

Juvenis scientia

2021 | Том 7 | № 1

Juvenis scientia

Медицина

2021 | Том 7 | № 1

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**Пчелин Иван Юрьевич**, к.м.н.

Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР**Щеглов Д.А.****РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

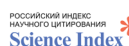
Алиева А. В., PhD in Medicine. Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии имени академика Я.Х. Туракулова МЗ РУз, г. Ташкент, Узбекистан. **Беловол А. Н.**, д.м.н. Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина. **Василькова О. Н.**, к.м.н. Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь. **Миррахимов Э. М.**, д.м.н. Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан. **Молдобаева М. С.**, д.м.н. Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан. **Муллаханов Ж. Б.**, PhD in Medicine. Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии МЗ РУз, г. Ташкент, Узбекистан. **Плескановская С. А.**, д.м.н. Государственный медицинский университет Туркменистана, г. Ашхабад, Туркменистан. **Табаров М. С.**, д.м.н. Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино, г. Душанбе, Таджикистан. **Варзин С. А.**, д.м.н. Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия. **Журавский С. Г.**, д.м.н. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург, Россия. **Иванов Н. В.**, к.м.н. Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, Россия. **Кулибаба Т. Г.**, к.м.н. Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия. **Лукьянова И. Ю.**, д.м.н. Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, Россия. **Лындина М. Л.**, к.м.н. Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия. **Смирнов Г. А.**, к.м.н. Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия. **Федоткина Т. В.**, к.б.н. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, г. Санкт-Петербург, Россия. **Худякова Н. В.**, к.м.н. Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия. **Шишкин А. Н.**, д.м.н. Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия.

ИНДЕКСАЦИЯ

Журнал индексируется в РИНЦ.

Метаданные экспортируются в открытые репозитории научной информации: Google Scholar, OCLC WorldCat, Dimensions и др.

Журнал включен и индексируется в DOAJ (Directory of Open Access Journals).

Пятилетний импакт-фактор РИНЦ 2019: **0,296**Десятилетний индекс Хирша: **12**

Учредитель и издатель: ООО Издательский дом "Сциентиа" (ИД Scientia)

Свидетельство о регистрации Средства массовой информации: ПИ № ФС 77-70584 от 03.08.2017 г.

191015, г. Санкт-Петербург, переулок Дегтярный, 22А | +7 (812) 649-93-75 | edit@jscientia.org | www.jscientia.org

Подписано в печать 26.02.2021. Печать цифровая, Формат 70x100/16, Бумага офсетная. Тираж 500 экз.

Juvenis scientia

Medicine

2021 | Vol. 7 | No. 1

EDITOR-IN-CHIEF

Ivan Pchelin, PhD in Medicine

St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

MANAGING EDITOR

Dmitry Sheglov

EDITORIAL BOARD

Anna Alieva, PhD in Medicine, Republican Specialized Scientific-Practical Medical Centre of Endocrinology named after academician Ya.Kh.Turakulov, Tashkent, Uzbekistan. **Olexandr Bilovol**, Doctor of Medical Science, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine. **Volha Vasilkova**, PhD in Medicine, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus. **Erkin Mirrakhimov**, Doctor of Medical Science, Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan. **Mariia Moldobaeva**, Doctor of Medical Science, Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan. **Javlon Mullakhanov**, PhD in Medicine, Republican Specialized Scientific-Practical Medical Centre of Dermatovenereology and Cosmetology, Tashkent, Uzbekistan. **Svetlana Pleskanovskaya**, Doctor of Medical Science, State Medical University of Turkmenistan, Ashgabat, Turkmenistan. **Muhiddin Tabarov**, Doctor of Medical Science, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Tajikistan. **Sergey Varzin**, Doctor of Medical Science, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. **Sergei Zhuravskii**, Doctor of Medical Science, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia. **Nikita Ivanov**, PhD in Medicine, North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia. **Tatiana Kulibaba**, PhD in Medicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. **Irina Lukianova**, Doctor of Medical Science, North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia. **Maria Lyndina**, PhD in Medicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. **Georgy Smirnov**, PhD in Medicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. **Tamara Fedotkina**, PhD in Biological Sciences, St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia. **Natalia Hudiakova**, PhD in Medicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. **Aleksandr Shishkin**, Doctor of Medical Science, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia.

This is an open access journal which means that all content is freely available without charge to the user or his/her institution. Users are allowed to read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of the articles, or use them for any other lawful purpose, without asking prior permission from the publisher or the author. This is in accordance with the BOAI definition of open access.

The journal is indexed in the Russian Index of Science Citation (RISC).

