

*Журнал Научное обозрение.  
Медицинские науки  
зарегистрирован Федеральной службой  
по надзору в сфере связи, информационных  
технологий и массовых коммуникаций.  
Свидетельство ПИ № ФС77-57452*

*Учредитель, издательство и редакция:  
НИЦ «Академия Естествознания»,  
почтовый адрес:  
105037, г. Москва, а/я 47*

**Founder, publisher and edition:  
SPC Academy of Natural History,  
post address:  
105037, Moscow, p.o. box 47**

*Подписано в печать 14.12.2018  
Дата выхода номера 14.01.2019  
Формат 60×90 1/8*

*Типография  
НИЦ «Академия Естествознания»,  
410035, г. Саратов,  
ул. Мамонтовой, д. 5*

**Signed in print 14.12.2018  
Release date 14.01.2019  
Format 60×90 8.1**

**Typography  
SPC «Academy Of Natural History»  
410035, Russia, Saratov,  
5 Mamontovoi str.**

*Технический редактор Байгузова Л.М.  
Корректор Галенкина Е.С.*

*Тираж 1000 экз.  
Распространение по свободной цене  
Заказ НО 2018/2  
© НИЦ «Академия Естествознания»*

Журнал «НАУЧНОЕ ОБОЗРЕНИЕ» выходил с 1894 по 1903 год в издательстве П.П. Сойкина. Главным редактором журнала был Михаил Михайлович Филиппов. В журнале публиковались работы Ленина, Плеханова, Циолковского, Менделеева, Бехтерева, Лесгафта и др.

**Journal «Scientific Review» published from 1894 to 1903. P.P. Soykin was the publisher. Mikhail Filippov was the Editor in Chief. The journal published works of Lenin, Plekhanov, Tsiolkovsky, Mendeleev, Bekhterev, Lesgaft etc.**



**М.М. Филиппов (M.M. Philippov)**

С 2014 года издание журнала возобновлено  
Академией Естествознания

**From 2014 edition of the journal resumed  
by Academy of Natural History**

Главный редактор: к.м.н. Н.Ю. Стукова

**Editor in Chief: N.Yu. Stukova**

---

**НАУЧНОЕ ОБОЗРЕНИЕ • МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ**

**SCIENTIFIC REVIEW • MEDICAL SCIENCES**

**[www.science-education.ru](http://www.science-education.ru)**

**2018 г.**

---



***В журнале представлены научные обзоры,  
литературные обзоры диссертаций,  
статьи проблемного и научно-практического  
характера***

The issue contains scientific reviews, literary dissertation reviews,  
problem and practical scientific articles

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

д.м.н., профессор Аверьянов С.В. (Уфа); д.м.н., профессор Аксенова В.А. (Москва); д.м.н., профессор Аллахвердиев А.Р. (Баку); д.м.н., профессор Ананьев В.Н. (Москва); д.м.н., профессор Бегайдарова Р.Х. (Караганда); д.м.н., профессор Белов Г.В. (Ош); д.м.н., профессор Бодиенкова Г.М. (Ангарск); д.м.н., профессор Вильянов В.Б. (Москва); д.м.н., профессор Гажва С.И. (Нижний Новгород); д.м.н., профессор Горбунков В.Я. (Ставрополь); д.м.н., профессор Дгебуадзе М.А. (Тбилиси); д.м.н., профессор Лепилин А.В. (Саратов); д.м.н., профессор Макарова В.И. (Архангельск); д.б.н. Петраш В.В. (Санкт-Петербург); д.б.н., профессор Тамбовцева Р.В. (Москва); д.б.н., профессор Тукшаитов Р.Х. (Казань); д.м.н., профессор Цымбалов О.В. (Краснодар)

---

**СОДЕРЖАНИЕ****Медицинские науки (14.01.00, 14.03.00)**

СОВРЕМЕННАЯ МЕТОДИКА ОБТУРАЦИИ И РЕСТАВРАЦИИ ФРОНТАЛЬНОЙ ГРУППЫ ЗУБОВ <i>Джурова Ш.Ф., Воробьев М.В., Гуцин В.В., Тропина А.А.</i> .....	5
АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: ПРОБЛЕМЫ АДЕКВАТНОГО ВЫБОРА <i>Зверева П.И., Федорин М.М., Скирденко Ю.П., Николаев Н.А.</i> .....	9
ПСИХОАНАЛИТИЧЕСКАЯ ИНТЕРПРЕТАЦИЯ АУТОАГРЕССИВНОГО СИНДРОМА ПРИ СПАЕЧНОЙ БОЛЕЗНИ БРЮШИНЫ <i>Нуртдинов М.А.</i> .....	15
РОЛЬ И УРОВЕНЬ ЭОЗИНОФИЛИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПОЛИПОЗНОМ РИНОСИНУСИТЕ <i>Павлуш Д.Г., Матвеева Н.Ю., Дюйзен И.В.</i> .....	20
ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ <i>Полозова Э.И., Трохина И.Е.</i> .....	24

---

**CONTENTS****Medical sciences (14.01.00, 14.03.00)**

MODERN TECHNIQUES OF OBTURATION AND RESTORATION OF THE FRONTAL GROUP OF TEETH <i>Dzhuraeva Sh.F., Vorobev M.V., Guschin V.V., Tropina A.A.</i> .....	5
ANTITHROMBOTIC THERAPY FOR NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION: PROBLEMS OF PROPER SELECTION <i>Zvereva P.I., Fedorin M.M., Skirdenko Yu.P., Nikolaev N.A.</i> .....	9
PSYCHOANALYTIC INTERPRETATION OF AUTO-AGGRESSIVE SYNDROME IN PERITONEAL ADHESIVE DISEASE <i>Nurtdinov M.A.</i> .....	15
ROLE AND LEVEL OF EOSINOPHILIA IN CHRONIC POLYPOSIS RINESINUSITE <i>Pavlush D.G., Matveeva N.Yu., Dyuyzen I.V.</i> .....	20
WAYS OF INCREASE OF EFFICIENCY OF TREATMENT OF GASTRIC ULCER AND DUODENAL ULCER <i>Polozova E.I., Trokhina I.E.</i> .....	24

УДК 616.314-001.6

## СОВРЕМЕННАЯ МЕТОДИКА ОБТУРАЦИИ И РЕСТАВРАЦИИ ФРОНТАЛЬНОЙ ГРУППЫ ЗУБОВ

<sup>1</sup>Джураева Ш.Ф., <sup>1,2</sup>Воробьев М.В., <sup>2</sup>Гушин В.В., <sup>1</sup>Тропина А.А.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия»,  
Иваново, e-mail: ivanovovita@mail.ru;

<sup>2</sup>Областное бюджетное учреждение здравоохранения  
«Ивановская клиническая больница имени Куваевых», Иваново

Устранение бактерий из корневого канала – это основная цель эндодонтического лечения. С точки зрения эндодонтии целью реставрации зуба после эндодонтического лечения является предотвращение реинфицирования системы корневых каналов. Таким образом, эндодонтическое лечение считается законченным, когда зуб отреставрирован полностью и тем самым предотвращено повторное бактериальное загрязнение. Изучение эффективности obturation корневых каналов зубов осуществлялось методикой конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ). Для контроля качества постэндодонтических реставраций зубов с использованием стекловолоконных штифтов при осмотре, зондировании и диагностике с помощью флосс оценивали целостность реставрации, цвет и прозрачность режущего края. В клинике в течение пяти лет было проведено обследование и лечение 248 пациентов с осложнениями кариеса (261 зуб) в возрасте от 16 до 64 лет без тяжелой соматической патологии и заболеваний пародонта. В ходе исследования зафиксированная герметичность и плотность obturation предотвращает развитие последующих осложнений и гарантирует эффективность лечения в 95,4% случаев в связи с использованием системы Thermafil в сочетании с коронковой реставрацией со стекловолоконными штифтами, которая определена через промежутки времени – в ближайшее время после лечения (7 и 14 дней) и в отдаленные сроки (6, 12 и 24 месяца), однако для полных выводов необходимо дальнейшее наблюдение за пациентами.

**Ключевые слова:** obturation, реставрация, стекловолоконный штифт, гуттаперча

## MODERN TECHNIQUES OF OBTURATION AND RESTORATION OF THE FRONTAL GROUP OF TEETH

<sup>1</sup>Dzhuraeva Sh.F., <sup>1,2</sup>Vorobev M.V., <sup>2</sup>Guschin V.V., <sup>1</sup>Tropina A.A.

<sup>1</sup>Federal State Educational Institution of Higher Education «Ivanovo State Medical Academy»  
of the Ministry of health of Russia, Ivanovo, e-mail: ivanovovita@mail.ru;

<sup>2</sup>Regional budget health care institution «Ivanovo clinical hospital named Kuvaevs», Ivanovo

Elimination of bacteria from the root canal is the main goal of endodontic treatment. From the perspective of endodontics – for restoration of the tooth after endodontic treatment is the prevention of reinvestirovanie of the root canal system. Thus, endodontic treatment is considered complete when the tooth is restored completely, and thus prevent repeated bacterial contamination. The study of the effectiveness of obturation root channels of teeth was carried out by the cone-ray computed tomography (CBCT) technique. To control the quality of postendodontics dental restoration using fiberglass pins for examination, probing and diagnostic with a floss was assessed the integrity of the restoration, color and transparency of the cutting edge. In the clinic for five years, a survey was conducted and treatment of 248 patients with complications of dental caries (tooth 261) aged 16 to 64 years without severe somatic pathology and periodontal disease. In the course of the study, the fixed leakproofness and density of the obturation prevents further complications and ensures that treatment is effective in 95.4% of the cases due to the use of Thermafil system in conjunction to crown restoration with fiberglass pins, which is determined at intervals-in the near future after treatment (7 and 14 days) and in the long term (6, 12 and 24 months), but for the full findings need further monitoring of patients.

**Keywords:** obturation, restoration, fiberglass pin, gutta-percha

Перед началом эндодонтического лечения врач-стоматолог должен предусмотреть целый ряд факторов, которые способны оказать влияние на процесс лечения и на возможность развития осложнений впоследствии [1, 2].

Должны быть учтены такие факторы, как возможность доступа к зубу и восстановления коронки зуба; функциональная и эстетическая ценность зуба; состояние пульпы и околоверхушечных тканей; состояние корня (искривление, перелом, резорбция); состояние корневых каналов

(искривление, проходимость); состояние пародонта; наличие зуба-антагониста; возможность использования зуба для опоры; возрастные изменения в зубе; общее состояние организма; отношение пациента к лечению; характер предыдущего лечения зуба; инструментальное обеспечение; асептический режим лечения; профессиональные возможности врача [3, 4].

Устранение бактерий из корневого канала – это основная цель эндодонтического лечения [5]. С точки зрения эндодонтии – целью реставрации зуба после эндодонти-

ческого лечения является предотвращение реинфицирования системы корневых каналов [6]. Таким образом, эндодонтическое лечение считается законченным, когда зуб отреставрирован полностью и тем самым предотвращено повторное бактериальное загрязнение [7, 8].

Цель исследования: комплексная оценка эффективности obturации корневых каналов и постэндодонтической реставрации зубов.

#### Материалы и методы исследования

Согласно цели работы в период с 2011 по 2016 гг. было проведено обследование и лечение 248 пациентов в возрасте от 16 до 64 лет с различными формами осложнённого кариеса, среди которых женщин – 51%, мужчин – 49%, без тяжелой соматической патологии и заболеваний пародонта.

При обследовании на каждого пациента оформлялась индивидуальная карта, в которой подробно отражались: жалобы пациента; профилактические мероприятия, используемые пациентом; уровень гигиены полости рта, определенный при осмотре; описание клинической картины и обоснованный диагноз после проведенной лучевой диагностики; план эндодонтического и постэндодонтического лечения, согласованный с пациентом.

Всего было проведено лечение 261 фронтального зуба по поводу хронического апикального периодонтита и хронического пульпита в соответствии с алгоритмом медико-инструментального эндодонтического лечения. В зависимости от метода obturации корневых каналов с применением гуттаперчи пациентов разделили на две группы.

В 1-й группе у 123 пациентов (131 зуб) применили метод пломбирования каналов химически пластифицированной холодной гуттаперчей (хлороперчей). Методика основана на способности гуттаперчи размягчаться под воздействием некоторых растворителей. Восстановление коронковой части зубов производили с помощью композитных материалов (Tetric Evoceram).

2-ю группу составили 125 пациентов (130 зубов), в эндодонтической терапии которых применили современный эндодонтический obturator типа Thermafil (система «Therma Prep»), который представляет собой гибкий пластиковый или металлический стержень с ручкой, стандартизированный по системе ISO. Для постэндодонтической реставрации зубов использовали систему Easy Post, включающую наборы стекловолоконных штифтов с инструментами.

Результаты эндодонтического лечения оценивали методикой конусно-лучевой компьютерной томографии. Для оценки качества реставраций с использованием стекловолоконных штифтов придерживались определенных критериев. Проводили детальный анализ состояния отреставрированного зуба, критично исследуя каждый участок зуба. При осмотре, зондировании и диагностике с помощью флосс оценивали целостность реставрации, цвет и прозрачность режущего края.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Клиническая оценка результатов эндодонтического лечения зубов у пациентов 1-й группы с диагнозом хронические формы пульпитов показала, что через 7 дней после проведенной терапии (табл. 1) признаки воспаления сохранялись в  $7,6 \pm 0,53\%$  случаев ( $p < 0,001$ ), что в 2,5 раза чаще, чем во 2-й группе ( $3,0 \pm 0,57\%$ ). При этом отсутствие признаков воспаления в 1-й и во 2-й группе составило  $92,4 \pm 0,55\%$  и  $97,0 \pm 0,59\%$  случаев соответственно.

Клинические критерии результатов лечения хронических форм периодонтитов также зафиксированы достоверно лучше во 2-й группе пациентов, отсутствие признаков воспаления зарегистрировано соответственно в 1-й и во 2-й группах в  $81,5 \pm 0,50\%$  и  $84,4 \pm 0,52\%$  случаев. Неприятные ощущения при перкуссии и болезненность при пальпации отмечается в  $18,5 \pm 0,51\%$  и  $15,6 \pm 0,58\%$  случаев в обследованных группах пациентов.

