увеличивают выработку фактора активации В-клеток, а также модулируют

активацию лимфоцитов. Использование эстрогенсодержащих контрацептивов и заместительная гормональная терапия в постменопаузе может вызвать активность заболевания.

Более 100 лекарственных препаратов могут вызывать волчаночный феномен [3]. Прокаионамид и гидралазин, сульфаниламиды имеют самую высокую частоту индукции лекарственно-индуцированной волчанки [4]. Ультрафиолетовые лучи приводят к усилению апоптоза клеток и являются одним из самых известных триггеров СКВ. Заболевание преимущественно поражает женщин детородного возраста, причем соотношение женщин и мужчин составляет 9:1. Это заболевание может наблюдаться у детей и лиц пожилого возраста с тенденцией к развитию серозитов и нервно-психических осложнений.

Для прогнозирования течения и клинических особенностей заболевания важно определить профиль аутоантител. Ряд исследований показали развитие серологических аномалий за несколько лет до появления клинической волчанки. Это называется доклинической волчанкой, когда пациент может иметь серологические аномалии, соответствующие СКВ, и некоторые клинические признаки, но они все еще не соответствуют критериям СКВ.

У 90% пациентов начальными признаками заболевания могут быть усталость, недомогание, лихорадка, анорексия и потеря массы. У пациентов с уже установленным диагнозом СКВ при появлении лихорадки и признаков инфекции в первую очередь всегда необходимо исключить активность заболевания, учитывая их иммунодефицитное состояние [5].

Диагноз СКВ должен устанавливаться на основании клинико-лабораторных данных и в соответствии с классификационными критериями: критерии диагноза Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR, 1997 г.) – наличие 4 и более из 11 критериев (чувствительность 90%, специфичность 80%) и критерии диагноза Клиники международного сотрудничества по системной красной волчанке (The Systemic Lupus International Collaborating Clinics – SLICC, 2012 г.) – 4 критерия, один из которых должен быть клинический и один – иммунологический (любой из следующих лабораторных показателей: а-ДНК, АНА, Sm, аКЛ, С3, С4) (чувствительность 95%, специфичность 74%) [6].

При СКВ описано несколько видов аутоантител с различной степенью чувствительности и специфичности. В то время как некоторые аутоантитела могут быть связаны с определенным клиническим проявлением заболевания, другие – могут служить маркером активности.

Антиядерные антитела (АНА) являются отличительным лабораторным признаком заболевания и их необходимо исследовать в первую очередь. Положительные АНА наблюдаются более чем в 97% случаев СКВ. Они могут наблюдаться при ряде других нарушений, а также у значительной доли здорового населения и имеют специфичность лишь в 20% случаев [7].

Антитела к нативной ДНК(а-нДНК) имеют 95% специфичности и наблюдаются только у 60-70% пациентов с СКВ. Таким образом, отрицательная а-нДНК не исключает диагноза СКВ.

А-SS-A и а-SS-B наблюдаются почти в 90% случаев синдрома Шегрена, но могут наблюдаться и при СКВ а-SS-A – до 50%, а-SS-B до 20%). При СКВ они могут быть связаны со вторичным синдромом Шегрена, подострой кожной волчанкой, фоточувствительностью, врожденной блокадой сердца и неонатальной волчанкой.

Антитела к Sm-ядерному антигену (aSm) наблюдаются менее чем у 30% пациентов с СКВ, но имеют 99% специфичности для СКВ. Они всегда ассоциируются с антителами против антигистоновых антител (aRNP), которые наблюдаются почти у 30% пациентов с СКВ.

Антитела к антицентромерам и антитопоизомеразе-I (SCL70) наблюдаются при системном склерозе и редко при СКВ (менее 5%).

Пациенты с СКВ могут иметь также антифосфолипидные антитела (волчаночные антикоагулянты, анти-кардиолипин (aКЛ-и анти-бета-2-гликопротеин-I- антитела) и ассоциированы с большим количеством тромботических осложнений и неблагоприятных исходов, связанных с беременностью.