The journal is included in DOAJ (Directory of Open Access Journals).

Metadata are exported in open source repositories of scientific information: Google Scholar, OCLC WorldCat, Dimensions, etc.



Publisher: «Scientia» Publishing House Ltd.

The mass media registration certificate no. ПИ # ФС 77-70584 of 03.08.2017.

191015, 22A, Degtyarnyy lane, Saint Petersburg | +7 812 649 93 75 | edit@jscentia.org | www.jscentia.org

Approved for print: 26.02.2021. Digital printing, size 70x100/16, offset paper. Edition: 500 copies.

Обзорные статьи

Галстян С.Г., Тимофеев Е.В.

АНОМАЛИИ ПРИКУСА: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ 5

Оригинальные исследования

Ортеменка Е.П., Краснова Т.В.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАЗНЫХ ДОЗ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ И НАРУШЕНИЯ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ. 17

Серкина А.Н.

ВЛИЯНИЕ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК НА ПОКАЗАТЕЛИ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ПОЧЕК КРЫС ПОСЛЕ НАНЕСЕНИЯ ДЕФЕКТА КОСТИ 24

Клинические случаи

Кукурика А.В.

ТЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА И СИФИЛИСА НА ФОНЕ ВЫРАЖЕННОГО ВИЧ-АССОЦИИРОВАННОГО ИММУНОДЕФИЦИТА 32

Review articles

Galstyan S.G., Timofeev E.V.

MALOCCLUSION: MODERN APPROACHES TO DIAGNOSTICS AND TREATMENT 5

Original articles

Ortemenka Ye.P. Krasnova T.V.

ASSOCIATION BETWEEN LONG-TERM USAGE OF DIFFERENT DOSAGES OF INHALED GLUCOCORTICOSTEROIDS AND PHYSICAL DEVELOPMENT OF CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA 17

Serkina A.N.

THE EFFECT OF INTRAVENOUS STEM CELLS INJECTION ON THE INDICATORS OF THE ANTIOXIDANT SYSTEM OF KIDNEYS OF RATS AFTER APPLICATION OF A BONE DEFECT. . . 24

Case reports

Kukurika A.V.

THE COURSE OF TUBERCULOSIS AND SYPHILIS IN SEVERE HIV-ASSOCIATED IMMUNODEFICIENCY 32

Обзорная статья

АНОМАЛИИ ПРИКУСА: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ**С. Г. Галстян , Е. В. Тимофеев **

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
Россия, 194100 г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

✉ Галстян Самвел Галустович – samvel.galstyan.2012@mail.ru

В статье представлен обзор современных подходов к выявлению и обоснование выбора тактики ведения пациентов с аномалиями прикуса и скученностью зубов. Освещены вопросы этиологии и патогенеза аномалий прикуса, возникших как в раннем детском, так и старшем возрасте. Отмечена высокая распространенность дизокклюзии в популяции, создающая не только ряд медицинских проблем (стираемость и подвижность зубных коронок, изменения в области височно-нижнечелюстного сустава, нарушения биомеханики нижней челюсти), но и ряд проблем эстетического и психологического характера. Приведена классификация аномалий прикуса. Описаны актуальные в настоящее время визуализирующие методики диагностики аномалий прикуса, позволяющие оценить выраженность изменений и адекватно подобрать оптимальный метод коррекции, в том числе ортопантомография и телерентгенография. Обосновано применение расчетного метода, позволяющего установить факт дефицита места в зубной дуге и выявить необходимость его увеличения при скученности зубов. Определены показания к экстракции зубов для коррекции аномалий прикуса. Перечислены факторы, определяющие успешность корректирующего лечения и устойчивость достигнутых результатов.

Ключевые слова: нарушения роста зубов, аномалии прикуса, скученность зубов, ортодонтическое лечение.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Галстян С.Г., Тимофеев Е.В. *Аномалии прикуса: современные подходы к диагностике и лечению* // Juvenis scientia. 2021. Том 7. № 1. С. 5-16.