При осмотре полости рта пациентов 1-й группы через 14 дней после проведенной эндодонтической терапии (табл. 2) признаки воспаления в области  $95,5 \pm 0,40\%$  зубов, вылеченных по поводу хронического пульпита, отсутствовали, перкуссия, пальпация десны в области зуба, проекции верхушки корня и периапикального очага были безболезненны, и зубы полноценно участвовали в акте жевания. Из 65 вылеченных зубов по поводу хронического верхушечного периодонтита после пломбирования корневых каналов лишь в области  $12,3 \pm 0,48\%$  зубов отмечались воспалительные явления.

Во 2-й группе пациентов показатели критериев проведенного эндодонтического лечения зубов хроническими формами пульпитов были в норме ( $100 \pm 0,46\%$ ), признаки воспаления сохранялись только в области  $7,8 \pm 0,44\%$  зубов, леченных по поводу хронических форм периодонтитов.

В обеих группах отмечается подтверждение obturации корневых каналов зубов методикой КЛКТ.

**Таблица 1**

Клиническая оценка результатов через 7 дней после эндодонтического лечения зубов

Группы больных	Наличие признаков воспаления		Отсутствие признаков воспаления	
	Хронические формы Р	Хронические формы Рt	Хронические формы Р	Хронические формы Рt
1-я группа (n P = 66 зубов) (n Pt = 65 зубов)	7,6 ± 0,53***	18,5 ± 0,51***	92,4 ± 0,55***	81,5 ± 0,50***
2-я группа (n P = 66 зубов) (n Pt = 64 зуба)	3,0 ± 0,57	15,6 ± 0,58	97,0 ± 0,59	84,4 ± 0,52

Примечание. \*\*\* –  $p < 0,001$  – статистическая значимость различий между группами больных (по критерию  $\chi^2$ ).

**Таблица 2**

Клиническая оценка результатов через 14 дней после эндодонтического лечения зубов

Группы больных	Наличие признаков воспаления		Отсутствие признаков воспаления	
	Хронические формы Р	Хронические формы Рt	Хронические формы Р	Хронические формы Рt
1-я группа (n P = 66 зубов) (n Pt = 65 зубов)	4,5 ± 0,42	12,3 ± 0,48***	95,5 ± 0,40***	87,7 ± 0,43***
2-я группа (n P = 66 зубов) (n Pt = 64 зуба)	0	7,8 ± 0,44	100 ± 0,46	92,2 ± 0,45

Примечание. \*\*\* –  $p < 0,001$  – статистическая значимость различий между группами больных (по критерию  $\chi^2$ ).

**Таблица 3**

Динамика эндодонтических показателей у больных осложненными формами кариеса через 6 и 12 месяцев после лечения

Оценка качества лечения	Через 6 месяцев			Через 12 месяцев		
	1 гр. (n = 131)	2 гр. (n = 130)	p	1 гр. (n = 131)	2 гр. (n = 130)	p
Полное выздоровление	68,7 ± 0,44	82,3 ± 0,46	***	73,3 ± 0,39	85,3 ± 0,46	***
Неполное выздоровление	23,7 ± 0,42	11,5 ± 0,40	***	19,8 ± 0,33	10,1 ± 0,48	***
Неуспех	7,6 ± 0,40	6,2 ± 0,41	**	5,3 ± 0,36	3,8 ± 0,41	**
Отсутствие выздоровления	0	0	–	1,6 ± 0,20	0,8 ± 0,21	**

Примечание: \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$  – статистическая значимость различий между группами больных (по критерию  $\chi^2$ ).

Результаты лечения осложненных форм кариеса через 6 месяцев после проведенной терапии показали (табл. 3), что в обеих группах пациентов жалобы отсутствовали. Однако «полное выздоровление» или «успех» отмечалось в 68,7 ± 0,44% и 82,3 ± 0,46% случаев ( $p < 0,001$ ) в 1-й и во 2-й группе пациентов соответственно. Отсутствие клинических симптомов и рентгенологическое выявляемое уменьшение поражения периодонтальных тканей по критерию «неполное выздоровление» регистрировалось в ука-

занных группах пациентов в 23,7 ± 0,42% и 11,5 ± 0,40% случаев ( $p < 0,001$ ). Несмотря на то, что ни в одной группе обследуемых больных не наблюдалось явлений критерия «отсутствие выздоровления», тем не менее по результатам рентгенологических исследований отмечались случаи клинических симптомов сохранившейся исходной патологии верхушечного периодонтита. Показатели данного критерия, фиксируемого как «неуспех», составили соответственно 7,6 ± 0,40% и 6,2 ± 0,41% ( $p < 0,01$ ).

Таблица 4

Динамика эндодонтических показателей у больных осложненными формами кариеса в отдаленные сроки лечения

Оценка качества лечения	Через 24 месяца		
	1-ая группа (n = 131)	2-ая группа (n = 130)	p
Полное выздоровление	90,8 ± 0,42	95,4 ± 0,48	***
Неполное выздоровление	6,1 ± 0,47	3,1 ± 0,41	***
Неуспех	3,1 ± 0,40	1,5 ± 0,49	**
Отсутствие выздоровления	0	0	–

Примечание: \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$  – статистическая значимость различий между группами больных (по критерию  $\chi^2$ ).

Через 12 месяцев после лечения рентгенологические признаки регенерации костной ткани («полное выздоровление» или «успех») отмечались в 73,3 ± 0,39% и 85,3 ± 0,46% случаев ( $p < 0,001$ ) в 1-й и 2-й группе соответственно. Случаи «неполного выздоровления» уменьшились и составили 19,8 ± 0,33% и 10,1 ± 0,48% ( $p < 0,001$ ) соответственно. Среди лиц 1-й группы критерий «неуспех» отмечался в 5,3 ± 0,36% случаев, во 2-й группе количество случаев составило 3,8 ± 0,41% ( $p < 0,01$ ). Критерий «отсутствие выздоровления» зарегистрирован в обеих группах, однако частота данного показателя в 1-й группе была в 2 раза больше, чем во 2-й группе пациентов 1,6 ± 0,20% и 0,8 ± 0,21% случаев ( $p < 0,01$ ).

Через 24 месяца результаты исследования показали (табл. 4), что во 2-й группе пациентов методика obturации корневых каналов зубов с использованием системы Thermanfil оказалась более эффективной, критерий «полное выздоровление» или «успех» регистрируется в 95,4 ± 0,48% случаев. В 1-й группе данный показатель зафиксирован реже на 4,6% и составил 90,8 ± 0,42% ( $p < 0,001$ ). Частота «неполного выздоровления» в 1-й группе пациентов встречается в 2 раза чаще 6,1 ± 0,47% ( $p < 0,001$ ), чем среди больных 2-й группы 3,1 ± 0,41%. Показатели критерия результативности «неуспех» оказались минимальными в обеих группах пациентов, однако в 1-й группе пациентов данный показатель встречается в 2 раза чаще 3,1 ± 0,40% ( $p < 0,001$ ), чем во 2-й группе 1,5 ± 0,49%.

Следует подчеркнуть, что ни в одной группе обследуемых лиц случаи «отсутствия выздоровления» не зафиксированы.

Таким образом, клинико-рентгенологическая оценка эффективности различных методов obturации корневых каналов зубов с осложнениями кариеса свидетельствует о том, что применение системы Thermanfil, обеспечивая хорошее краевое прилегание корневого наполнителя к стенкам канала, предотвращает развитие последующих осложнений и гарантирует «полное выздоровление» в 95,4%

случаев. Во всех указанных случаях отмечается нормальная толщина периодонтальной щели до 1 мм, наличие репаративных процессов в периапикальной области, целостная компактная пластинка альвеолы зуба, отсутствие резорбции, плотное трехмерное obturирование корневого канала, пройденного до цементно-дентинного соединения.

### Заключение

На сегодняшний день стратегия профилактики постэндодонтических осложнений включает в себя комплекс оценочных критериев на разных этапах эндодонтической терапии. По анализам клинических и рентгенологических результатов исследованной проведенное лечение можно оценить как «успешное» (согласно стандарту, разработанному Европейским обществом эндодонтистов). Эффективность эндодонтического лечения с применением obturационной системы «Therma Prep» и метода реставрации зубов стекловолоконными штифтами определена через промежутки времени: в ближайшее время после лечения (7 и 14 дней) и в отдаленные сроки (6, 12 и 24 месяца). Однако для полных выводов необходимо дальнейшее наблюдение за пациентами.

### Список литературы

1. Луцкая И.К., Новак Н.В. Этапы эндодонтического лечения зубов // Современная стоматология. 2007. № 1. С. 29–34.
2. Горячев Н.А. Консервативная эндодонтия: практическое руководство. Казань: Медицина, 2002. 140 с.
3. Бабиков А.С., Бусарова Н.И., Скатова Е.А. Роль доступа к корневым каналам в эндодонтическом лечении // Клиническая стоматология. 2008. № 3. С. 28–29.
4. Ruddle C.J. Техника трёхмерной obturации Calamus® // Новости Dentsply. 2010. С. 18–23.
5. Иорданишвили А.К., Салманов И.Б. Эндодонтия: качество и эффективность лечения. СПб.: Человек, 2016. 136 с.
6. Бекмурадов Б.А., Джураева Ш.Ф. Ближайшие и отдалённые результаты obturации корневых каналов с использованием системы «TERMA PREP» // Вестник Авиценны. 2013. № 1 (54). С. 101–104.
7. Багюков Н.М., Иванова Г.Г., Курганова И.М. Сравнительная оценка эффективности методов обработки и пломбирования корневых каналов с использованием современных технологий // Клиническая эндодонтия. 2007. № 3–4. С. 22–27.
8. Бекмурадов Б.А., Джураева Ш.Ф. Оценка результатов эндодонтического лечения зубов с применением различных методов obturации // Наука молодых – Eruditio Juvenium. 2014. № 1. С. 100–104.

УДК 615.222:616.12-009.72-06-005.8

**АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ НЕКЛАПАННОЙ  
ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: ПРОБЛЕМЫ АДЕКВАТНОГО ВЫБОРА****Зверева П.И., Федорин М.М., Скирденко Ю.П., Николаев Н.А.***ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации, Омск, e-mail: niknik.67@mail.ru*

Цель: изучить проблемы назначения пациентам с фибрилляцией предсердий адекватной антитромботической терапии на основе анализа современных клинических рекомендаций и исследований реальной клинической практики. Основные результаты: Выявлено несоответствие между рекомендациями по лечению фибрилляции предсердий и реальным практическим их применением. Несмотря на очевидную необходимость назначения антитромботической терапии, выявлены случаи назначения препарата или назначения устаревшего, а в исключительных случаях – запрещенного лекарственного средства. В качестве основных причин были выделены: низкая осведомленность врачей, высокая стоимость новых препаратов, низкий комплаенс пациентов. Заключение: Вопреки возрастающему уровню информированности врачей о положительных сторонах новых оральных антикоагулянтов, большинство называет препаратом выбора варфарин, так как на данный момент высокая стоимость лечения с помощью прямых оральных антикоагулянтов резко ограничивает их применение. Отходя от прогрессивных методов борьбы с осложнениями при фибрилляции предсердий и выбирая более дешевый и изученный варфарин, врач сталкивается с неготовностью к лечению и самоконтролю широкой группы пациентов, которые неспособны своевременно и постоянно осуществлять лабораторный контроль уровня международного нормализованного отношения (МНО). В свою очередь это приводит либо к возрастанию рисков кровотечения, либо к неэффективности проводимой терапии. Таким образом, на данный момент не существует оптимального решения в выборе препаратов для профилактики инсульта при фибрилляции предсердий у пациентов, не способных приобретать прямых оральных антикоагулянтов в связи с финансовым положением с одной стороны, и не имеющих возможности регулярного контроля МНО, с другой.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, антитромботическая терапия, варфарин, прямые оральные антикоагулянты, осведомленность

**ANTITHROMBOTIC THERAPY FOR NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION:  
PROBLEMS OF PROPER SELECTION****Zvereva P.I., Fedorin M.M., Skirdenko Yu.P., Nikolaev N.A.***Omsk State Medical University, Omsk, e-mail: niknik.67@mail.ru*

Aim: to study the problems of prescribing proper antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation based on the analysis of current clinical guidelines and research of real clinical practice. Main results: There was a discrepancy between the guidelines for treatment of atrial fibrillation and their actual practical application. Despite obvious need of prescribing antithrombotic therapy, there were cases of not prescribing any drug or recommending out-of-date drug, and in the exceptional cases – the prohibited drug. The main reasons were highlighted: low awareness by doctors, high cost of new drugs, low patients' compliance. Conclusion: Despite the increasing level of awareness of doctors about the positive aspects of new oral anticoagulants, the majority of doctors choose warfarin as the first-line medication. Since the high cost of treatment using direct oral anticoagulants sharply limits their use at present time. Departing from progressive methods of struggle complications of atrial fibrillation and choosing more affordable and better-known warfarin, the doctor faces with reluctance of a wide group of patients who cannot undergo timely and continuous laboratory monitoring of international normalized ratio (INR). In its turn, this leads either to increased risk of bleeding or to the ineffectiveness of the therapy. Thus, at the moment there is no optimal solution of the drug selection for the stroke prevention in patients with atrial fibrillation who are unable to purchase direct oral anticoagulants due to the financial position on the one hand, and those who do not have a possibility of the regular monitoring of INR, on the other hand.

**Keywords:** atrial fibrillation, antithrombotic therapy, warfarin, direct oral anticoagulants, awareness

В течение последних десятилетий проблема нарушений ритма сердца приобретает всё большую значимость, особенное место среди данной группы патологий отведено фибрилляции предсердий (ФП) в связи с её широким распространением. В настоящее время фибрилляция предсердий встречается в доле 1–2% от общей популяции [1, 2]. Более того прогнозируется дальнейший рост количества больных с увеличением доли этой патологии в расходах системы здравоохранения, что связано с общим постарением населения, а также наличием

сопутствующей патологии [3, 4]. При этом к 2050 г. ожидается по меньшей мере удвоение количества пациентов с ФП [5].