Кроме того, при активности заболевания повышаются такие маркеры воспаления, как скорость оседания эритроцитов и С-реактивный белок. Для оценки поражения органов необходимо определить сывороточный креатинин, билирубин, трансаминазы – АСТ и АЛТ, осуществить общий анализ мочи и количественное определение белка мочи (24-часовой белок мочи). На рентгенограммах суставов может быть выявлена периартикулярная остеопения. Визуализация грудной клетки с помощью компьютерной томографии, МРТ головного мозга и/или люмбальная пункция должны проводиться при подозрении на специфическое поражение органов, эхокардиография – при подозрении на эндокардит Либмана – Сакса. Биопсия почек всегда должна проводиться при подозрении на волчаночный нефрит.

Обучение пациентов и их эмоциональная поддержка играют центральную роль в лечении СКВ. Пациенты с СКВ должны быть хорошо осведомлены о своем заболевании, а также о важности медикаментозного лечения. Диетические рекомендации должны включать продукты, богатые витаминами D. Все пациенты с СКВ должны избегать прямого воздействия солнца, надевать легкую, свободную темную одежду, закрывающую максимальную часть тела, и использовать солнцезащитные кремы широкого спектра действия (UV-A и UV-B) с фактором защиты от солнца (SPF) 30 или более.

Целью лечения СКВ являются предотвращение повреждения органов и достижение ремиссии. Выбор препаратов (антималарийные препараты, цитотоксические препараты, кортикостероиды, генно-инженерные биологические препараты) определяется поражением органов и систем (табл.) [8, 9, 10].

Лекарственные препараты, применяемые при лечении СКВ

Класс	Препарат
Противомаларийные препараты	Гидроксихлорохин
Кортикостероиды	Метилпреднизолон
	Преднизон
Иммунодепрессанты	Азатиоприном
	Микофенолат мофетил
	Циклофосфамид
Генно-инженерно-биологические препараты	Белимумаб
	Ритуксимаб

Гидроксихлорохин должен применяться у всех пациентов с СКВ, он уменьшает активность болезни и обладает антиромботическими свойствами.

Кортикостероиды почти всегда используются при СКВ. При интерстициальном поражении легких назначают умеренные дозы кортикостероидов с добавлением к лечению препаратов с иммуносупрессивным действием. Вы-

сокие дозы кортикостероидов необходимы для лечения миокардита и коронарного артериита.

Точная диагностика и исключение других потенциальных причин имеют решающее значение до начала лечения нервно-психических проявлений СКВ. В лечении неврита зрительного нерва, асептического менингита, демиелинизирующей болезни применяются высокие дозы кортикостероидов и иммуносупрессивные препараты (циклофосфамид, азатиоприн). Пожизненный прием антикоагулянтов показан в случаях тромбозмболических событий ЦНС, связанных с синдромом антифосфолипидных антител.

Волчаночный нефрит должен быть подтвержден биопсией, которая служит не только для подтверждения диагноза, но и для исключения других нозологий. Индукционная терапия заключается во внутривенной пульс-терапии метилпреднизолоном, с последующей высокой дозой пероральных стероидов в сочетании с микофенолатом мофетилом. Поддерживающая терапия микофенолатом мофетилом (азатиоприном) должна продолжаться не менее 3 лет. Пациенты с волчаночным нефритом нуждаются в очень тщательном мониторинге скорости клубочковой фильтрации и оценке протеинурии в дополнении к другим маркерам активности заболевания СКВ [5].

Целенаправленное лечение – это мечта ревматолога, которая стала реальностью с появлением биологических препаратов. Белimumаб – первый биологический препарат, одобренный для лечения СКВ.

Несмотря на прогресс в лечении СКВ, летальность остается высокой. В течение первых 10 лет выживаемость составляет от 85% до 90%. Основными причинами смертности являются сердечно-сосудистые заболевания, инфекции и заболевания почек [11].

Ранняя диагностика заболевания и проводимая фармакотерапия, направленная на предотвращение повреждения органов, мониторинг и скрининг пациентов на сердечно-сосудистые заболевания и инфекции позволяют улучшить эти показатели.

Осложнения у больных СКВ могут возникать в результате полиорганной недостаточности либо вследствие неблагоприятного действия лекарственных препаратов. Все иммуносупрессивные средства имеют побочные эффекты, начиная от цитопении и гепатотоксичности до повышенного риска развития рака мочевого пузыря (при назначении циклофосфамида).

Лекарственные цитопении легкой степени обычно не требуют лечения. При умеренных и тяжелых цитопениях основой лечения являются кортикостероиды, а рефрактерные цитопении могут потребовать внутривенного проведения пульс-терапии кортикостероидами.