Review article

MALOCCLUSION: MODERN APPROACHES TO DIAGNOSTICS AND TREATMENT**S. G. Galstyan** , **E. V. Timofeev** 

Saint Petersburg State Pediatric Medical University
2 Litovskaya St., 194100 Saint Petersburg, Russia

✉ Galstyan Samvel – samvel.galstyan.2012@mail.ru

The article presents an overview of modern approaches to the identification and justification of the choice of management tactics for patients with malocclusion and crowding of teeth. The questions of the etiology and pathogenesis of malocclusion that occurred both in early childhood and in older age are highlighted. There is a high prevalence of malocclusion in the population, which creates a number of medical problems (tooth erasability and mobility, changes in the upper-mandibular joint, abnormalities of the biomechanics of the lower jaw), but also a number of aesthetic and psychological problems. The classification of malocclusion anomalies is given. The article describes the currently relevant visualization methods for diagnosing malocclusion, which allow us to assess the severity of changes and adequately select the optimal method of correction, including orthopantomography and teleroentgenography. The application of the calculation method is justified, which allows to establish the fact of a lack of space in the dental arch and to identify the need for its increase in case of crowding of teeth. Indications for extraction of teeth for correction of malocclusion have been determined. The factors determining the success of corrective treatment and the stability of the achieved results are listed.

Keywords: dental growth disorders, malocclusion, crowding of teeth, orthodontic treatment.

Conflict of interest: The authors have declared no conflict of interest.

For citation: Galstyan SG, Timofeev EV. *Malocclusion: modern approaches to diagnostics and treatment*. Juvenis scientia. 2021;7(1):5-16.

Зубочелюстные аномалии являются частой патологией и выявляются у 30-50% взрослого населения. Наиболее частым их видом является скученное положение зубов (33,7%). В зависимости от выраженности и сочетания с отсутствием отдельных зубов, они могут приводить к эстетическим и функциональным нарушениям [1, 2]. Для таких пациентов характерны недостатки места в зубной дуге и различные варианты неправильного расположения зубов. При этом наблюдается снижение величины продольной длины зубной дуги относительно величины суммы мезиодистального размера коронок зубов, которые её образуют [3]. Одной из наиболее распространенных аномалий является скученность резцов. Часто отмечается множественное некорректное положение зубов.

Считают, что в основе этих аномалий лежат генетические факторы, которые обуславливают наследование патологических признаков – количества, формы, размеров зубов, а также параметров челюстей и костей лицевого черепа [4]. К генетически обусловленным аномалиям относят диспропорции размеров челюстей, их недоразвитие, уменьшение ширины зубных рядов, а также прорезывание зубов мудрости [5]

Среди причин сужения зубного ряда рассматривают множество гетерогенных причин, в первую очередь связанных с особенностями детского возраста – затруднение носового дыхания, сосание пальцев, вялое жевание, наличие соматических заболеваний, способствующих нарушениям метаболизма и ослаблению организма, в первую очередь – рахита, диспепсии, инфекционных и других болезней [6]. Полагают, что изменения в структуре питания населения в последние десятилетия способствовали существенному изменению функциональных характеристик челюстей, что в свою очередь усилило наблюдаемую тенденцию к снижению размеров этих костей. В то же время, четкой взаимосвязи нарушений формирования челюсти с приемом мягкой пищи и преобладанием

ротового дыхания в настоящее время не установлено.

Механизм формирования скученности зубов в раннем возрасте связан, как правило, с прорезыванием резцов, что существенно уплотняет оба зубных ряда. В большинстве случаев на верхнем зубном ряду объем пространства достаточен для всех четырех резцов, однако на нижнем зубном ряду в этот период может обнаруживаться дефицит пространства, величина которого составляет в среднем 1,6 мм [7]. Это способствует возникновению нижнечелюстной скученности резцов. Развитие скученности зубов в более старшем возрасте часто совпадает с прорезыванием третьих моляров. Ряд исследователей полагает, что давление, возникающее при прорезывании третьих моляров, способствует возникновению поздней скученности резцов [8]. Однако эта патология может выявляться также у пациентов с полным отсутствием третьих моляров.

Скученность фронтальных зубов осложняет патологии прикуса, сопровождаясь морфологическими, функциональными и эстетическими нарушениями челюстно-лицевой области [9]. При наличии вышеперечисленных факторов создаются неблагоприятные условия формирования зубной дуги, способствующие нарушениям прикуса, а также предпосылки к наличию эстетических нарушений [10]. Скученность передних зубов способствует возникновению функциональной перегрузки одних зубов наряду со снижением нагрузки на другие, а также ухудшению гигиены ротовой полости. Считают, что в случае некорректного расположения зубов пародонт воспринимает окклюзионную нагрузку, направление которой изменяется, в результате этого развивается перегрузка пародонта, которая квалифицируется как функциональная и травматическая, приводящая к нарушениям кровообращения тканей зубочелюстной системы [11]. Также установлено, что скученность зубов в значительной мере предопределяет развитие кариеса, возникновение заболеваний пародон-

та, что в свою очередь осложняет и снижает возможности применения ортодонтических методов лечения [12]. Нередко аномалии положения зубов приводят к различным психоэмоциональным нарушениям у пациентов [13].