Соответственно возрастающему количеству людей, страдающих данным заболеванием, растёт и актуальность вопроса адекватной фармакотерапии, а именно профилактики тромбоэмболических осложнений. В настоящее время многочисленные научные исследования направлены на облегчение врачебной деятельности в плане диагностики (шкала оценки тяжести симптомов, связанных с фибрилляцией пред-

сердий EHRA) и оценки риска развития осложнений (шкала CHA2DS2-VASC для оценки риска инсульта). Современная фармакология предоставляет выбор антикоагулянтов для защиты пациентов и увеличения продолжительности и качества их жизни [6]. Важным остается вопрос, насколько в действительности данные рекомендации используются врачами в рутинной практике и каков их вклад в минимизацию рисков развития тромбоэмболических осложнений. Это позволило сформулировать цель настоящего обзора.

Цель исследования: изучить проблемы назначения пациенту с ФП адекватной антитромботической терапии на основе анализа современных клинических рекомендаций и оснований для выбора и применения прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК).

Согласно заключению Всемирной Организации Здравоохранения совместно со Всемирной федерацией сердца и Всемирной организацией по борьбе с инсультом, ФП – это жизнеугрожающая форма тахикардии, которая характеризуется преимущественно хаотичной электрической активностью предсердий и требует обязательной медицинской помощи.

ФП – прогностически неблагоприятное заболевание, которое достоверно повышает вероятность развития у пациента тромбоэмболических осложнений или летального исхода [7]. Любой тип ФП значительно увеличивает риск развития ишемического инсульта, например, неклапанная ФП повышает вероятность этого события примерно в 5 раз по сравнению с лицами тех же демографических групп с синусовым ритмом [3, 8, 9]. Ишемические инсульты, произошедшие на фоне имеющейся ФП, ассоциируются с большей вероятностью развития повторного инсульта, инвалидизацией пациентов и их смертностью [10–12].

В настоящее время основным методом профилактики тромбоэмболических осложнений является антитромботическая терапия [7, 13], что подтверждено многочисленными клиническими исследованиями (AFASAK; SPAFI; SAFA; EAFT; BAATAF и др.). Основным недостатком антитромботической терапии, который зачастую становится причиной не назначения врачом адекватного лечения или отказа от данного лечения самого пациента, является угроза кровотечений [14]. Существуют шкалы, разработанные с целью определения риска геморрагических осложнений. В исследовании информативности одной из самых распространенных, но в настоящее время почти не используемой шкалы HAS-BLED было выявлено, что при оценке риска кро-

вотечения как «общий низкий (2,6 баллов)» лечение антикоагулянтом продолжительностью 6 месяцев вызвало развитие чрезмерной гипокоагуляции у 63 % пациентов [10].

Согласно клиническим рекомендациям по лечению ESC 2016 при назначении противотромботической терапии предпочтительнее отдавать новым антикоагулянтам, реалиями нашего времени же является тот факт, что варфарин до сих пор является самым назначаемым препаратом [7, 15]. При этом назначение варфарина имеет множество особенностей, которые осложняют его практическое применение. Первостепенной и одной из самых трудных задач, стоящих перед врачом, является назначение адекватной дозы препарата, для достижения максимальной эффективности и безопасности применения, а также систематически контроль уровня антикоагулянтной активности по показателю международного нормализованного отношения (МНО) [8]. Доказано, что варфарин на 64 % эффективнее снижает риск развития инсульта по сравнению с плацебо, на 38 % – по сравнению с ацетилсалициловой кислотой [16], на 40 % – по сравнению с комбинацией ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелом [17], но данные метаанализа R. G. Hart и соавт. и исследование ACTIVE-W верны лишь в случае поддержания МНО в целевом диапазоне 65 % времени и более. Согласно анализу применения варфарина у пациентов с постоянной формой ФП в поликлинических условиях из 84 больных, имеющих показания к применению варфарина, только 7 (8 %) поддерживали МНО в терапевтическом диапазоне [18].

Более того, на подбор оптимальной дозы варфарина влияет и генетическая предрасположенность [19]. Интересным является тот факт, что азиатские популяции требуют более низких доз для достижения оптимальной коагуляции, чем кавказские или африканские популяции [20]. Существующая генетически обусловленная индивидуальная чувствительность к антагонистам витамина К связана с полиморфизмом 2 аллельных вариантов гена CYP2C9, кодирующего активностью ферментов печени семейства р-450, а также полиморфизмом гена VKORC1 (Vitamin K epoxide reductase) – эпоксид редуктаза витамина К [6, 7]. Однако фармакогенетический подход в настоящее время является лишь дополнительным методом подбора дозы варфарина [7].

При назначении антитромботической терапии врач должен помнить и о других факторах, усиливающих или ослабляющих действие варфарина: витамин-К-содержащие продукты питания в рационе

больного, хронический алкоголизм, прием целого ряда лекарственных средств, заболевания желудочно-кишечного тракта, связанные со сниженной всасывательной активностью в кишечнике, обструкция желчевыводящих путей, применение антибиотиков [21]. Редким, но достаточно грозным осложнением применения варфарина являются кожные некрозы, появляющиеся первоначально в виде экхимозов, но быстро прогрессирующие в геморрагические буллы [21].

Такие явные недостатки варфарина привели к появлению и наилучшему изучению группы ПОАК, которые в настоящее время приобретают все большее практическое значение. Явными плюсами данной группы лекарственных средств является отсутствие необходимости индивидуального подбора дозы при повседневном использовании и, как следствие, регулярного контроля МНО, данные препараты обладают большей предсказуемостью действия и не имеют связи с приемом определенных продуктов питания [3, 16, 22, 23].

К этой группе относятся избирательные прямые антагонисты активированного X фактора свертывания крови апиксабан и ривароксабан, а также избирательный прямой антагонист тромбина дабигатран этексилат [24].

Результаты рандомизированных контролируемых исследований (ROCKETAF, RELY, ARISTOTLE, ENGAGE, AF-TIMI 48) послужили основанием для «расширения» показаний к применению прямых ингибиторов факторов свертывания крови, поскольку препараты этой группы по крайней мере не уступали антагонистам витамина К по эффективности и имели преимущества по безопасности [25]. Как уже упоминалось ранее, что в последних рекомендациях как европейского, так и российского общества кардиологов, сказано, что большинству пациентов с ФП, которые нуждаются в антикоагулянтной терапии, целесообразно назначать новые пероральные антикоагулянты [13, 26].

Однако насколько готовы зарубежные и российские врачи к применению новых препаратов на практике?

В данный момент о состоянии зарубежной антитромботической терапии у пациентов с ФП на практике мы можем говорить по результатам пилотного европейского регистра EORP (EURObservational Research Programme), в котором было задействовано более 3100 пациентов в 9 странах. Обнаружено, что врачи все еще довольно часто используют ацетилсалициловую кислоту для предотвращения возникновения острого нарушения мозгового кровообращения

у больных с ФП, невзирая на последние стандарты в области профилактики и лечения пациентов с данной патологией, согласно которым антиагреганты не могут использоваться в целях предупреждения инсульта при ФП [13, 27–29]. При этом часть зарубежных врачей полагают, что ацетилсалициловая кислота – это безопасный и эффективный препарат, который можно использовать для профилактики любого типа инсульта.

В европейском исследовании Euro Heart Survey в 2012 г. было установлено, что большинству пациентов с ФП (72%) назначается варфарин и всего 8% случаев связаны с назначением ПОАК. Изучение регистра пациентов с фибрилляцией предсердий PREFER AF, проведенного в 2013–2014 гг. во Франции, Германии, Италии, Испании и Великобритании, указало, что в большинстве случаев, связанных с ФП, пациенты принимают варфарин, меньшая часть применяет антиагреганты и еще меньшая часть получает ПОАК [27, 30, 31].

Известно, что в России в 2014 г. менее половины врачей (терапевтов и кардиологов) использовали в своей практике рекомендованные европейскими и отечественными экспертами антикоагулянты (варфарин, дабигатран или ривароксабан). При этом варфарин применялся наиболее часто среди этих препаратов – в 30% случаев. Кроме того, высок процент назначений монотерапии ацетилсалициловой кислотой (каждый пятый случай) [32], что противоречит современным стандартам лечения.

Важно, что в каждом четвертом случае врачи рекомендуют прием антиагрегантов, которые не обладают достаточной доказательной базой при ФП и не были включены в рекомендации ведущих европейских и отечественных экспертов, либо же представлены в качестве запасных вариантов антитромботической терапии. Сюда относятся такие препараты, как фенилин, синкумар, клопидогрел, дипиридамол, пентоксифиллин [32].

Среди пероральных антикоагулянтов в качестве препарата выбора для профилактики инсульта при ФП подавляющее большинство врачей в 2014 г. назвали варфарин. И лишь небольшое количество медиков поставили препаратом выбора один из ПОАК – дабигатран (7%) или ривароксабан (5%) [32].

В российском исследовании, проведенном в 2015 г., было выявлено, что только 40% пациентов с неклапанной ФП получают антикоагулянтную терапию на догоспитальном этапе. В том числе 30,4% варфарин, 3,2% принимали варфарин в со-

четании с антиагрегантами и 6,4% пациентов принимали ПОАК. Значительная доля больных, которым были показаны антикоагулянты, принимали антиагреганты – 38,4%. Имеет особое значение тот факт, что из 21,6% пациентов, не получавших антитромботическую терапию, большая часть имели 2 и более факторов риска инсульта по шкале CHA2DS2-VASc – т.е. несомненные показания для лечения антикоагулянтами [33].

В этом же исследовании было обнаружено, что на стационарном этапе лечения в кардиологическом отделении терапия антикоагулянтами была назначена в 74,4% случаев, в том числе монотерапию варфарином получали 45,6% пациентов, сочетание варфарина с антиагрегантами – 7,2% и 21,6% пациентам была назначена терапия ПОАК. Большинство этих больных получали дабигатрана этексилат. Довольно существенная доля больных, которым были показаны антикоагулянты, принимали антиагреганты – 20% пациентов. Важно, что в это число вошли несколько больных, имевших 1 балл по шкале CHA2DS2-VASc, а также 17,6% больных с 2 и более факторами риска инсульта по данной шкале [33]. При анализе причин не назначения этим пациентам антикоагулянтов было обнаружено следующее: подавляющее большинство этих пациентов категорически отказались от терапии варфарином в связи с невозможностью регулярного посещения поликлиники и контроля МНО, а также отказались принимать ПОАК, не требующие контроля лабораторных показателей, в связи с финансовыми трудностями по приобретению этих препаратов [33].

Так почему же врачи так часто отказываются от назначения ПОАК пациентам с клапанной ФП?

В исследовании 2014 г. в качестве основной причины, ограничивающей применение ПОАК большинство медиков (60%) указывали на высокую стоимость препаратов [32]. Здесь следует отметить, что важным шагом по увеличению доступности новых антикоагулянтов станет анонсированная недавно локализация производства ривароксабана непосредственно в России, в Санкт-Петербурге. Она намечена на 2019 г. [34]. Кроме того, необходимо обратить внимание на иностранные исследования об экономической эффективности использования ПОАК, в частности дабигатрана, в системах здравоохранения США и Швеции, которые демонстрируют, что препараты могут быть экономически эффективны у большинства больных с ФП [34, 35].

Каждый шестой отечественный медик отмечает отсутствие или недостаток дан-

ных и знаний о ПОАК [20]. Интересно, что в другом исследовании, проведенном годом ранее, было выявлено, что недостаточно информированным о механизмах действия новых препаратов считает себя более чем каждый третий врач [20].

Более чем в одном из десяти случаев у медиков имеется отсутствие желания экспериментировать с новыми препаратами, потому что уже наработан большой опыт в использовании варфарина. 9% терапевтов и кардиологов полагают, что отсутствие необходимости исследования лабораторных показателей (например, МНО) может осложнить контроль безопасности приема ПОАК. Еще 7% медиков указывают, что ПОАК либо не имеют преимуществ в эффективности и безопасности, либо таковые у них хуже по сравнению с варфарином [32]. Стоит заметить, что ранее мы уже говорили о результатах рандомизированных контролируемых исследований (ROCKETAF, RELY, ARISTOTLE, ENGAGE, AF-TIMI 48), которые указывают нам на обратное [25].

Конечно, в некоторых случаях неназначение пероральных антикоагулянтов обусловлено объективными причинами. Например, в американском исследовании препятствиями к назначению данных препаратов служили злоупотребление алкоголем, противопоказания, деменция, желудочно-кишечные и внутрисерепные кровотечения, нарушение функции печени и почек [36].

### Заключение

Таким образом, в результатах исследований, проводимых в течение последних 5 лет, был выявлен невысокий уровень осведомленности как отечественных, так и иностранных врачей о современных принципах предупреждения развития инсульта, системных эмболий и кровотечений у больных фибрилляцией предсердий. Невзирая на последние стандарты в области профилактики и лечения пациентов с данной патологией, в наше время продолжают применяться некоторые антитромботические препараты, не включенные в рекомендации ведущих европейских и российских экспертов и даже запрещенные к использованию. При этом медики преуменьшают угрозу развития инсульта, опасаясь скорее геморрагических осложнений, несмотря на результаты большого количества клинических исследований.

Вопреки возрастающему уровню информированности врачей о положительных сторонах новых оральных антикоагулянтов, большинство называет препаратом выбора именно варфарин. Так как на данный момент высокая стоимость лечения

с помощью ПОАК резко ограничивает их применение. Отходя от прогрессивных методов борьбы с осложнениями при ФП и выбирая более дешевый и изученный варфарин, врач сталкивается с низким комплаенсом довольно широкой группы пациентов, которые неспособны своевременно и постоянно осуществлять лабораторный контроль уровня МНО. В свою очередь это приводит либо к возрастанию рисков кровотечения, либо к неэффективности проводимой терапии.