Длительное применение кортикостероидов у пациентов с СКВ приводит к остеопорозу, аваскулярному некрозу, глаукоме, катаракте, увеличению массы тела и возникновению сахарного диабета, риску возникновения инфекции. Кроме того, применение высоких доз кортикостероидов может быть связано с развитием оппортунистических инфекций и острого психоза.

Прием гидроксихлорохина в ряде случаев может привести к необратимой макулопатии и ретинопатии, поэтому рекомендуется тщательный офтальмологический контроль.

Представляем собственное клиническое наблюдение.

Пациентка Б. 1989 года рождения наблюдается у ревматолога по поводу СКВ.

Из анамнеза заболевания известно, что в семилетнем возрасте (в 1996 г.) после инсоляции наблюдался эпизод геморрагических высыпаний на коже голеней. С пубертатного возраста в анализах крови снижение гемоглобина до 100 г/л, стойкая лейкопения до $3,3 \times 10^9$ /л, ускоренное СОЭ до 30 мм/ч. Обследована по месту жительства у гематолога, но причина анемии не установлена, по рекомендации врача принимала препараты железа.

Беременность и роды в 2009 г. протекали без патологии. Через 3 месяца после родов наблюдалась крапивница, которая была связана с употреблением грейпфрутового сока. На внутривенное введение хлористого кальция на коже нижних конечностей появились множественные геморрагические высыпания, что потребовало госпитализации в терапевтическое отделение больницы г. Чебоксары, где на основании клинических и инструментальных данных выставлен диагноз «геморрагического васкулита». Проведено лечение (гепарин, переливание свежезамороженной плазмы, пентоксифиллин) с хорошим эффектом: полный регресс кожных высыпаний.

В мае 2013 г. впервые самостоятельно обратилась на консультацию к ревматологу. В связи с сохранением ускоренного СОЭ до 35 мм/ч и снижением гемоглобина до 100 г/л рекомендовано провести иммунологический анализ крови, в котором выявлены следующие изменения: а-SS-A(+++), РФ (+), гипер- γ -глобулинемия 32% (а-SS-B, аSm, аRNP, Scl-70, а-ДНК – нормальные), заподозрена системная красная волчанка, но базисная терапия не назначена. Пациентке указано на необходимость повторить иммуноблот в динамике через 3 месяца.

В сентябре 2013 г. пациентка отдыхала на юге и много загорала. В октябре 2013 г. при повторном иммунологическом анализе крови: а-ДНК (+++), а-SS-A(+++), аSm (+++), аRNP (+++) (а-SS-B, Scl-70, АНА – нормальные), в связи с этим была госпитализирована в ревматологическое отделение городской больницы. При обследовании в клиническом анализе крови: гемоглобин 101 г/л, лейкопения $3,2 \times 10^9$ /л, СОЭ 41 мм/ч, гипер- γ -глобулинемия 29%. Прямая проба Кумбса – отрицательная.

В стационаре установлен диагноз «Системная красная волчанка хронического (по началу) течения, активность 1-й степени (по шкале SLEDA 2 балла): с гематологическими нарушениями (лейкопения), иммунологическими нарушениями (АНА+). Сопутствующий диагноз: Вероятный синдром Шегрена». Назначены метипред в дозе 16 мг/сут, который пациентка принимала в течение первого месяца, после чего рекомендовано снижение дозы препарата (к ноябрю 2014 г. до 6 мг/сут) и плаквенил 400 мг/сут.

В мае 2015 г. направлена в ФГБУ «НИИР имени В.А. Насоновой» РАМН с целью верификации диагноза и коррекции базисной терапии. В иммунологическом анализе крови имело место: а-ДНК 124 ед/мл (норма до 20), а-SS-A > 200 ед/мл (норма до 25), аSm > 200 ед/мл (норма до 25), РФ 149 МЕ/мл (норма до 15), АНА(Нер-2) 1/640 (норма до 1/160); IgG 17,5 г/л (норма до 17 г/л), а-SS-B норма. Клинические признаки и результаты проведенных исследований свидетельствовали об отсутствии активности заболевания. Диагноз СКВ подтвержден. Не исключались синдром Шегрена и лимфопролиферативное заболевание.