Классификация скученности передних зубов предусматривает 4 степени тяжести этой аномалии. Для легкой характерно равномерно тесное расположение зубов, при этом форма зубных дуг не нарушена. Средняя степень проявляется изменениями положения зубов – щечным или оральным смещением, наклоном зуба, поворотом его вокруг своей оси. Тяжелая степень характеризуется сочетаниями нарушений формы зубной дуги и изменением формы альвеолярного отростка или его части, нередко с выталкиванием из зубного ряда двух зубов. При очень тяжелой степени отмечается сужение зубных рядов, с выталкиванием более двух зубов из зубного ряда и неправильным положением других зубов [14].

Чаще всего отмечаются такие признаки скученности, как наложение углов передних зубов друг на друга, небное расположение боковых резцов и клыков, «шахматное» положение нижних резцов, вестибулярное и высокое положение клыков на верхней челюсти, изменение формы зубной дуги [15]. В переднем отделе челюсти отмечаются сужение, укорочение, а также трапецевидное ее уплощение. Эти изменения сопровождаются отсутствием множественности окклюзионных контактов, дефицитом места, аномалиями прикуса. Как правило, у пациентов отмечаются нарушения движений нижней челюсти и патология височно-нижнечелюстного сустава [16].

Скученность зубов выявляется обычно при активном обращении пациента к врачу-ортодонту в связи с эстетическими нарушениями типа «непривлекательной улыбки», напряженного смыкания губ [7]. Эстетические аспекты могут послужить причиной замкнутости человека, отказа от активного общения, мешают выбору ряда профессий [17].

Диагностику скученности передних зубов проводят с использованием комплекса

методов, начиная с клинического осмотра. Проводится полное обследование с использованием инструментальных методов (рентгенографии), осуществляется экстра- и интраоральное фотографирование, анализируются гипсовые модели челюстей [18]. Анализ выполняется как с использованием гипсовых моделей, так и с помощью компьютера на основании установленных величин исследуемых показателей. При этом оценивают мезиодистальные размеры коронок передних и боковых зубов – сумма этих показателей является длиной зубного ряда. В случае, когда сумма размеров постоянных зубов больше величины имеющегося пространства, констатируют наличие недостаточности места на зубной дуге и скученность передних зубов. В тех случаях, когда величина оцененного пространства выше требуемого уровня, между отдельными зубами наблюдаются промежутки [19, 20].

При постоянном прикусе у пациентов со скученностью зубов важнейшим диагностическим критерием является оценка наличия места в зубной дуге и выявление потребности в его увеличении [21]. Осуществляется измерение длины этих сегментов и оценка разности суммы мезиодистальных размеров 12 зубов и суммарной величины шести сегментов зубной дуги [22]. Для выявления дефицита места в зубной дуге важным критерием является наличие или отсутствие ротации верхних моляров. Изучается расположение зубов в трех плоскостях. Выявляют несоответствие расположения боковых зубов на основании оценки соотношений касательных, проведенных к дистальной поверхности одноименных премоляров и моляров перпендикулярно срединному небному шву [23].

Применяются и такие дополнительные методы исследования, как ортопантомография, телерентгенография головы в прямой и боковой проекциях [24, 25].

Использование латеральной телерентгенографии позволяет выявлять особенности изменений лицевого черепа, в частности,

охарактеризовать дистальный, мезиальный, открытый и глубокий прикусы (рисунок 1) [26, 27].



Рисунок 1. Телерентгенограмма, боковая проекция (собственное наблюдение)

Для оценки стадии развития каждого зуба, его положения, размеров и формы, состояния твердых тканей, степени их минерализации, взаимоотношений с соседними зубами, состояния костной ткани, расположения третьих моляров используют ортопантомограмму (рисунок 2).

Метод фотометрии позволяет оценить эстетические параметры, его применяют в ходе планирования ортодонтического лечения скученности зубов. Алгоритм изучения фотографий включает стандартный анализ, в ходе которого оценивают: ширину лица с учетом индекса G. Izard, пропорциональность взаимоотношений средних, нижних и верхних третей лица, симметричность правой и левой половин лица, симметричность смыкания губ и степень наличия напряжения губ, ширину улыбки с определением симметричности и уровня положения углов губ [28]. При скучен-

ности зубов нередко наблюдается узкое лицо (13% случаев), значительно реже встречаются широкие лица (2%) [29].