Таким образом, на данный момент не существует оптимального решения в выборе препаратов для профилактики инсульта при ФП у пациентов, не способных приобретать ПОАК в связи с финансовым положением, с одной стороны, и не имеющих возможности регулярного контроля МНО, с другой стороны. Сегодня мы можем предположить, что современный взгляд на антитромботическую терапию при ФП и достаточно высокая стоимость ПОАК с большой вероятностью предрасполагают к тому, что варфарин все же будет широко использоваться в ближайшие годы. Тем не менее на ПОАК возлагаются большие надежды в области профилактики развития инсультов у больных с ФП.

#### Список литературы

1. Бокерия Л.А., Турдубаев А.К., Сергеев А.В. Структурное и функциональное ремоделирование предсердий у пациентов после катетерной и хирургической абляции фибрилляции предсердий // *Анналы аритмологии*. 2016. № 2. С. 73–79.
2. Фоякин А.В. Современные рекомендации и перспективы применения новых пероральных антикоагулянтов при неклапанной фибрилляции предсердий // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014. № 4. С. 19–25.
3. Голухова Е.З., Булаева Н.И. Фибрилляция предсердий 2014: по материалам обновленных рекомендаций AHA/ACC/HRS // *Креативная кардиология*. 2014. № 3. С. 5–13.
4. Канорский С.Г. Анти тромботическая терапия у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий: выбор, основанный на доказательствах эффективности и безопасности // *Трудный пациент*. 2014. № 7. С. 20–25.
5. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M., Adams R.J., Berry J.D., Brown T.M., Carnethon M.R., Dai S., de Simone G., Ford E.S., Fox C.S., Fullerton H.J., Gillespie C., Greenlund K.J., Hailpern S.M., Heit J.A., Ho P.M., Howard V.J., Kissela B.M., Kittner S.J., Lackland D.T., Lichtman J.H., Lisabeth L.D., Makuc D.M., Marcus G.M., Marelli A., Matchar D.B., McDermott M.M., Meigs J.B., Moy C.S., Mozaffarian D., Mussolino M.E., Nichol G., Paynter N.P., Rosamond W.D., Sorlie P.D., Stafford R.S., Turan T.N., Turner M.B., Wong N.D., Wylie-Rosett J.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2011 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011. vol. 123. no. 4. P. e18-e209.
6. Вавилова Т.В. Антикоагулянты в клинической практике. Место антагонистов витамина К на фоне новых оральных антикоагулянтов // *Медицинский совет*. 2015. № 12. С. 44–47.
7. Долгова Е.Л., Соколов И.М., Шварц Ю.Г. Антикоагулянтная терапия у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий: выбор препарата и подбор дозы // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013. № 3. С. 292–300.
8. Гиляров М.Ю., Константинова Е.В., Трухин А.И. Современные возможности антикоагулянтной терапии больных с фибрилляцией предсердий // *Клиницист*. 2015. № 3. С. 15–21.
9. Ziegler P.D., Glotzer T.V., Daoud E.G., Singer D.E., Ezekowitz M.D., Hoyt R.H., Koehler J.L., Coles J. Jr., Wyse D.G. Detection of previously undiagnosed atrial fibrillation in patients with stroke risk factors and usefulness of continuous monitoring in primary stroke prevention. *The American Journal of Cardiology*. 2012. vol. 110. no. 9. P. 1309–1314.
10. Закиров Н.У., Ирисов Д.Б., Курбанов Р.Д. Информативность шкалы HAS-BLED в прогнозировании риска развития чрезмерной гипокоагуляции/ кровотечений у больных с фибрилляцией предсердий // *Клиническая фармакология и терапия*. 2013. № 5. С. 30–33.
11. Саливончик Д.П. Фибрилляция предсердий: этапы лечебно-диагностических мероприятий (обзор литературы) // *Проблемы здоровья и экологии*. 2013. № 3 (37). С. 14–21.
12. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S., Calkins H., Cigarroa J.E., Cleveland J.C. Jr, Conti J.B., Ellinor P.T., Ezekowitz M.D., Field M.E., Murray K.T., Sacco R.L., Stevenson W.G., Tchou P.J., Tracy C.M., Yancy C.W.; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014. vol. 64. no. 21. P. 2246–2280.
13. Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П., Попов С.В., Ревизилов А.Ш., Шубик Ю.В., Явелов И.С. Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий // *Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ*. 2012. 100 с.
14. Калемберг А.А., Давтян К.В., Симонян Г.Ю., Шахталян В.С. Современные стратегии профилактики тромбозомболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий // *Атеротромбоз*. 2016. № 2. С. 1–13.
15. Шубик Ю.В. Анти тромботическая терапия при фибрилляции предсердий // *Вестник аритмологии*. 2014. № 75. С. 50–75.
16. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Metaanalysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Annals of Internal Medicine*. 2007. vol. 146. no. 12. P. 857–867.
17. ACTIVE Investigators, Connolly S.J., Pogue J., Hart R.G., Hohnloser S.H., Pfeffer M., Chrolavicius S., Yusuf S. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2009. vol. 360. no. 20. P. 2066–2078.
18. Гаврисюк Е.В., Игнатъев И.В., Сычев Д.А., Маринин В.Ф., Милованова В.В., Коссовская А.В., Аль-Ахмед Фейсал, Кукес В.Г. Анализ применения непрямого антикоагулянта варфарина у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий в поликлинических условиях // *Клиническая фармакология и терапия*. 2012. № 1. С. 42–46.
19. Yin T., Miyata T. Warfarin dose and the pharmacogenomics of CYP2C9 and VKORC1 – rationale and perspectives. *Thrombosis Research*. 2007. vol. 102. no. 1. P. 1–10.
20. Lee M.T., Klein T.E. Pharmacogenetics of warfarin: challenges and opportunities. *European Journal of Human Genetics*. 2013. vol. 58. no. 6. P. 334–338.
21. Шубик Ю.В. Варфарин и его место в профилактике тромбозомболии при фибрилляции предсердий // *Медицинский совет*. 2015. № 17. С. 38–43.
22. Lip G.Y., Larsen T.B., Skjøth F., Rasmussen L.H. Indirect Comparisons of New Oral Anticoagulant Drugs for Efficacy and Safety When Used for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012. vol. 60. no. 8. P. 738–746.
23. De Caterina R., Husted S., Wallentin L., Andreotti F., Arnesen H., Bachmann F., Baigent C., Huber K., Jespersen J.,

- Kristensen S.D., Lip G.Y., Morais J., Rasmussen L.H., Siegbahn A., Verheugt F.W., Weitz J.I.; Coordinating Committee. New Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndromes. ESC Working Group on Thrombosis – Task Force on Anticoagulants in Heart Disease Position Paper. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012. vol. 59. no. 16. P. 1413–1425.
24. Явелов И.С. Пероральные антикоагулянты прямого действия в профилактике инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий у больных с различной сопутствующей патологией // *Терапия*. 2017. № 2. С. 28–33.
25. Моисеев С.В. Новые пероральные антикоагулянты при фибрилляции предсердий: ошибки и практические аспекты применения // *Клиническая фармакология и терапия*. 2016. № 1. С. 19–25.
26. Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R., Savelieva I., Atar D., Hohnloser S.H., Hindricks G., Kirchhof P.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *European Heart Journal*. 2012. vol. 33. no. 21. P. 2719–2747.
27. Lip G.Y., Laroche C., Dan G.A., Santini M., Kalarus Z., Rasmussen L.H., Oliveira M.M., Mairesse G., Crijns H.J., Simantirakis E., Atar D., Kirchhof P., Vardas P., Tavazzi L., Maggioni A.P. A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: baseline results of EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry. *Europace*. 2014. vol. 16. no. 6. P. 308–319.
28. Larsen T.B., Gorst-Rasmussen A., Rasmussen L.H., Skjøth F., Rosenzweig M., Lip G.Y. Bleeding events among new starters and switchers to dabigatran compared with warfarin in atrial fibrillation. *The American Journal of Medicine*. 2014. vol. 127. no. 7. P. 650–656.
29. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., Antz M., Hacke W., Oldgren J., Sinnaeve P., Camm A.J., Kirchhof P.; European Heart Rhythm Association. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013. vol. 15. no. 5. P. 625–651.
30. Turakhia M.P., Solomon M.D., Jhaveri M., Davis P., Eber M.R., Conrad R., Summers N., Lakdawalla D. Burden, timing, and relationship of cardiovascular hospitalization to mortality among Medicare beneficiaries with newly diagnosed atrial fibrillation. *American Heart Journal*. 2013. vol. 166. no. 3. P. 573–580.
31. Kirchhof P., Ammentorp B., Darius H., De Caterina R., Le Heuzey J.Y., Schilling R.J., Schmitt J., Zamorano J.L. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events-European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace*. 2014. vol. 16. no. 1. P. 6–14.
32. Линчак П.М., Компаниец О.Г., Недбайкин А.М., Комков Д.С., Юсова И.А. Что думают и знают врачи об антитромботической терапии при фибрилляции предсердий? // *Кардиология*. 2014. № 10. С. 32–38.
33. Баранова Е.И., Соболева А.В., Азнаурян Р.С., Ионин В.А., Чубенко Е.А., Кацап А.А., Яцук Д.И. Адекватность антитромботической терапии при неклапанной фибрилляции предсердий в реальной клинической практике // *Атеротромбоз*. 2015. № 1. С. 16–23.
34. Шубик Ю.В. Особенности профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий в России // *Вестник аритмологии*. 2017. № 87. С. 5–6.
35. Friberg L., Rosenqvist M., Lip G.Y. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study. *European Heart Journal*. 2012. vol. 33. no. 12. P. 1500–1510.
36. Baczek V.L., Chen W.T., Kluger J., Coleman C.I. Predictors of warfarin use in atrial fibrillation in the United States: a systematic review and meta-analysis. *BMC Family practice*. 2012. vol. 13. no. 5. URL: <https://bmcfampract.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2296-13-5> (дата обращения: 16.11.2018).

УДК 616.381:617-089.844

## ПСИХОАНАЛИТИЧЕСКАЯ ИНТЕРПРЕТАЦИЯ АУТОАГРЕССИВНОГО СИНДРОМА ПРИ СПАЕЧНОЙ БОЛЕЗНИ БРЮШИНЫ

Нуртдинов М.А.

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, e-mail: nurtdinovma68@mail.ru

Цель исследования – изучить психологические типы и защитные механизмы больных спаечной болезнью брюшины. Материал исследования включал 112 человек, наиболее частым заболеванием, способствующим развитию спаечной болезни, был острый аппендицит. Обследования осуществлялось согласно психологическим особенностям больного и включало психоаналитически ориентированные методики (структурное интервью по Кернбергу и др.). Было установлено, что у абсолютного большинства больных в предоперационном периоде преобладал мазохистический тип личности, причем в послеоперационном периоде пациенты регрессировали на депрессивный уровень реагирования. Защитный механизм в виде регрессии позволяет предположить, что у этой категории больных присутствует и истерический радикал, то есть фиксация не только на оральном уровне, но и эдипальном. В то же время попытки эмпатического включения, терапии ориентированной на психоаналитическом понимании эмпатии, оказались неэффективными. Тяжелые регрессивные состояния, граничащие с психотическим уровнем реагирования, позволяют полагать, что психосоматические больные, в том числе со спаечной болезнью брюшины, фиксированы на шизоидной стадии по Мелани Кляйн. Таким образом, у психосоматических больных со спаечной болезнью брюшины возможно использование когнитивно-поведенческих методов психотерапии.

**Ключевые слова:** психоанализ, спаечная болезнь брюшины

## PSYCHOANALYTIC INTERPRETATION OF AUTO-AGGRESSIVE SYNDROME IN PERITONEAL ADHESIVE DISEASE

Nurtdinov M.A.

Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: nurtdinovma68@mail.ru

The aim of the study is to study the psychological types and protective mechanisms of patients with peritoneal adhesion. The study included 112 people, the most frequent diseases contributing to the development of adhesive disease was acute appendicitis. The survey was carried out according to the psychological characteristics of the patient and included psychoanalytically oriented techniques (structural interviews on Kernberg, etc.). It was found that the absolute majority of patients in the preoperative period, the predominant masochistic type of personality, and in the postoperative period, patients regressed to a depressive level of response. The protective mechanism in the form of regression suggests that in this category of patients there is also a hysterical radical, that is fixation not only on the oral level, but also oedipal. At the same time, attempts to empathic inclusion, therapy oriented on the psychoanalytic understanding of empathy proved ineffective. Severe regressive states bordering on the psychotic level of response suggest that psychosomatic patients, including those with peritoneal peritoneal disease, are fixed in the schizoid stage by Melanie Klein. Thus, psychosomatic patients with peritoneal adhesion can use cognitive-behavioral methods of psychotherapy.

**Keywords:** psychoanalysis, peritoneal adhesions

Проблема хирургического лечения спаечной болезни брюшины обусловлена высокой частотой встречаемости этого заболевания, недостаточной изученностью патогенетических и патофизиологических основ. В последние годы отмечается высокий темп внедрения в клиническую практику лапароскопических методов лечения, обеспечивающих снижение частоты развития спаечной болезни брюшины, тем не менее тяжелые формы кишечной непроходимости, обусловленные брюшинными спайками, все еще являются важной проблемой абдоминальной хирургии.

К сожалению, в настоящее время, на наш взгляд, не уделяется должного внимания состоянию нервно-психической сферы больных спаечной болезнью брюшины, в том числе с позиций психоаналитической психотера-

пии, хотя известно, что спайкообразование в брюшной полости нередко сочетается с различными нарушениями в психоэмоциональной сфере оперированных больных [1–3].

Известно, что наиболее частой причиной спаечной болезни брюшины является аппендэктомия, эмпирически можно предположить, что психоэмоциональный статус пациентов с острым аппендицитом может быть различным, в то же время психотипы пациенток с острым аппендицитом можно в значительной степени группировать вокруг мазохистического типа личности. Проблема спаечной болезни брюшины, таким образом, конденсируется вокруг организации мазохистического радикала в аутоагрессивный паттерн поведения [4–6].