С июня 2015 г. стали появляться единичные эритематозные пятна на коже лица и туловища, нижних конечностей, сопровождавшиеся зудом. Пациентка обратилась на прием к аллергологу по месту жительства, состояние было расценено как аллер-

гическая реакция. Проведено внутривенное введение преднизолона 60 мг № 5 с частичным регрессом кожных высыпаний.

В октябре 2015 г. в иммунологическом анализе крови выявлено нарастание уровня а-ДНК (более 200 ед/мл), снижение СЗ (до 0,78 г/л при норме 0,9-1,8), в клиническом анализе крови гемоглобин 106 г/л, лейкоциты $4,3 \times 10^9$ /л, СОЭ 15 мм/ч. Это свидетельствовало об активности заболевания, поэтому доза метипреда увеличена до 12 мг/сут, плаквенила до 400 мг/сут. Однако при этом эритематозные высыпания приняли генерализованный характер и сопровождалась зудом, шелушением кожи.

В декабре 2015 г. – повторное стационарное лечение в ФГБУ «НИИР имени В.А. Насоновой» РАМН с диагнозом «СКВ, активность 2-й степени с поражением кожи по типу подострой кожной волчанки, хейлита, лимфоаденопатии», в анализах крови выявлены лейкопения ($2,5-2,1-3,5 \times 10^9$ /л), лимфопения ($0,9-0,69 \times 10^9$ /л), анемия (гемоглобин 91-98-103 г/л), а также иммунологические нарушения (а-нДНК 93,4 ед/мл, аSm > 200 ед/мл, аRo > 200 ед/мл, СЗ 0,63 г/л, РФ 69,5 МЕ/мл, АНА(Нер-2) 1/640 Sp. При ЭХОКГ выявлен пролапс митрального клапана 1 степени, миксоматозная дегенерация створок аортального и митрального клапанов. Проводилось лечение: метипред 16 мг/сут и внутривенно по 500 мг № 5, циклофосфан 400 мг. После выписки рекомендовано продолжить прием метипреда до стабилизации клинико-лабораторных показателей с последующим снижением дозы до поддерживающей 8 мг/сут, азатиоприн 100 мг/сут под контролем анализов.

После выписки из стационара состояние оставалось удовлетворительным. В июне-июле 2016 г. находилась на стационарном лечении в ФГБУ «НИИР имени В.А. Насоновой» РАМН с диагнозом «СКВ, активность 1-й степени: с поражением кожи (диффузно-очаговая алопеция), гематологическими нарушениями (лейко- и лимфопения, соответственно: $2,3-3,8 \times 10^9$ /л, $0,89-1,1 \times 10^9$ /л), иммунологическими нарушениями (а-ДНК 45,9 ед/мл, а-Sm > 200 ед/мл, а-SS-A > 200 ед/мл, СЗ 0,85 г/л, РФ 30,3 МЕ/мл, АНА(Нер-2) 1/320 Sp). Тогда же был подтвержден синдром Шегрена по данным сиалографии: «неравномерное заполнение паренхимы и наличие небольших точек контрастного вещества», рекомендовано проведение биопсии малых слюнных желез; офтальмологических признаков сухого синдрома не выявлено. Была проконсультирована у гематолога, выполнена стерильная пункция, результаты которой позволили исключить лимфопролиферативное заболевание. Проведена внутривенно пульс-терапия 1500 мг/сут метипредом, после этого доза препарата внутрь увеличена до 16 мг/сут, снижена доза азатиоприна до 50 мг/сут в связи с лейкопенией. Выписана в удовлетворительном состоянии, постепенно снижала дозу метипреда, с сентября 2016 г. принимала 14 мг/сут. Осенью того же года перенесла ОРВИ, осложнившееся отитом, проведен курс терапии антибиотиками.

При консультации в марте 2017 г. в ФГБУ «НИИР имени В.А. Насоновой» РАМН беспокоили артралгии, сохранялись гематологические изменения (лейкопения $2,6 \times 10^9$ /л, гемоглобин 105 г/л), в то время принимала 14 мг/сут метипед и ферритаб 2 таб/сут. Консультация окулиста – задне-капсулярная катаракта. Пациентка была обсуждена на консилиуме. С учетом низкой активности заболевания, отсутствия поражения внутренних органов, положительной динамики иммунологических показателей крови за 4-летний период наблюдения рекомендовано продолжить терапию метипредом, азатиоприном, гидроксихлорохином. Показаний для назначения генно-инженерных биологических препаратов нет.