В настоящее время общепризнано, что в ходе лечения пациентов с аномалиями прикуса необходимо применять мультидисциплинарный подход. В ряде случаев выраженные нарушения требуют ортодонтической помощи, без оказания которой невозможно рациональное протезирование. При этом комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий требует участия различных специалистов: стоматологов – терапевтов и ортопедов, пародонтологов, ортодентов, ЛОР-специалистов, психологов. Основной принцип выбора методов лечения скученности зубов подразумевает необходимость достижения гармонии строения и всех функций лица. При этом необходимо учитывать перспективу роста пациента.

На этапе ортодонтической диагностики требуется определить: возможность проведения ортодонтической коррекции без удаления комплектных зубов; необходимость удаления зубов мудрости для облегчения нивелирования зубного ряда, в случае их правильного расположения в зубном ряду. При этом следует учитывать и прогнозировать ряд неблагоприятных факторов лечения, таких как длительность лечения, возможность развития осложнений в виде рецессии десневого края и патологии пародонта, возможность неудовлетворительного эстетического результата лечения [30].

С учетом вышеперечисленных факторов осуществляется планирование лечения и выбор аппаратуры для его осуществления при различных вариантах скученного положения зубов. При аномальных положениях зубов для создания места в зубном ряду предложено два принципиальных направления: увеличение размеров зубного ряда, либо экстракция отдельных зубов. Зубы удаляются в тех случаях, когда необходимо существенное увеличение зубных рядов. Удаление молочных и постоянных зубов проводится при сменном прикусе, удаление премоляров с последую-



Рисунок 2. Ортопантомограмма (собственное наблюдение)

щим ортодонтическим лечением проводится при постоянном прикусе [31, 32]. Экстракция зубов наряду с отсутствием патологических изменений прикуса обеспечивает стабильность достигнутых результатов. Удаление зубов на верхней челюсти должно сопровождаться удалением нижних зубов [33].

В данный период времени общепризнано, что нужно учитывать такие факторы как: профиль мягких тканей, тип лица, выраженность мышечного тонуса при выборе метода коррекции положения зубов путем удаления зубов либо расширения челюстей.

Окклюзионные нарушения у зрелых пациентов могут приводить к нарушениям артикуляции нижней челюсти. При этом может отмечаться стираемость зубов, подвижность, деструктивные изменения в области височно-нижнечелюстного сустава. У таких пациентов при планировании ортодонтического лечения основополагающим является достижение корректных окклюзионных взаимоотношений и диагностика нарушений биомеханики нижней челюсти [34]. Основной целью формирования окклюзионных схем в ходе проводимого ортодонтического лечения является создание и обеспечение опти-

мальных и гармоничных взаимоотношений органов и структур ротовой полости. Это позволяет достичь оптимальных эстетических характеристик и обеспечивает эффективное функционирование жевательного аппарата. При выборе метода необходимо учитывать психологический статус пациента, выраженность недостаточности размеров зубных дуг, состояние пародонта и активность кариозного процесса, период формирования зубочелюстной системы.

При лечении лиц с зубочелюстной аномалией или деформацией у лиц со сформированным прикусом применяются ортодонтические методы. Именно в детском и юношеском возрасте отмечается максимальный эффект их использования, поскольку ортодонтическое лечение способствует локальному ослаблению костной ткани с повышением ее пластичности [35]. Разработанная в последние годы несъемная ортодонтическая аппаратура предоставляет возможность оказания помощи пациентам со сложными аномалиями и деформациями зубочелюстной системы [36]. В зависимости от возраста пациентов используются различные ортодонтические приспособления, позволяющие осуществлять рас-

ширение зубного ряда и апикального базиса. При этом также определяют возможности установления отдельного зуба в правильное положение. При формировании временного прикуса применяются позиционеры с функциональными регуляторами Френкеля; при сменном прикусе применяются расширяющие пластинки с винтами или с пружиной. При постоянном прикусе применяются дуговые аппараты с брекет-системами [37].

Показано, что применение пассивных самолигирующих брекетов сопровождается наименьшей нагрузкой, тогда как при использовании активных самолигирующих брекетов нагрузка выше, а при жестком лигировании нагрузка значительно повышается. Считают, что применение самолигирующих брекетов у лиц со скученным расположением зубов позволяет сократить сроки лечения [38].

Полностью прозрачные пассивные самолигирующие брекеты обладают низким трением и малыми дозами нагрузки при более эффективном перемещении зубов [39, 40]. Оптимизация лечения лиц с зубочелюстными аномалиями и наличием деформаций сформированного прикуса требует применения комплексного подхода [41]. Общеизвестно, что тесное сотрудничество различных специалистов позволяет добиться наилучших результатов ортодонтического лечения и существенного повышения качества жизни данной категории пациентов [42].