Исследование феномена агрессии и аутоагрессии за рубежом проводилось в ос-

новном психологами психоаналитической школы Они считают, что агрессия и аутоагрессивный синдром не просто являются той или иной частью психического расстройства, а неотъемлемой его частью и нередко оказывают собственное воздействие на структуру и течение основного заболевания. Если Фрейд полагал, что в пределах теории драйвов существуют два влечения, одно из которых и является стремлением к смерти, то есть агрессией, то позже пришло понимание того, что агрессия является проявлением переносимой фрустрации в отношениях.

Вследствие этого недостаточно разработаны вопросы психологической реабилитации хирургических больных с учетом достижений современного психоанализа [7].

Решению этих и других задач посвящено настоящее исследование.

Цель исследования: совершенствование методов диагностики психоэмоциональных нарушений у больных с брюшинными спайками.

#### **Материалы и методы исследования**

В анализ вошли 13 больных спаечной болезнью брюшины (СББ), находившихся на стационарном лечении в хирургических отделениях городских больниц г. Уфы № 21, № 13 и № 8 в период с 1993 по 2018 г.

Возраст больных был от 16 до 60 лет, средний возраст больных составил  $34,2 \pm 12,3$  года, т.е. большинство больных было трудоспособного возраста. Преобладали женщины.

Как известно, Фрейд полагал, что причиной агрессии является влечение к Смерти (Мортидо), однако, при психоаналитическом интервьюировании было подтверждено, что основным компонентом аутоагрессии были несложившиеся отношения.

Практически у 70% больных первой выполненной операцией была аппендэктомия. Второй выполненной операцией чаще всего у женщин были оперативные вмешательства на органах малого таза (аднексэктомия, операции по поводу миомы матки и пр.). После этого женщины решались на холецистэктомию. И только четвертая операция являлась по существу вмешательством по поводу спаечной болезни брюшины.

У мужчин была другая динамика, чаще всего первой лапаротомией была ревизия органов брюшной полости по поводу травмы, повреждения селезенки. Интересно, что травма печени переживалась настолько тяжело, что не вызывала развития аутоагрессивного синдрома или же больные просто не выживали после разрыва печени.

Методы исследования: использовались анкетирование по Балинту, Кернбергу, Мак-Вильямс, то есть психоаналитически ориентированные техники [8].

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

В процессе сбора анамнеза в большинстве случаев удалось выяснить, что послужило толчком началу аутоагрессивных проявлений, в ряде случаев это было бегство от отношений, деструктивных по своей природе. У молодых девушек причиной аппендэктомии был неудачный первый опыт близости, который они бессознательно расценивали как промискуитет.

Девушки с болями в нижних отделах живота поступали вначале в отделение гинекологии, откуда их отпускали с диагнозом «обострение хронического сальпингоофорита». Хирургам не остается ничего делать, особенно если девушка поступает неоднократно, кроме как выполнить аппендэктомию.

К чести хирургов, необходимо отметить, что до напрасной аппендэктомии эти личности перенесли неоднократные диагностические лапароскопии.

В случае родительских проблем главной была невозможность обеспечить приемлемый уровень социального функционирования для своих детей, то есть родители, нередко одиночки, не только матери-одиночки но и отцы-одиночки, полагали, что не справляются со своими родительскими обязанностями и находили решение своих проблем в госпитализации, а для того чтобы обеспечить себе более достойное «калиби», соглашались на ненужную операцию. Причем при объективном обследовании у них выявлялись клинические симптомы, такие как диспепсические (тошнота, рвота, сухость во рту), со стороны органов брюшной полости – симптом Валя, Спасокукоцкого, Скларова и др.

Необходимо ответить, что при психоаналитическом интервьюировании больные были нередко агрессивны, скрывая за негативизмом свои страхи и, в частности, глобальное чувство вины перед своими детьми. Причем складывается ощущение, что ранний брак и рождение детей в инфантильном состоянии породило неверие в свои собственные силы в адекватном воспитании своего потомства.

Более того, складывается впечатление, что репродукцию они осуществляют под нажимом извне, то есть в угоду родителям.

Больше половины больных не состояли в браке, это были или вдовцы или матери-одиночки.

Около 10% пациентов были с перверсными наклонностями и испытывали гомосексуальное влечение к своему лечащему врачу.

У большинства больных было средне-техническое, у некоторых медицинское образование.

Большой популярностью в этой среде пользуется парамедицинская литература (Малахов, Поль Брегг и др.) и, конечно, оккультные издания.

Что касается генетических факторов, 61,5% больных были из неполных семей.

По уровню функционирования преобладали пограничные нарушения (69,2%).

Значительным было количество инфантильных личностей – 46,1%.

Основным защитным механизмом, используемым больными, страдающими спаечной болезнью брюшины, были интроекция, расщепление и поворот против себя.

Если рассматривать с точки зрения Фрейда, который полагал, что больные остаются фиксированными на определённой стадии психосексуального развития, то пациенты со спаечной болезнью брюшины оказываются в зоне оральной стадии. Хотя с точки зрения того, что основным проявлением спаечной болезни является кишечная непроходимость, то есть функция удержания и, как следствие, фиксация на анальной стадии.

Внутренний взгляд, направленный на улавливание малейших колебаний во внутренних ощущениях – это основной компонент используемого абдоминальными больными процесса легализации своих влечений.

Гиперсенситивность должна была бы быть основным механизмом определяющим возможности поиска собственных болезней, однако по нашим наблюдениям у этих больных колебания в интроективной чувствительности напрямую зависели от внешних факторов, в частности от возможностей реализации в социальной сфере. Призывание ограниченности своих интеллектуальных ресурсов было для них крайне затруднительным.

Наблюдавшийся врач-травматолог, перенес не одну операцию, причем предпочитал оперироваться у своих профессоров, которых за глаза не очень жаловал. Высокое самомнение – вот что характеризует данного пациента. Его заикленность на мелочах, альтруизме, порядочности, непрерывные обвинения, своих «непорядочных» коллег, то есть амбивалентность, наталкивала на мысль о том, что обсессивно-компульсивный радикал является ведущим в его спектре паттернов поведения. Пристрастие к алкоголю, беспорядочные половые связи, отсутствие привязанности к своему ребенку, выполнение социальных функций как

будто бы под принуждением, и в то же время стойкое отстаивание собственных интересов при разделе наследства, казалось бы только подтверждают гипотезу об анальной фиксированности. Злостное табакокурение, и стойкий страх перед употреблением марихуаны, наталкивают на мысль об оральной фиксации и эта гипотеза находит подтверждение в его агрессивных проявлениях. Истеричность его характера проявлялась в требовательности, оральном поглощении, сочетающимся со слабой идентификацией маскулинных симптомов.

Псевдоагрессивное поведение у мужчин, страхи перед внешней реализацией агрессивных побуждений, у женщин трансформировались в регрессивные формы: обиженная девочка – вот что было симптоматичным для абдоминальных больных.

Тотальный страх перед окружающим внешним миром, напоминал шизоидные характеристики, в то же время готовность идти на сближение, «прилипчивость», могла бы быть интерпретирована в Балинтовской модели окнофилии, и на самом деле, мягкость, показная кроткость, «очаровательное безразличие» выдает театральную личность.

На поздних стадиях спаечного процесса, когда человек перенес более 4 операций, латентная форма наркомании остается все еще бессознательной, но очевидной для окружающих, агрессия переходит в сутяжничество, при отказе хирургов от операции, появляются симптомы самоповреждения, патологический регресс, проявляется в зависимости от госпитализации.

Больные не могут открыто требовать наркотики, поэтому превращаются в госпитальных бродяг, то есть выявляется синдром Мюнхгаузена.

Автору пришлось наблюдать женщину которая буквально терроризировала три больницы в которых ему пришлось работать в течение 10 лет, видя автора, она менялась в лице и быстро ретировалась. Из соображений благотворительности удалось провести в течение 3-х встреч психоаналитическое интервьюирование. Она коротко стриглась, под «мальчика», была медсестрой по образованию, из воспоминаний детства, наиболее приятным было то, как она ездила с отцом на его автобусе, когда он разрешал ей стоять рядом с водительским креслом, она чувствовала себя шофером. Предложение пройти краткий курс психоаналитической терапии она отвергла, так как не считала себя «психбольной».

Ригидность Супер-Эго бросается в глаза, жесткое следование конвенциональным нормам также часто явление в среде больных спаечной болезнью брюшины.

Уход в болезнь в ряде случаев можно было связать со сменой социальных приоритетов. В частности, выход на пенсию являлся триггером, запускающим ипохондрические настроения. Самореализация в менеджерской деятельности и последующая работа на даче в период пенсии свидетельствует об отсутствии удовлетворённости парадигмальными отклонениями. Синдром «опустевшего гнезда» – типичная проблема у лиц пенсионного возраста, невозможность поиска новых путей самореализации, сублимации агрессивного-либидинального импульсов, свидетельствует о застревании на регрессивных моделях поведения.

Бутирование агрессии в абдоминальной части живота у больных спаечной болезнью проявляется в характерных симптомах, таких как схваткообразные боли, вызывающие ассоциацию со схватками беременных, поскольку нередко больным кажется что они неполноценно реализовали себя в репродуктивной функции, особенно при задержках с появлением внуков, когда опять-таки пациенткам чудится что это они неполноценны, и поэтому их дети не хотят продолжения рода.

Тошнота также является оральным симптомом, вызывание у себя рвоты, жесткий контроль за приемом пищи и в то же время периодические злоупотребления запрещенными диетологами продуктами свидетельствуют о реализации агрессии не только через оральные механизмы, но и в анальной форме.

Таким образом, обесценивание реальное или фантазийное со стороны микросоциума является типичной психологической защитой этой категории больных.

Резонерство было не частым симптомом, однако при соответствующей эмпатийной подстройке больные легко шли на контакт, в то же время как только в процессе сбора анамнеза задавались вопросы о личной жизни, об успехах в профессиональной деятельности и прочих, не имеющих отношения к заболеванию, как кажется больным, нередко можно было наблюдать вспышки злости и даже ярости.

Впрочем, даже в этих случаях акцентирование внимания больных на связи их соматического состояния и психологического диссонанса в понимании окружающего мира нередко приводило к инсайтам.

Так, молодой мужчина оказавшийся вдовцом в 28 лет, строитель по профессии, без высшего образования, отвечал на вызовы судьбы госпитализацией.

В последний раз поводом для обострения спаечной болезни стало открытие для него того факта, что его 12-летняя дочь, оказалась очень способной балериной и нуж-

далась в соответствующей финансовой поддержке для поездок на гастроли, чего папа не мог обеспечить в силу тяжелой финансовой ситуации.

С другой стороны, ненависть, кроющаяся в бессознательном к погибшей жене и проецируемая на дочь, канализировалась в самоповрежденческие формы.

Социальные стереотипы являются одним из факторов, которые препятствуют адекватной терапии подобной категории пациентов, патомимия – информации о подобном заболевании крайне мало, врачи не информированы о подобных состояниях, а в случае диагностирования назначение консультации психиатра воспринимается больными как оскорбление, со всеми вытекающими последствиями, включая обращения в правоохранительные органы.

### Выводы

Что касается психоаналитической интерпретации поведенческих паттернов больных спаечной болезнью брюшины, то «бегство в болезнь» представляет собой наиболее распространенный тип реагирования. То есть изначально мазохистический тип личности реагирует на внешние стрессовые факторы включением депрессивной части. Если пользоваться психоаналитической терминологией, то при обострении спаечной болезни брюшины происходит регресс к депрессивной стадии психосексуального развития, если пользоваться Кляйнинианской терминологией. Разумеется, это регрессивное поведение глубоко бессознательно, спасаясь от безнадежности судьбы и прячась от вызовов бросаемых социумом, больные спаечной болезнью брюшины готовы на все новые и новые хирургические вмешательства на органах брюшной полости. Нередки определения «вырежьте мне этот ливер», так люди отзываются о своих внутренних органах. В рамках проведенного исследования нет возможности обсудить бессознательные мотивы подобных побуждений, почему интроект локализуется в абдоминале. Можно только предположить, что энтодерма, как первичный зародышевый листок, из которого развивается желудочно-кишечный тракт, в процессе регресса выходит на первый план в коммуникативном смысле.

Таким образом, проведенные исследования доказывают необходимость включения в комплекс послеоперационной реабилитации психотерапии, в том числе психоаналитической психотерапии.

### Список литературы

1. Суфияров И.Ф., Хасанов А.Г., Бадретдинова Ф.Ф., Ямалова Г.Р., Нигматзянова Р.И. Спаечная болезнь брюши-

ны. причинно-следственные аспекты проблемы // Актуальные вопросы и перспективы развития медицины: сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. 2018. С. 84–87.

2. Суфияров И.Ф. Система комплексной интраоперационной профилактики спаечной болезни брюшины (клинико-экспериментальное исследование): дис. ... докт. мед. наук. Уфа, 2010. С. 195.

3. Суфияров И.Ф., Хасанов А.Г., Нуртдинов М.А., Самородов А.В., Ямалова Г.Р. Высокий уровень гликозаминогликанов сыворотки крови как независимый предиктор развития спаечной болезни брюшины // Креативная хирургия и онкология. 2017. Т. 7. № 2. С. 48–53.

4. Нуртдинов М.А. Буддистская философия и психоанализ: дискурсивные пересечения // Судьбы национальных культур в условиях глобализации: материалы III Междуна-

родной научной конференции / Отв. ред. и сост. М.Г. Смирнов. 2015. С. 158–162.

5. Мак-Вильямс Н. Психоаналитическая диагностика: Понимание структуры личности в клиническом процессе / Пер. с англ. М.: Независимая фирма «класс», 2011. С. 160.

6. Психоаналитическая теория неврозов. М.: Академический Проект; Трикса, 2013. С.192.

7. Латыпов Р.З., Суфияров И.Ф., Шафиков Р.М. Способ профилактики рецидива послеоперационных спаек в органах брюшной полости. Патент на изобретение RU 2393865. 25.03.2009.

8. Психоаналитические термины и понятия: словарь / Под ред. Борнесса Э. Мура и Бернарда Д. Фаина / Перев. с англ. А.М. Боковой, И.Б. Гриншпуна, А. Фильца. М.: Независимая фирма «Класс», 2000. вып. 79. 304 с.