В настоящее время пациентка состоит на диспансерном учете у ревматолога по месту жительства, с 2017 г. данных за активность СКВ нет. Ежегодно проводятся консультации ревматолога в ФГБУ «НИИР имени В.А. Насоновой» РАМН с целью коррекции терапии. Общее состояние удовлетворительное. Телосложение правильное, удовлетворительного питания, индекс массы тела (ИМТ) $21,1 \text{ кг/м}^2$. Кожные покровы чистые. Волосы на голове тонкие, редкие, тусклые, кудрявые. Слизистые розовые, чистые. Периферические лимфатические узлы не увеличены, отеков нет. Мышцы развиты удовлетворительно. Артритов нет, движения в суставах в полном объеме. Границы сердца в пределах нормы. Ритм правильный, тоны ясные, систолический шум над верхушкой и во 2-м межреберье слева от грудины. ЧСС 80 в минуту. АД 100/70 мм рт.ст. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД 17 в мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена, селезенка не пальпируется. Поколачивание поясничной области безболезненное. Щитовидная железа не пальпируется. Патологической неврологической симптоматики нет. Общий анализ крови от 20.01.2021 г.: гемоглобин 121 г/л, эритроциты $4,22 \times 10^{12}/\text{л}$, гематокрит 33,9%, лейкоциты $3,7 \times 10^9/\text{л}$, миелоциты 1%, метамиелоциты 0, палочкоядерные нейтрофилы 1%, сегментоядерные нейтрофилы 58%, эозинофилы 0, лимфоциты 30%, моноциты 10%, тромбоциты $218 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 4 мм/ч. Коагулограмма от 20.01.2021 г.: протромбиновый индекс 115,7%, МНО 0,90, АЧТВ 24,4 сек, фибриноген А 2,76 г/л, тромбиновое время 16,1 сек, РФМК 5,0 мг/%.

На фоне проводимой терапии состояние стабильное. Сохраняются и иммунологические нарушения: стойкая высокая позитивность по aRo-SS-A и наличие РФ.

По данным анамнеза, динамического наблюдения и результатам обследований у пациентки – системная красная волчанка, протекающая по хроническому варианту, без явных поражений внутренних органов. Обращает внимание появление заднекапсулярной катаракты, вероятно, как осложнение ГКС терапии.

В настоящее время пациентка получает метипред 8 мг/сут утром, гидроксихлорохин 400 мг/сут, азатиоприн 50 мг/сут, вигантол по 5 кап/сут. Ежедневно занимается ЛФК, избегает инсоляций, переохлаждений и больших физических нагрузок. Работает программистом дистанционно.

Ревматолог в поликлинике по месту жительства осуществляет контроль анализов крови, уровня тромбоцитов, общего анализа мочи 1 раз в месяц, биохимических анализов крови (глюкоза, АЛТ, АСТ, креатинин, общий белок, коагулограмма) – 1 раз в 3 месяц. Показаний для назначения генно-инженерных биологических препаратов в настоящее время нет.

Выводы. Особенность случая – стойко сохраняющиеся лейкопения и анемия, впервые проявившиеся в детском возрасте. У пациентки в течение ряда лет была доклиническая волчанка: наблюдались клинико-лабораторные признаки (фотосенсибилизация, васкулит, анемия, антинуклеарные антитела a-SS-A ++++), но на тот момент они не соответствовали критериям СКВ.

Необходимо помнить о том, что при анемиях неясного генеза в сочетании с лейкопенией у девочек и у женщин репродуктивного возраста необходимо прежде всего исключать системные заболевания соединительной ткани, в том числе и СКВ.