В последние годы специалисты все больше внимания уделяют обеспечению долгосрочной стабильности результатов проводимого ортодонтического лечения. В аспекте рассматриваемой проблемы для этого осуществляется оценка частоты отдаленных осложнений проводимых лечебно-реабилитационных мероприятий, а также выявление изменений трансверсальных параметров зубных дуг и характеристик апикального базиса [43].

Заключительный этап активного ортодонтического воздействия называется юстировкой и преследует цель установления всех зубов в необходимый плотный окклюзионный кон-

такт до начала ретенции. Продолжительность ретенционного периода занимает больше года независимо от возраста и степени скученности зубов [44]. На протяжении всего ретенционного периода наблюдается улучшение состояния пародонта при сомкнутых зубных рядах, что является свидетельством наличия окклюзионной стабильности. При использовании двухчелюстных ортодонтических конструкций в ретенционном периоде обеспечивается рост числа и площади окклюзионных контактов, что приводит к равномерному распределению нагрузок на пародонт. Оптимальный тонус губ обеспечивает благоприятное течение ретенционного периода со стабилизацией результата [45].

Заключение. Данные литературы свидетельствуют о том, что феномен несоответствия размеров кости размеру зубного ряда может являться следствием ряда генетических и функциональных причин. С эволюционной точки зрения было установлено, что размер челюсти человека постепенно уменьшался, достигнув своего нынешнего среднестатистического значения во всех трех плоскостях. По сути, данный феномен состоит в том, что размер поддерживающей костной ткани меньше необходимого для адекватного позиционирования всего зубного ряда, что обуславливает возникновение дефицита места для правильного формирования окклюзионной плоскости.

Однако следует отметить, что в настоящее время недостаточно изучены особенности изменений характеристик мягких тканей лица у молодых пациентов и у лиц среднего возраста, которые имеют аномалию окклюзии и дефект зубного ряда. Слабо разработаны различные аспекты ортодонтического лечения и реабилитации в отношении этой группы пациентов, отсутствуют рекомендации для практикующих врачей, регламентирующие диагностику и терапию аномалий окклюзии, сочетающихся с дефектами зубных рядов. Не разработана классификация скученности положения зубов в зависимости от дефицита

места и индивидуального пародонтологического биотипа пациента.

Повышение эффективности ортодонтического лечения пациентов первого периода зрелого возраста со значительным дефицитом места в зубном ряду требует анализа морфометрических параметров кортикальной кости челюстей с применением современных методов диагностики. В то же время у данного контингента пациентов недостаточно изучены особенности строения кортикального слоя костной ткани, не разработана методика клинико-рентгенологического исследования кортикального слоя костной ткани при скученном положении зубов. В недостаточной степени разработаны программы ком-

пьютерного моделирования, применяемые в ходе диагностики и лечения различных форм дефицита места в зубном ряду и скученности зубов. Отсутствуют клинические исследования по оценке эффективности применения современных методов лечения пациентов с выраженным дефицитом места в зубном ряду. В заключение следует отметить, что выбор и использование различных стратегий ортодонтического лечения невозможны без получения представлений об изменениях, происходящих в зубочелюстной системе, а также в отсутствие данных об эффективности различных подходов к лечению пациентов со скученностью зубов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галстян С.Г. *Оптимизация методов ортодонтического лечения пациентов с дефицитом места в зубном ряду*. Автор. дисс...уч. ст. канд. мед. наук. Волгоград, **2020**. [Galstyan SG. *Optimizaciya metodov ortodonticheskogo lecheniya pacientov s deficitom mesta v zubnom ryadu*. diss... abst.... Volgograd, **2020**. (in Russ)]
2. Тимофеев Е.В. *Распространенность диспластических синдромов и фенотипов и их взаимосвязь с особенностями сердечного ритма у лиц молодого возраста*. Автор. дисс...уч. ст. канд. мед. наук. Санкт-Петербург, **2011**. [Timofeev EV. *Rasprostranennost' displasticheskikh sindromov i fenotipov i ih vzaimosvyaz' s osobennostyami serdechnogo ritma u lic molodogo vozrasta*. diss... abst.... Saint Peterburg, **2011**. (in Russ)].
3. Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Коннов В.В., Ведешина Э.Г. *Морфология височно-нижнечелюстного сустава при физиологической окклюзии и дистальной окклюзии, осложнённой дефектами зубных рядов (часть 2)* // Институт стоматологии. **2017**. № 2(75). С. 66-69. [Domenyuk DA, Davydov BN, Konnov VV, Vedeshina EG. *The morphology of the temporomandibular joint in normal occlusion and distal occlusion complicated by defects of dentitions*. Institute of Dentistry. **2017**; 2 (75): 66-69. (in Russ)]
4. Козлова Е.В., Данилова М.А., Александрова Л.И. *Опыт ортодонтической коррекции скученного положения зубов с использованием элайнеров* // Dental Forum. **2019**. № 4. С. 47-48. [Kozlova EV, Danilova MA, Alexandrova LI. *The experience of orthodontic correction of crowded teeth using clear aligners*. Dental Forum. **2019**;4:47-48. (in Russ)].
5. Cotrin P, Freitas KMS, Freitas MR, et al. *Evaluation of the influence of mandibular third molars on mandibular anterior crowding relapse*. Acta Odontol Scand. **2020**;78(4):297-302. DOI: 10.1080/00016357.2019.1703142
6. Анохина А.В., Качарова Т. *Причины возникновения синдрома тесного положения зубов: Анализ отечественных и зарубежных публикаций* // Клиническая стоматология. **2019**. № 1(89). С. 36-39 [Anokhina AV, Kacharava T. *Syndrome causes of close of teeth: analysis of domestic and foreign publications*. Clinical dentistry. **2019**;1(89):36-39. (in Russ)] DOI: 10.37988/1811-153X_2019_1_36
7. Позовская Е.В. *Вариативная изменчивость зубочелюстной системы человека* // Современные проблемы науки и образования. **2018**. № 4. С. 242-245. [Pozovskaya EV. *Variability of dentoalveolar system of man*. Modern problems of science and education. **2018**;4:242-245. (in Russ)].