УДК 616.211-002-006.5-031.81

## РОЛЬ И УРОВЕНЬ ЭОЗИНОФИЛИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПОЛИПОЗНОМ РИНОСИНОСИТЕ

<sup>1</sup>Павлуш Д.Г., <sup>1</sup>Матвеева Н.Ю., <sup>2</sup>Дюйзен И.В.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет»,

Владивосток, e-mail: pavlush.dmitrij@yandex.ru;

<sup>2</sup>ФГБУН «Национальный научный центр морской биологии»

Дальневосточного отделения Российской академии наук, Владивосток

В настоящей работе приведены данные о ключевой роли эозинофилов в этиопатогенетических механизмах развития хронического полипозного риносинусита (ХПР). Рассмотрены классификация ХПР, причины эозинофилии, которые могут увеличивать миграцию в ткани и удлинять время и продолжительность жизни эозинофилов. Установлена связь эозинофилов и их способность вызывать и поддерживать стойкий хронический отек слизистой оболочки полости носа, с последующим увеличением количества и объема полипозно измененной слизистой оболочки полости носа что в конечном итоге приводит к стойкому изменению в верхних дыхательных путях. При окраске по методу гематоксилин-эозином ткани полипа, в слизистой оболочке выявлено клеточная популяция эозинофилов сплошь покрывающая строму полипа, с большим количеством сосудов и краевым стоянием эозинофилов в просвете сосуда перед тем как выйти им в ткань, большое количество желез, заполненные воспалительным детритом. Гистологический анализ полипозной ткани показал, что на ранних стадиях эозинофилы, скапливаясь под слизистой оболочкой полости носа, инфильтрируют её и участвуют в формировании кистозной трансформации желез, заполненных жидкостью богатой белковым компонентом. В данной статье даются общие представления и проводится гистологический анализ полипозной ткани при ХПР и его патогенетических механизмах возникновения и поддержания.

**Ключевые слова:** эозинофилы, хронический полипозный риносинусит, полиморфноядерные лейкоциты, гематоксилин и эозин

## ROLE AND LEVEL OF EOSINOPHILIA IN CHRONIC POLYPOSIS RINESINUSITE

<sup>1</sup>Pavlush D.G., <sup>1</sup>Matveeva N.Yu., <sup>2</sup>Dyuyzen I.V.

<sup>1</sup>Pacific State Medical University, Vladivostok, e-mail: pavlush.dmitrij@yandex.ru;

<sup>2</sup>National Scientific Center of Marine Biology of the Far Eastern

Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok

In this paper, data on the key role of eosinophils in the etiopathogenetic mechanisms of the development of chronic polypous rhinosinusitis (CPR) are presented. The classification of HLP, the causes of eosinophilia which can increase migration to tissues and prolong the time and duration of life of eosinophils are considered. The relationship of eosinophils and their ability to cause and maintain persistent chronic edema of the nasal mucosa, with the subsequent increase in the amount and volume of the polyposively altered mucosa of the nasal cavity, which ultimately leads to a persistent change in the upper respiratory tract, is established. When the hematoxylin-eosin tissue was stained with polyp tissue, a cellular population of eosinophils completely covering the stroma of the polyp, with a large number of vessels and the marginal standing of eosinophils in the lumen of the vessel before leaving them in the tissue, was found in the mucosa, a large number of glands filled with inflammatory detritus. Histological analysis of polypous tissue showed that in the early stages of eosinophils, accumulating under the mucosa of the nasal cavity, infiltrate it and participate in the formation of a cystic transformation of glands filled with a fluid rich in protein component. In this article, general presentations are given and a histological analysis of polyposis tissue is carried out in HCP and its pathogenetic mechanisms of origin and maintenance.

**Keywords:** eosinophils, chronic polypous rhinosinusitis, polymorphonuclear leukocytes, hemotaxilin and eosin

Современный этап в развитии цитологии, гистологии, а также прогресс в диагностических технологиях привел к представлениям о полости носа как сложной морфофункциональной системе.

Верхние дыхательные пути представляют собой единую, кондуктивную систему органов дыхания. Важную роль эта система играет в кондиционировании вдыхаемого воздуха, которое заключается в его очистке, обезвреживании, терморегуляции и увлажнении.

Хронический полипозный риносинусит (ХПР) – это хроническое воспалительное

заболевание, которое поражает слизистую носовой полости и околоносовых пазух, морфологически преимущественно состоящих из большого количества внеклеточной жидкости, эозинофильной и плазмочитарной инфильтрацией, метаплазией бокаловидных клеток, патологическим изменением кровеносных сосудов [1, 2].

До настоящего времени вопрос о патофизиологии и причинах возникновения и рецидивирования ХПР не решен окончательно, что в значительной мере затрудняет разработку и использование лечебных мероприятий, ориентированных на предот-

вращение развития данного заболевания. Несмотря на многолетнее и интенсивное изучение этиологии, патогенеза заболевания и применяемого разнонаправленного лечения, количество больных неуклонно увеличивается, достигая 5% от всей популяции и 15,4% от всех больных ЛОР-стационаров. В общей популяции людей распространенность полипов в носу составляет около 4% [3].

Классифицируют ХПР по локализации процесса на диффузный полипоз полости носа с поражением всех ОНП у пациентов с сопутствующей патологией аллергическим, грибковым, хроническим риносинуситом или бронхиальной астмой. Солитарные полипы (антрохоанальные, сфенохоанальные, этмохоанальные, максиллярные, полисинусит и т.д.) часто односторонние процессы, когда поражается одна пазуха. По гистологической картине ХПР, делят следующим образом:

- I. Отечные.
- II. Аллергические (эозинофильные).
- III. Фиброзные.
- IV. Смешанные.

Хотя этиология и патогенез хронического полипозного риносинусита неизвестна и мало изучена. Эозинофильные клетки играют важную роль в поддержании воспалительного процесса. Выделенные эозинофилом молекулы повреждают слизистую оболочку полости носа, вызывая аллергизацию организма аутоантителами, приводят к напряжению механизмов воспаления по типу «замкнутого круга». После хирургического лечения регенерирующая слизистая оболочка сохраняет свое нарушенное поведение. ХПР редко вызывает внутричерепные и внутриорбитальные осложнения, но существенно отражается на здоровье больного в связи с сильным затруднением носового дыхания, что вызывает серьезные трудности в поддержании постоянства внутренней среды организма [4].

Эозинофилы представляют собой полиморфноядерные лейкоциты, которые происходят из костного мозга, высвобождаются в кровотоки и выходят в ткани к очагам воспаления. Некоторые из этих эозинофилов проходят через эпителий, достигают слизистой оболочки полости носа. Функция этих клеток не полностью изучена, но они являются наиболее важными воспалительными клетками при ХПР. Недавние исследования показали, что появление большого количества эозинофилов в слизистой полости носа провоцирует в дальнейшем образование ХПР [4].

Преобладающие типы клеток: эозинофилы, нейтрофилы. Воспалительные заболевания, особенно аллергического характера, могут изменять типы и пропорции этих клеток в тканях и секретах. Биопсия поли-

пов полости носа дает подробную информацию о наличии типа ткани, количестве воспалительных клеток не только в эпителии, но и в соединительной ткани пациентов с ХПР.

Цель исследования: изучение роли тканевых эозинофилов в составе слизистой оболочки полипозной ткани полости носа. В этом исследовании сравнивались результаты, полученные при биопсии полипов из полости носа. Многие авторы считают важным аспектом изучения эозинофилов их эволюцию и прогнозирование течения ХПР.

### Материалы и методы исследования

Объектом исследования был материал человека, полипы полости носа. Материал был получен у пациентов женского и мужского пола в возрасте от 40 до 70 лет, всего 70 человек (50 пациентов в группе исследования и 20 пациентов в группе контроля).

Критерии включения: группа исследования представлена пациентами с клинически верифицированным диагнозом хроническим полипозным риносинуситом без сопутствующей воспалительной (гнойный верхнечелюстной риносинусит) патологии. Группа контроля представлена пациентами без полипозной и сопутствующей воспалительной и аллергической патологии слизистой оболочки, оперированных по поводу риносептопластики. Включение пациентов в исследуемую и контрольную группу осуществлялось по наличию документального согласия пациента.

Всем пациентам проведено полное клиническое предоперационное обследование, включающее эндоскопический осмотр полости носа, компьютерную томографию в аксиальной и коронарной проекции, для оценки тяжести и распространенности заболевания. Хирургическое лечение проводилось всем пациентам в объеме эндоназальной полипотомии.

Удаленный материал во время операции погружали и фиксировали в растворе 10% нейтрального формалина. Из полученного материала, после заливки в парафин, проводилось изготовление гистологических препаратов, которые были окрашены гематоксилином и эозином. Препараты просматривали в световом микроскопе AxioScopeA1 (Carl Zeiss, Германия) и фотографировали с помощью цифровой камеры AxioCam ICc3 (Carl Zeiss, Германия). Морфометрическую оценку проводили с использованием программы ImageJ 4.0. Данные количественного анализа представляли в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего. Для оценки значимости полученных результатов применяли t-критерий Стьюдента, значение доверительного интервала  $p \leq 0,05$  считали статистически значимым.

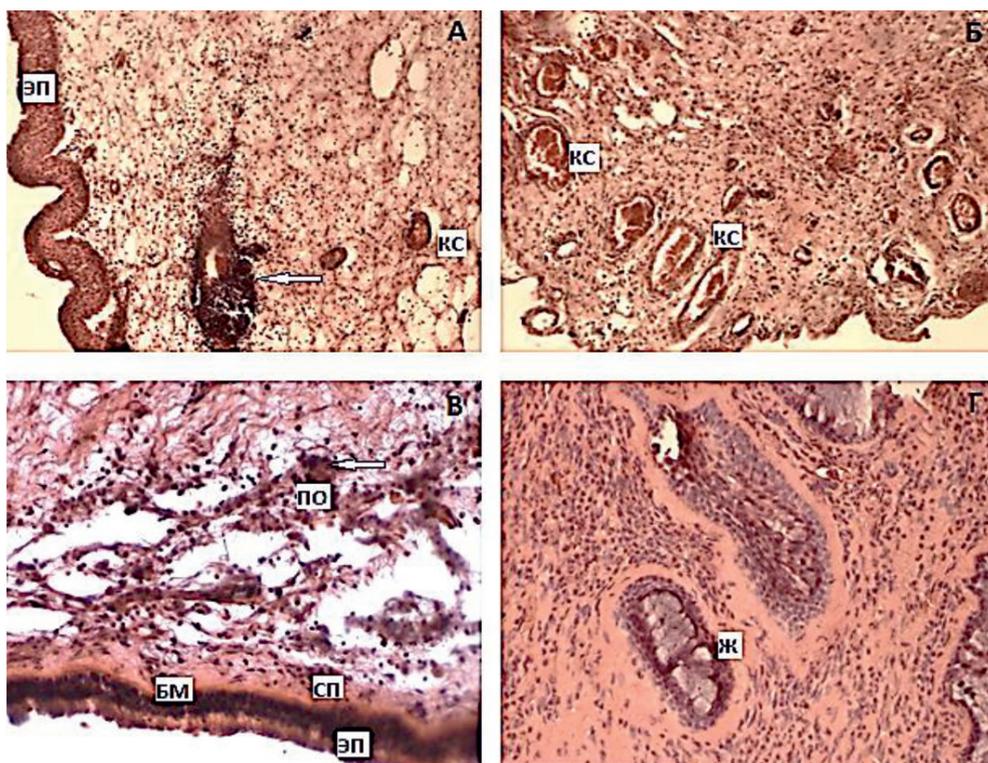


Рис. 1. Типичная морфология ткани полипов полости носа. Эозинофильный тип полипа (А, Б, В, Г). ЭП – эпителий; СП – собственная пластинка; БМ – базальная мембрана; ПО – подслизистая основа; КС – кровеносные сосуды с краевым стоянием эозинофилов; Ж – кистозно трансформированные железы, заполненные детритом. Окрашивание гематоксилин и эозин. Ув. 200 (А, Б). Ув. 400 (В, Г)

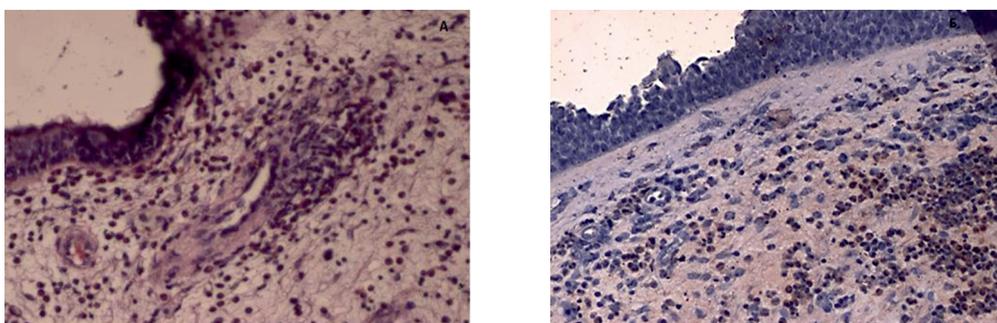


Рис. 2. Типичная морфология ткани полипов полости носа. Эозинофильный тип полипа (А, Б). А – Эозинофильные инфильтраты в строме полипа. Окраска г/э Ув.200. Б – Участки метаплазии и дисквазии эпителия. Окраска г/э Ув.200

### Результаты исследования и их обсуждение

В связи с вышеперечисленными изменениями большой интерес представляют механизмы влияния эозинофилов на реакции воспаления и роста полипов в полости носа.

При окраске по методу гематоксилин-эозином ткани полипа, в слизистой оболочке выявлено: клеточная популяция эо-

зинофилов, сплошь покрывающая строму полипа, с большим количеством сосудов и краевым стоянием эозинофилов в просвете сосуда перед тем как выйти им в ткань, большое количество кистозных трансформаций желез, заполненные воспалительным детритом (рис. 1, 2). При подсчете числа эозинофилов в образцах полипозной ткани, взятых во время хирургического лечения

пациентов. В группе исследования количество эозинофилов ( $7,07 \pm 1,82$ ). При этом в группе контроля количество эозинофилов ( $2,74 \pm 0,84$ ) соответственно.