Литература / References

1. Grennan D.M., Parfitt A., Manolios N., Huang Q., Hyland V., Dunckley H., Doran T., Gatenby P., Badcock C. Family and twin studies in systemic lupus erythematosus. *Diseases markers*, 1997, vol. 13(2), pp. 93–98.
2. Brooks W.H., Le Dantec C., Pers J.O., Youinou P., Renaudineau Y. Epigenetics and autoimmunity. *Journal of autoimmunity*, 2010, vol. 34(3), pp. 207–219. DOI: 10.1016/j.jaut.2009.12.006.
3. Solhjo M., Bansal P., Goyal A., Chauhan K. Drug-Induced Lupus Erythematosus. 2020, Jul 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020.
4. Costenbader K.H., Kim D.J., Peerzada J., Lockman S., Nobles-Knight D., Petri M., Karlson E.W. Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Arthritis and Rheumatism*, 2004, vol. 50(3), pp. 849–857. DOI: 10.1002/art.20049.
5. Weening J.J., D'Agati V.D., Schwartz M.M., Seshan S.V., Alpers C.E. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2004, vol. 15(2), pp. 241–250. DOI:10.1097/01.asn.0000108969.21691.5d.
6. Petri M., Orbai A.M., Alarcón G.S., Gordon C., Merrill J.T., Fortin P.R., Bruce I.N. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*, 2012, vol. 64(8), pp. 2677–2686. DOI: 10.1002/art.34473.
7. Carter J.B., Carter S., Saschenbrecker S., Goeckeritz B.E. Recognition and Relevance of Anti-DFS70 Autoantibodies in Routine Antinuclear Autoantibodies Testing at a Community Hospital. *Frontiers in medicine (Lausanne)*, 2018, vol. 5, p. 88. DOI: 10.3389/fmed.2018.00088.
8. Binello N., Cancelli C., Passalacqua S., De Vito F., Lombardi G., Gambaro G., Manna R. Use of Intravenous Immunoglobulin Therapy at Unconventional Doses in Refractory Fulminant Systemic Lupus Erythematosus. *European journal of case reports in internal medicine*, 2018, vol. 5(9), 000934. DOI: 10.12890/2018_000934.
9. Toko H., Tsuboi H., Umeda N., Honda F., Ohyama A., Takahashi H., Abe S., Yokosawa M., Asashima H., Hagiwara S., Hirota T., Kondo Y., Matsumoto I., Sumida T. Intractable Hemophagocytic Syndrome Associated with Systemic Lupus Erythematosus Resistant to Corticosteroids and Intravenous Cyclophosphamide That Was Successfully Treated with Cyclosporine A. *Internal medicine*, 2018, vol. 15, no. 57(18), pp. 2747–2752. DOI: 10.2169/internalmedicine.0571-17.
10. Touzot M., Terrier C.S., Faguer S., Masson I., François H., Couzi L., Hummel A., Quellard N., Touchard G., Jourde-Chiche N., Goujon J.M., Daugas E.; Groupe Coopératif sur le Lupus Rénal (GCLR). Proliferative lupus nephritis in the absence of overt systemic lupus erythematosus: A historical study of 12 adult patients. *Medicine (Baltimore)*, 2017, vol. 96(48), e9017. DOI: 10.1097/MD.0000000000009017.
11. Yurkovich M., Vostretsova K., Chen W., Aviña-Zubieta J.A. Overall and cause-specific mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis and care research (Hoboken)*, 2014, vol. 66(4), pp. 608–616. DOI: 10.1002/acr.22173.

ЖУРАВЛЕВА НАДЕЖДА ВЛАДИМИРОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (Zhuravlevanv@mail.ru).

КАРЗАКОВА ЛУИЗА МИХАЙЛОВНА – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (luizak58@mail.ru).

СМИРНОВА ТАТЬЯНА ЛЬВОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (tismr@mail.ru).

КУДРЯШОВ СЕРГЕЙ ИГОРЕВИЧ – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (medicpro21@mail.ru).

ЛУТКОВА ТАТЬЯНА СЕРГЕЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (lts21@mail.ru).

АРХИПОВА АНАСТАСИЯ ВЛАДИМИРОВНА – врач-ревматолог, Бюджетное учреждение «Республиканская клиническая больница», Россия, Чебоксары (nastya_arh83@mail.ru).

Nadezhda V. ZHURAVLEVA, Louise M. KARZAKOVA, Tatyana L. SMIRNOVA,
Sergey I. KUDRYASHOV, Tatyana S. LUTKOVA, Anastasia V. ARHIPOVA

**SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS:
REVIEW OF MODERN METHODS OF DIAGNOSIS, TREATMENT
AND DESCRIPTION OF THE CLINICAL CASE**

Key words: systemic lupus erythematosus, anemia, leukopenia, immunological studies.