8. Demura N, Hasumoto M, Demura T. *Nonsurgical orthodontic treatment of adolescent patients with severe jaw deformities*. J Clin Orthod. **2018**;52(9):477-483.
9. Виноградова О.Б., Еловикова А.Н., Няшин Ю.И., Дубинин А.Л. *Исследование влияния удаления комплектных зубов на эстетику лица в процессе ортодонтического лечения дистальной окклюзии зубных рядов* // Российский журнал биомеханики. **2017**. Т. 21. № 3. С. 287-303. [Vinogradova OB, Elovikova AN, Nyashin Yul, Dubinin AL. *The study of the influence of removing complete teeth on the face aesthetics in the process of orthodontic treatment of distal occlusion*. Russian Journal of Biomechanics. **2017**;21(3):287-303. (in Russ)].
10. Гинали Н.В., Василевский С.А., Бойкова Е.И. *Сравнительный анализ применения различных брекетов, при использовании техники прямой дуги, у пациентов находящихся на ортодонтическом лечении* // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. **2018**. Т. 17. № 3. С. 215-217. [Ginali NV, Vasilevsky SA, Boykova EI. *Comparative analysis of various braces application with direct arch equipment in orthodontic patients*. Bulletin of smolensk state medical academy. **2018**;17(3):215-217. (in Russ)].
11. Водолацкий В.М., Макатов Р.С. *Ретенционный период у пациентов детского возраста с вертикальной резцовой дизокклюзией зубных рядов* // Стоматология детского возраста и профилактика. **2020**. Т. 20. № 1(73). С. 49-53. [Vodolatsky V.M, Makatov RS. *Retention period in pediatric patients with vertical dislocation of the dentition*. Pediatric dentistry and prevention. **2020**;20(1):49-53. (in Russ)]. DOI: 10.33925/1683-3031-2020-20-1-49-53
12. Лугуева Д.Ш., Слабковская А.Б., Морозова Н.В. *Биомеханика расширения зубных рядов с помощью съемных пластиночных аппаратов*. Ортодонтия. **2019**. № 3(87). С. 32-42. [Lugueva DS., Slabkovskaya AB, Morozova NV. *Biomechanics of the dental arch expansion using schwartz appliance*. Orthodontics. **2019**;3(87):32-42. (in Russ)].
13. Kang HK, Chu TM, Dechow P, et al. *Laser-treated stainless steel mini-screw implants: 3D surface roughness, bone-implant contact, and fracture resistance analysis*. Eur J Orthod. **2016**;38(2):154-162. DOI: 10.1093/ejo/cjv017
14. Alobeid A, El-Bialy T, Khawatmi S, et al. *Comparison of the force levels among labial and lingual self-ligating and conventional brackets in simulated misaligned teeth*. Eur J Orthod. **2017**;39(4):419-425. DOI: 10.1093/ejo/cjw082
15. Sun L, Wong HM, McGrath CPJ. *The factors that influence oral health-related quality of life in young adults*. Health Qual Life Outcomes. **2018**;16(1):187. DOI: 10.1186/s12955-018-1015-7
16. Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Ведешина Э.Г., Дмитриенко С.В. *Использование биометрических исследований моделей челюстей для изучения индивидуальных размеров зубных дуг у детей с аномалиями окклюзии* // Стоматология детского возраста и профилактика. **2016**. Т. 15. № 4(59). С. 47-52. [Domenyuk DA, Davydov BN, Vedeshina EG, Dmitrienko SV. *Biometric study of jaw models in evaluation of individual sizes of the dental arches in children with anomalies of occlusion*. Pediatric dentistry and prevention. **2016**;15-4(59):47-52. (in Russ)].
17. Архангельская А.С., Слабковская А.Б., Джангильдин Ю.Т., и др. *Разработка индекса эстетики улыбки* // Ортодонтия. **2017**. № 2(78). С. 2-10. [Arkhangelskaya AS, Slabkovskaya AB, Jangildin YuT, et al. *Development of smile aesthetics index (SAI)*. Orthodontics. **2017**;2(78):2-10. (in Russ)].
18. Alsafadi AS, Alabdullah MM, Saltaji H, et al. *Effect of molar intrusion with temporary anchorage devices in patients with anterior open bite: a systematic review*. Prog Orthod. **2016**;17:9. DOI: 10.1186/s40510-016-0122-4
19. Дудник О.В., Мамедов А.А., Дыбов А.М., и др. *Ортодонтическое лечение скученного положения зубов у детей с применением комплексной диагностики* // Стоматология детского возраста и профилактика. **2016**. Т. 15. № 4(59). С. 43-46. [Dudnik OV, Mamedov AA, Dybov AM, et al. *Orthodontic treatment of malocclusion for children with the use of a comprehensive diagnostic*. Pediatric dentistry and prevention. **2016**;15-4 (59):43-46. (in Russ)].