Неопрровержимую роль играют эозинофилы в патогенезе ХПР. Причиной эозинофилии может быть увеличение миграции в ткани и удлинение времени жизни эозинофилов. Результаты многих исследований показали, что в полипозной ткани повышенное содержание интерлейкина-5, эотаксина, эозинофильного катионного белка и альбумина [5].

Цитокины образуются из Т-лимфоцитов, макрофагов и тучных клеток и характеризуются ростом и дифференцировкой свойств лейкоцитов. Так же известно, что они оказывают воздействие на зрелые клетки эозинофилов и помогают регулировать лимфоцитарный ответ на аллергены [6].

Связи между нейропептидами и цитокинами до конца не выяснены, но было выявлено что вещество Р модулирует пролиферацию В и Т лимфоцитов, их функцию и стимулирует производство цитокинов, макрофагов и локально Т клеток. Вещество Р представляет собой наиболее изученный пептид из семейства тахикининов, которые отличаются по последовательности концевой аминокислоты. Оно выделяется из чувствительных нервных окончаний и является сенсорным нейропептидом. Вещество Р было обнаружено в составе нервных волокон вокруг небольших кровеносных сосудов, слизистой носа и на поверхности эпителия. При стимуляции немиелинизированных афферентных С-волокон импульсы распространяются по нервному волокну вызывая секрецию в железе, в артериоле вазодилатацию с последующей экстравазией плазмы, далее импульс устремляется в ЦНС [7]. Рецепторы к веществу Р (SP) обнаружены на респираторных и железистых эпителиоцитах, а также клеточных элементах сосудов. Цитокины оказывают прямое влияние на инфильтрацию слизистой оболочки полости носа эозинофилами и стимулируют выделение ими биоактивных медиаторов [8]. К ним относятся лейкотриены, ионные белки, ферменты и метаболиты активного кислорода, способствующие дегрануляции эозинофильных клеток, с последу-

ющей вазодилатацией, экстравазией плазмы крови [9].

### Выводы

Таким образом, результаты нашего исследования убедительно подтверждают одну из ключевых ролей эозинофилов в развитии и прогрессировании хронического полипозного риносинусита. Гистологический анализ полипозной ткани показал, что на ранних стадиях эозинофилы, скапливаясь под слизистой оболочкой полости носа, инфильтрируют её и участвуют в формировании кистозной трансформации желез, заполненных жидкостью, богатой белковым компонентом (воспалительным детритом).

Уменьшение или устранение влияния эозинофилов на слизистую оболочку полости носа может иметь существенное стратегическое значение по профилактике роста и рецидивированию, а также выбор методов лечения ХПР.

### Список литературы

1. Белошангин А.С. Вариабельность ответной реакции слизистой оболочки носа в зависимости от проводимой терапии при полипозном риносинусите // Рос. оторинолар. 2012. № 6. С. 12–15.
2. Drake-Lee A.B. Nasal polyps / A.B. Drake-Lee // Hospital Med. 2004. № 65. P. 264–267.
3. Лопатин А.С., Гамов В.П. Острый и хронический риносинусит: этиология, патогенез, клиника, диагностика и принципы лечения. М.: МИА, 2014. 80 с.
4. Armengot M., Garin L., M. de Lamo and others. Cytological and tissue eosinophilia correlations in nasal polyposis. American Journal of Rhinology & Allergy. 2010. № 143 (1). P. 413–415.
5. Woodhead C.J. Neuropeptides in nasal mucosa. Clin. Otolaryngol. 1994. № 19. P. 277–286.
6. Nassenstein C., Braun A., Erpenbeck V.J. and others. The neurotrophins nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor, neurotrophin-3, and neurotrophin-4 are survival and activation factors for eosinophils in patients with allergic bronchial asthma. J. Exp. Med. 2003. № 198. P. 67–455.
7. Гилифанов Е.А., Невзорова В.А., Артюшкин С.А. и др. Клинико-функциональная характеристика органов речи и слуха у пациентов со стабильным течением хронической болезнью легких // Тихоокеанский медицинский журнал. 2014. № 1. С. 45–47.
8. Павлуш Д.Г., Дюйзен И.В. Анализ современных представлений об этиопатогенезе полипозного риносинусита // Журнал Российская оториноларингология. 2016. № 85(6). С. 95–102.
9. Bachert C., Holtappels G. Pathophysiology of chronic rhinosinusitis, pharmaceutical therapy options. Laryngorhinologie. 2015. Mar. Vol. 94. suppl 1. P. 32–63.

УДК 616.33-08

## ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Полозова Э.И., Трохина И.Е.

ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева», Саранск, e-mail: ellanac78@mail.ru

В работе представлены литературные данные, характеризующие современные возможности повышения эффективности лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. В ходе клинических исследований было доказано, что у большинства пациентов при полной эрадикации *H. pylori* значительно сократились эпизоды рецидивов язвы, как дуоденальной, так и желудочной, а также уменьшилось количество осложнений. При проведении экспериментальных испытаний и в реальной клинической практике основной проблемой заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с *H. pylori*, выступает постепенное снижение эффективности традиционной эрадикационной терапии в последние годы. В настоящее время заслуживают пристального внимания физиотерапевтические методы лечения, в том числе озонотерапия и лазеротерапия. Они достаточно эффективно воздействуют на различные звенья патологического процесса и повышают адаптационные возможности организма. Дополнительными плюсами такого лечения можно считать практически полное отсутствие побочных реакций и относительно невысокую стоимость, что немаловажно с экономической точки зрения, а также сочетаемость с фармакотерапией. Кроме того, в последнее время активно ведутся исследования о возможности использования антиоксидантов в комплексном лечении различных заболеваний, в том числе и язвенной болезни. Такие методы лечения вместе с традиционной терапией существенно повышают эффективность лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

**Ключевые слова:** язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, лечение, антиоксидантная терапия, лазеротерапия, озонотерапия

## WAYS OF INCREASE OF EFFICIENCY OF TREATMENT OF GASTRIC ULCER AND DUODENAL ULCER

Polozova E.I., Trokhina I.E.

Mordvinian State University, Saransk, e-mail: ellanac78@mail.ru

The paper presents the literature data characterizing the modern possibilities of increasing the effectiveness of treatment of peptic ulcer of the stomach and duodenum. In clinical trials, it was shown that in most patients with complete eradication of *H. pylori*, episodes of ulcer recurrences, both duodenal and gastric, were significantly reduced, and the number of complications decreased. In carrying out experimental tests and in real clinical practice, the main problem of diseases of the upper gastrointestinal tract associated with *H. pylori* is the gradual decrease in the effectiveness of traditional eradication therapy in recent years. At present, physiotherapeutic methods of treatment deserve close attention, including ozone therapy and laser therapy. They effectively affect the various links of the pathological process and increase the adaptive capacity of the body. Additional advantages of such treatment can be considered almost complete absence of adverse reactions and relatively low cost, which is important from an economic point of view, as well as compatibility with pharmacotherapy. In addition, recently research has been actively conducted on the possibility of using antioxidants in the complex treatment of various diseases, including peptic ulcer. Such methods of treatment together with traditional therapy significantly increase the effectiveness of treatment of peptic ulcer of the stomach and duodenum.

**Keywords:** stomach and duodenal ulcer, treatment, antioxidant therapy, laser therapy, ozone therapy

Язвенная болезнь (ЯБ) – хроническое циклически протекающее рецидивирующее полиэтиологическое заболевание, развивающееся в результате взаимодействия эндогенных и экзогенных факторов. Среди них выделяют нейropsychические факторы, алиментарные, вредные привычки (курение, злоупотребление алкоголем), хеликобактериозную инфекцию, факторы окружающей среды и наследственную предрасположенность. В совокупности это приводит к тому, что нарушается баланс между факторами «агрессии» и факторами «защиты» слизистой оболочки желудка (СОЖ) и двенадцатиперстной кишки (ДПК) [1–4].

ЯБ ДПК встречается в 4 раза чаще, нежели ЯБ желудка. У лиц молодого возраста

преимущественно мужского пола наиболее широко встречается ЯБ ДПК. У женщин заболеваемость чаще дебютирует после наступления менопаузы [2].

Данное заболевание принято считать наиболее часто встречающимся поражением органов пищеварения. Согласно данным современных исследований этим заболеванием страдают до 10% жителей стран США, Европы и России [1–5].

Открытие *H. pylori* и его роли в патогенезе хронического гастрита, ЯБ и рака желудка способствовало тому, что ЯБ стали рассматривать как «*H. pylori* – ассоциируемое заболевание». Патогенез формирования ЯБ ДПК изучен довольно хорошо. Он реализуется с помощью целого ряда прямых и опос-

редованных механизмов. Это такие общеизвестные факторы, как инфекция *H. pylori*, кислотно-пептическая агрессия, целый ряд предрасполагающих и триггерных факторов (алкоголизм, курение, группа крови 0 (I), наследственность и др.). Они приводят к нарушению равновесия между «агрессивными» и «защитными» факторами гастродуоденальной зоны («весы Шея») [3–5].

Защитными факторами являются слизистый барьер и способность слизистой оболочки к быстрой регенерации. К агрессивным факторам, вызывающим повреждение СОЖ и ДПК, относят повышенную секрецию соляной кислоты и пепсина, гиперпродукцию гастрина, усиление импульсации блуждающего нерва, гастродуоденальную дисмоторику, высокую чувствительность секреторных стенок желудка к гуморальной и нервной стимуляции, хеликобактерную инвазию заболевания [4].

В ходе патологоанатомических исследований рубцовые изменения и язвы стенки желудка и ДПК, свидетельствующие о наличии ЯБ, обнаруживают в 8–10 и даже в 20% от общего числа вскрытий. Похожие результаты были получены при проведении массовых профилактических осмотров. Так, в Российской Федерации смертность от заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в 1980-е гг. была на низком уровне в сравнении со странами ЕС и начала расти только с 1991 года, как среди мужчин, так и женщин [4, 5].

Безусловно ведущую роль в развитии ЯБ играет проблема хеликобактериоза. В связи с активно проведенной антибактериальной терапией распространенность инфекции в большинстве экономически развитых странах мира имеет тенденцию к снижению и составляет 4–25%, с невысоким уровнем социально-экономического развития – 60–90% [6, 7].

Спектр неблагоприятного воздействия *H. pylori* на слизистую оболочку желудка и ДПК довольно разнообразен. Эти бактерии вырабатывают целый ряд ферментов (уреаза, протеазы, фосфолипазы), повреждающих защитный барьер слизистой оболочки, а также различные цитотоксины. Они также способствуют высвобождению в СОЖ фактора некроза опухолей, лизосомальных энзимов, интерлейкинов, что вызывает развитие воспалительных реакций в СОЖ [8].

В этой связи актуальным остается поиск новых эрадикационных схем лечения ЯБ, обладающих высокой эффективностью и являющихся одновременно безопасными и оптимальными с позиции фармакоэкономики [5, 9].

Многообразие различных факторов патогенеза ЯБ обусловило появление большого количества лекарственных средств, которые как предполагалось первоначально должны избирательно действовать, на разные патогенетические механизмы заболевания [10]. При этом слабым звеном консервативного лечения данного заболевания являются высокие показатели рецидивирования язв после завершения курсового приема антисекреторных препаратов, что составляет в среднем 70% в течение первого года после рубцевания язвы. На сегодняшний день в качестве противорецидивного лечения ЯБ было признано проведение эрадикационной антихеликобактерной терапии (АХБТ) [7, 8, 11].

Как уже известно, если эрадикация инфекции *H. pylori* составляет более 80%, то ее принято считать эффективной. Как правило, такого положительного и действенного результата практикующим врачам удается достичь даже порой не после второго курса АХБТ. По-прежнему присутствует много проблем, которые приводят к снижению эффективности АХБТ [12]. Отмечено, что увеличение резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам приводит к довольно быстрому уменьшению эффективности эрадикации – с 80–90% до 30–60% [9].

В связи с достаточно быстрой нарастающей устойчивостью *H. pylori* к кларитромицину и другим антибактериальным средствам, а также с присутствием риска развития резистентности к новым антибиотикам, которые используются в лечении хеликобактериальной инфекции, очень актуальны поиск и разработка более новых схем терапии [11–13].

Современная концепция патогенеза ЯБ складывается из состояния местного, системного иммунитета, резистентности организма, репаративных способностей организма [2]. В современных исследованиях все большее значение придают свободно-радикальным процессам в патогенезе ЯБ. Одними из показателей, определяющих уровень резистентности СОЖ, является перекисное окисление липидов (ПОЛ) и антиоксидантная система (АОС) [14]. Интерес клиницистов к исследованию состояния ПОЛ и АОС при ЯБ далеко не случаен, так как конечным механизмом многочисленных составляющих патогенетической цепи данного заболевания является антиоксидантная недостаточность. Она опосредуется через деструкцию клеточных мембран СО желудка и гастродуоденальной зоны с развитием ульцерации [15]. Разнонаправленные изменения данной ферментной

АОС (т.е. нарушение баланса в ее работе) в околоязвенной и краевой зоне СО вполне может стать одним из факторов патогенеза, который приводит к активному развитию язвенного процесса.

В работе [16] было проведено исследование нарушений липидного обмена при ЯБ. В ходе этого исследования выяснено, что при поражении СОЖ и ДПК наблюдается дестабилизация мембран эритроцитов, возникающая вследствие нарушения двух процессов: ПОЛ и действия мембранных фосфолипаз. У лиц с язвенным поражением ДПК было отмечено увеличение уровня эфиров холестерина, лизофосфатидилхолина, фосфатидилсерина, свободных жирных кислот и снижение содержания суммарных фосфолипидов и фосфатидилинозита. Эти данные свидетельствуют о нестабильности состояния фосфолипидной матрицы биомембран эритроцитов. Активация процессов ПОЛ также характеризуется увеличением уровня диеновых конъюгатов и малонового диальдегида. При этом регистрировался значительный рост фосфолипидной активности [17].