A clinical case of systemic lupus erythematosus (SLE) is presented. Since childhood the patient had preclinical lupus: leukopenia, anemia, photoallergy, vasculitis, and serological changes a-SS-A (+++), but at that time the findings did not meet the criteria for SLE. At the initial examination of the woman at the age of 24 years, a clinical blood test revealed hemoglobin 101 g/l, leukopenia $3.2 \times 10^9/l$, ESR 41 mm/h, hyper- γ -globulinemia 29%. The immunological blood analysis revealed a-DNA (+++), a-SS-A (+++), aSm (+++), aRNP (+++). The diagnosis was "Systemic lupus erythematosus of chronic (at the beginning) course, activity of the 1st degree (2 points by the SLEDA scale): with hematological disorders (leukopenia), immunological disorders (ANA+)". Metypred was administered at a dose of 16 mg/day, followed by the dose reduction to 6 mg/day and Plaquenil 400 mg/day. The woman received inpatient and outpatient treatment, repeatedly consulted in the Federal State Budgetary Institution "V.A. Nasonova Research Institute" under the Russian Academy of Medical Sciences. At the age of 26, the diagnosis was made: "Systemic lupus erythematosus, grade 2 activity with skin lesions of the type of subacute cutaneous lupus, cheilitis, lymphadenopathy", blood tests revealed leukopenia, lymphopenia, anemia, as well as immunological disorders: a-n DNA 93.4 u/ml, aSm > 200 u/ml, aRo > 200 u/ml, C3 0.63 g/l, rheumatoid factor 69.5 mIU/ml, ANA (Hep-2) 1/640 Sp. A complex therapy was performed with the use of Metypred, Cyclophosphane and Azathioprine. Against the background of the therapy, the patient's condition is stable, but immunological disorders are preserved: persistent high positivity for aRo-SS-A and the presence of the rheumatoid factor. The case demonstrates the need for an in-depth examination of women with anemia of unknown origin in combination with leukopenia to exclude systemic diseases of the connective tissue.

NADEZHDA V. ZHURAVLEVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Internal Medicine Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (Zhuravlevanv@mail.ru).

LOUISE M. KARZAKOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Internal Diseases Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (luizak58@mail.ru).

TATYANA L. SMIRNOVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Obstetrics and Gynecology Chuvash State University, Russia, Cheboksary (tismr@mail.ru).

SERGEY I. KUDRYASHOV – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Internal Diseases Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (medicpro21@mail.ru).

TATYANA S. LUTKOVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Internal Diseases Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (lts21@mail.ru).

ANASTASIA V. ARHIPOVA – Rheumatologist, Republican Clinical Hospital, Russia, Cheboksary (nasty_a_rh83@mail.ru).

Формат цитирования: Журавлева Н.В., Карзакова Л.М., Смирнова Т.Л., Кудряшов С.И., Луткова Т.С., Архипова А.В. Системная красная волчанка: обзор современных методов диагностики, лечения и описание клинического случая [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2021. – № 1. – С. 57–65. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2021/1/6>. DOI: 10.47026/2413-4864-2021-1-57-65.

Содержание номера

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- И.Б. Башкова, М.Ю. Анисимова**
ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ
С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В ОНЛАЙН-ФОРМАТЕ (В ФОРМЕ ВЕБИНАРА).... 1
- Т.Г. Денисова, Е.Н. Грузинова, Э.Н. Васильева, А.Е. Сидоров, Е.А. Денисова**
ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D ПАЦИЕНТОК
С НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТЬЮ..... 11
- А.Н. Дмитриева**
АЛГОРИТМ ИССЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЕЙ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА С ПОМОЩЬЮ МУЛЬТИСПИРАЛЬНОЙ
КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ..... 18
- И.Г. Михайлова, А.В. Московский, Ю.Н. УРУКОВ, А.В. Карпунина,
О.И. Московская, О.И. Спиридонова**
РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИНДЕКСНОЙ ОЦЕНКИ
У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАРОДОНТИТОМ В РЕСПУБЛИКЕ ЧУВАШИЯ 33

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- В.А. Козлов, В.Ю. Александрова, Ю.В. Васильева,
С.П. Сапожников, П.Б. Карышев**
СИСТЕМНЫЙ АМИЛОИДОЗ У МОЛОДЫХ МЫШЕЙ, ИНДУЦИРОВАННЫЙ
ВВЕДЕНИЕМ СЛЮНЫ ЧЕЛОВЕКА 40

ОБЗОРЫ

- Н.В. Журавлева, Л.М. Карзакова, Т.Л. Смирнова,
С.И. Кудряшов, Т.С. Луткова, А.В. Архипова**
СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА: ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ
ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ 57