Несмотря на большое количество препаратов, которые используются в лечении ЯБ ДПК, постоянно идет поиск новых более эффективных методов консервативного лечения. К ним относится применение в комплексном лечении антиоксидантной терапии, а также физиотерапевтических методов, в частности озонотерапии и лазеротерапии (ЛТ).

Учитывая вышеизложенные факты, в лечении ЯБ особого внимания заслуживают препараты метаболического действия с антигипоксантами, мембраностабилизирующим и антиоксидантным эффектом. Они обладают способностью ограничивать нарушения обмена веществ, в первую очередь липидов [18]. В течение последних лет отечественные и зарубежные ученые активно изучают общебиологические и терапевтические эффекты данных препаратов, как при терапевтической, так и хирургической патологии [19]. Антиоксиданты стали все шире использоваться при лечении различных заболеваний. Активно исследуется их общебиологическая и терапевтическая роль как отечественными, так и зарубежными учеными [20]. Антиоксиданты обеспечивают функциональную лабильность мембран субклеточных структур и клеток [21].

На данный момент имеется достаточное количество исследований, посвященных применению антиоксидантов в качестве патогенетического лечения при ЯБ желудка и ДПК. Так в экспериментальной работе [22] проведено сравнительное исследова-

ние противоязвенной активности эрисода, эмоксипина, ретинола и рутина при использовании разнообразных моделей язвообразования в желудке. Было выявлено, что противоязвенное действие используемых антиоксидантов обусловлено их способностью существенно ограничивать свободно-радикальные процессы деструкции и нормализовывать антиоксидантный статус в ткани желудка.

Кроме этого, доказано экспериментально, что несмотря на различия в силе противоязвенного эффекта, все изучаемые антиоксиданты достоверно повышают эффективность лечения ЯБ в сочетании их с классическими противоязвенными средствами. Данные, полученные в ходе исследования, стали экспериментальным доказательством целесообразности определения методов рационального выбора антиоксидантных препаратов при язвообразовании [18–21].

Лекарственные препараты с мембранопротекторным действием по механизму действия в организме разделяются на 2 группы соединений – неферментативной и ферментативной природы. К ферментативным средствам антиоксидантов относятся супероксиддисмутаза и каталаза – это антиоксидантные ферменты с внутриклеточным механизмом действия. Они осуществляют обезвреживание активных форм кислорода (АФК); глутатионпероксидаза и глутатионредуктаза – это средства, разрушающие активные гидроперекиси липидов [23]. К неферментативным антиоксидантам относят: убихиноны, токоферолы, каротиноиды и витамин К – липидорастворимые антиоксиданты; тиосульфиды и аскорбаты – принадлежат к водорастворимым окислительно-восстановительным антиоксидантам [24]. Защитное действие ферментативных и неферментативных компонентов АОС тесно связано между собой.

Активно изучается в последние годы возможность применения синтетических антиоксидантов. В частности, в клинике все шире начинают применяться препараты мексидол, эмоксипин, проксипин, этоксиол, которые являются производными 3-оксипиридина [18–21, 25].

Достаточно выраженным эффектом в коррекции расстройств гомеостаза при различных воспалительных заболеваниях обладают и немедикаментозные способы лечения, в частности квантовые. В медицине непрерывно идет поиск более новых методов терапии. Одним из немедикаментозных современных методов является низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ) [26]. Существует большое чис-

ло разных модификаций лазерного излучения: гелий-кадмиевое, на парах меди, гелий-неоновое, аргоновое, криптоновое и др. Такое разнообразие режимов воздействия позволяет использовать ЛТ во все фазы рецидива ЯБ. В лечении последнего нашли практическое применение 4 метода лазерного воздействия: внутрисосудистый, чрескожный, трансэндоскопический и лазеропунктура [27].

Эффективность чрескожной ЛТ базируется на возникновении кожно-висцерального рефлекса под воздействием лазера на рецепторы кожи. Лазерное облучение уничтожает очаги локальной ишемии и в пораженных тканях улучшается потребление кислорода [26]. Показаниями к чрескожной ЛТ являются впервые обнаруженная ЯБ желудка и ДПК, выраженный и стойкий болевой синдром, локализация язвы в пилорической области, длительно незаживающие язвы [27]. Назначение ЛТ на фоне стандартной противоязвенной терапии оправдывает себя также у больных с длительно нерубцующимися и часто рецидивирующими язвами желудка и ДПК. При этом хорошо удается сократить частоту рецидивов в течение 1 года с 91,4 до 30,3% [28].

ЛТ можно применять с первых дней обострения заболевания и в любую стадию ЯБ. Это обусловлено выраженным обезболивающим эффектом, превышающим таковой большинства других физических факторов. Кроме того, ЛТ является методом выбора у больных старшей возрастной группы, особенно при сочетании ЯБ с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом, когда актуальными являются проблемы стойкой медикаментозной полипрагмазии [26].

Еще одним немедикаментозным методом лечения является озонотерапия (ОТ). Лечение с помощью данного физиотерапевтического метода представляет собой определенно новое решение современных проблем медицины. Терапевтическое действие озона при лечении ЯБ проявляется при помощи активной стимуляции иммунной системы, улучшения микроциркуляции и антиоксидантной защиты [29]. Отмечено бактерицидное действие озона, которое распространяется на все виды Гр+ и Гр- флоры. Выявлено также повышение чувствительности бактерий к действию антибиотиков и системы комплемента на фоне ОТ. Разностороннее действие ОТ при ЯБ ДПК выражается, прежде всего, в противовоспалительном и антихеликобактерном эффекте. При ОТ также улучшается кровообращение, которое достигается за счет значительного спазмолитического эффекта и улучшения реологии крови. Происходит нормализация

тканевого дыхания благодаря лучшей отдаче кислорода эритроцитами [30].

Положительные сдвиги клинических и эндоскопических показателей (улучшение функционального состояния СОЖ и ДПК) находятся в тесной взаимосвязи с установившейся благоприятной динамикой факторов микроциркуляции. Это является одним из ключевых моментов в достижении стойкого терапевтического эффекта. В процессе и после завершения ОТ наблюдается ускорение процессов рубцевания язвы, увеличивается высота поверхностного эпителия, уменьшается воспалительная инфильтрация стромы СОЖ и ДПК плазматическими клетками и лейкоцитами. В результате воздействия озона происходит уменьшение внутрисосудистого сопротивления, нормализуется соотношение активных и пассивных компонентов микроциркуляции [29].

Озонотерапия при ЯБ используется и как средство, которое оказывает антиоксидантное действие, так как при данном заболевании и гастродуодените наблюдается усиление процессов ПОЛ. Целый ряд исследователей подтвердили положительный эффект озона, который проявляется в значительном снижении большинства показателей ПОЛ при одномоментной активации АОС. Так же происходит снижение величины интегрального коэффициента, отражающего соотношение показателей про- и антиоксидантной систем. В динамике клинической симптоматики ЯБ при воздействии озона отмечены уменьшение болевого синдрома, исчезновение изжоги, нормализация стула. После 3–4 сеансов у больных улучшалось настроение, сон, пациенты становились менее раздражительными [30].

Таким образом, применение озона в лечении и реабилитации больных с ЯБ и сопутствующей патологией является высокоэффективным и достаточно простым методом. Он отличается хорошей переносимостью, сочетаемостью с другими методами лечения [31]. При применении ОТ практически отсутствуют осложнения и побочные действия. Положительный эффект воздействия озона на организм больных с ЯБ дает возможность для дальнейшего изучения влияния других методов озонотерапии на течение ЯБ [32].

Анализ современных исследований показывает, что возможности фармакотерапии ЯБ в настоящее время значительно расширились. После внедрения в клиническую практику ингибиторов протонной помпы последних поколений, как правило, уже не возникает трудностей с достижением рубцевания язв. Проведение эрадикационной

терапии инфекции *H. pylori* позволяет существенно снизить частоту рецидивов ЯБ. При этом использование дополнительных способов медикаментозного и немедикаментозного воздействия, таких как антиоксидантная терапия, лазеро- и озонотерапия, способствует значимому повышению эффективности лечения данного заболевания.

### Список литературы

1. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Гастроэнтерология. Национальное руководство. ГЭОТАР – Медиа. 2015. 480 с.
2. Фирсова Л.Д., Машарова А.А., Бордин Д.С., Янова О.Б. Заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки. М.: Планида, 2011. 52 с.
3. Габасова Л.В., Волевач Л.В., Палтусов А.И. и др. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки у лиц молодого возраста: монография. БГМУ Минздрава России. Тамбов: ООО «Консалтинговая компания Юком», 2017. 48 с.
4. Циммерман Я.С. Язвенная болезнь: актуальные проблемы этиологии, патогенеза, дифференцированного лечения // Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии. М.: МЕД пресс-информ, 2013. С. 85–107.
5. Ширинская Н.В. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в Российской Федерации. Заболеваемость и смертность // Дальневосточный медицинский журнал. Общественное здоровье и здравоохранение. 2016. С. 105–109.
6. Стяжкина С.Н., Бекмачева Е.С., Грузда А.М. Структура заболеваемости язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Международный студенческий вестник. 2015. № 2–1. URL: <http://eduherald.ru/ru/article/view?id=12163> (дата обращения: 22.10.2018).
7. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2017. Vol. 66. No 1. P. 6–30.
8. Lau J.Y., Sung J., Hill C. et al. Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality. *Digestion*. 2011. Vol. 84. P. 102–113.
9. Щербаков П.Л., Кашников В.С., Корниенко Е.А. Лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* // Лечащий врач. 2010. № 7. С. 6–11.
10. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Баранская Е.К. Клинические рекомендации по диагностике и лечению язвенной болезни // Министерство здравоохранения Российской Федерации. Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация. 2013. С. 25–26.
11. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А. Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2012. № 1. С. 87–89.
12. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Иванов С.В., Менкер И.О. Эволюция в эрадикационной терапии НР-ассоциированных заболеваний. Выход за рамки стандартов? // РМЖ. 2016. № 17. С. 1144–1152.
13. Malfertheiner P. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht IV. *Florence Consensus Report. Gut*. 2012. Vol. 61. P. 646–664.
14. Яковлев А.Ю., Улитин Д.Н. Реамберин: результаты клинических исследований в хирургии и интенсивной терапии за последние пять лет // Медицинский алфавит. 2012. Т. 3. № 18. С. 54–58.
15. Ma Q., Zhang M., Wang Z. et al. The beneficial effect of resveratrol on severe acute pancreatitis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2011. Jan. Vol. 1215. P. 96–102.
16. Власов А.П., Крылов В.Г., Тарасова Т.В., Трофимов В.А., Захаркин А.Г., Григорьева Т.И. Липидомодифицирующий компонент в патогенетической терапии. М.: Наука, 2008. 374 с.
17. Есауленко Е.Е., Бачко С.С., Ладутько А.А., Быков М.И. Сравнительная биохимическая характеристика липидного спектра мембран эритроцитов при различных видах токсического поражения печени // Фундаментальные исследования. 2011. № 7. С. 54–56.
18. Рагулина В.А. Зависимость между антиоксидантным действием производных 3-гидроксипиридина и их влиянием на вазодилатирующую функцию эндотелия в условиях эндотелиальной дисфункции // Научные ведомости белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Формация. 2012. Т. 17. № 4. С. 212–215.
19. Abdali D., Samson S.E., Grover A.K. How Effective Are Antioxidant Supplements in Obesity and Diabetes? *Med. Princ. Pract.* 2015. № 24. P. 201–215.
20. Khanna S., Mitra S., Lakhera P.C. et al. N-acetylcysteine effectively mitigates cadmium-induced oxidative damage and cell death in Leydig cells in vitro. *Drug Chem. Toxicol.* 2015. Apr 17. P. 1–7.
21. Li B., Pratt D.A. Methods for determining the efficacy of radical-trapping antioxidants. *Free Radic. Biol. Med.* 2015. May. Vol. 82. Iss. 187–202.
22. Карташевская М.И. Экспериментальное обоснование выбора антиоксидантных препаратов для лечения язвенной болезни желудка: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Старая Купавна, 2007. 23 с.
23. Margaritelis N.V., Veskoukis A.S., Paschalis V. et al. Blood reflects tissue oxidative stress: a systematic review. *Biomarkers*. 2015. Jan 13. P. 1–12.
24. Indo H.P., Yen H.C., Nakanishi I. et al. A mitochondrial superoxide theory for oxidative stress diseases and aging. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2015. Jan. Vol. 56. Iss. 1. P. 1–7.
25. Чукаев С.А. Оценка фармакотерапевтической эффективности мексидола в качестве средства коррекции гипоксических, ишемических и реоксигенационных повреждений // Вестник Бурятского государственного университета. 2014. № 12–1. С. 19–24.
26. Nakamura T., Ebihara S., Ohkuni I. et al. Low Level Laser Therapy for chronic knee joint pain patients. *Laser Ther.* 2014. Dec 27. Vol. 23. Iss. 4. P. 273–277.
27. Пучков К.В., Акиев М.И. Сравнительный анализ результатов лечения больных с острым перитонитом с использованием внутрисосудистого лазерного облучения крови // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2012. Т. 7. № 2. С. 89–91.
28. Tamura A., Matsunobu T., Mizutari K. et al. Low-level laser therapy for prevention of noise-induced hearing loss in rats. *Neurosci. Lett.* 2015. Mar 19. Vol. 595. P. 81–86.
29. Васильев Ю.В. Язва: патологические аспекты и медикаментозное лечение больных // *Consilium medicum*. 2002. Т. 04. № 6. С. 18–23.
30. Ковальчук Л.С., Ковальчук П.Н. Озонотерапия в восстановительном лечении пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Современные проблемы радиационной медицины: от науки к практике: материалы междунар. науч.-практ. конф. Гомель: РНПЦ РМиЭЧ, 2015. С. 108–110.
31. Алехина С.П., Щербатюк Т.Г. Озонотерапия: клинические и экспериментальные аспекты. Н. Новгород: «Литера», 2003. 240 с.
32. Драч Д.А. Озонотерапия в лечении язвенной болезни: клинико-экспериментальное обоснование: дис. ... канд. мед. наук. Самара, 2005. 108 с.