20. Жүлев Е.Н., Бухнин А.В., Куприянова О.Г., и др. *Информационная система диагностики аномалий формы зубных дуг для планирования ортодонтического лечения* // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 4. С. 334-339. [Zhulev EN, Bukhnin AV, Kupriyanova OG, et al. *Information system of diagnostics anomaly forms dental arches for planning orthodontic treatment*. Modern problems of science and education. **2015**; 4: 334-339. (in Russ)].
21. Карлсон Д.Е. *Физиологическая окклюзия*. М.: MidwestPress. **2009**. [Carlson DE. *Physiological occlusion*. Moscow: MidwestPress. **2009**. (in Russ)].
22. Митин Н.Е., Тихонов В.Э., Гришин М.И. *Некоторые аспекты зависимости психоэмоционального состояния пациента от различных аномалий прикуса и положения отдельных зубов* // Российский стоматологический журнал. **2017**. Т. 21. №6. С. 329-332. [Mitin NE, Tikhonov VE, Grishin MI. *Some aspects of dependence psycho-emotional condition patients against many types of malocclusion and conditions individual teeth*. Russian Journal of Dentistry. **2017**;21(6):329-332. (in Russ)]. DOI: 10.18821/1728-2802-2017-21-6-329-332
23. Галстян С.Г., Фищев С.Б., Кондратьев А.А., и др. *Оптимизация диагностики зубочелюстных аномалий при скученности зубов* // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Естественные науки. **2019**. № 6. С. 120-127. [Galstyan SG, Fishchev SB, Kondratyuk AA, et al. *Optimization of diagnostics of dentoalveolar anomalies in case of crowding of teeth*. Modern science: topical problems of theory and practice. Natural Sciences. **2019**;6:120-127. (in Russ)].
24. Арсенина О.И., Шишкин К.М., Шишкин М.К., Попова Н.В. *Эффективность цефалометрии в планировании ортодонтической коррекции: Цефалометрические параметры и их возрастные изменения (часть 1)* // Стоматология. **2017**. Т. 3. № 96. С. 45-48 [Arsenina OI, Shishkin KM, Shishkin MK, Popova NV. *Efficiency of cephalometry in orthodontic treatment planning: cephalometric parameters and their age-related changes*. Dentistry. **2017**;96(3):45-48. (in Russ)]. DOI: 10.17116/stomat201796345-48.
25. Арсенина О.И., Попова Н.В., Грудянов А.И., и др. *Совершенствование диагностической оценки биотипа пародонта при планировании ортодонтического лечения* // Клиническая стоматология. **2019**. Т. 2. № 90. С. 34-38. [Arsenina OI, Popova NV, Grudyaynov AI, et al. *Improving the diagnostic evaluation of the gingival biotype in the planning of orthodontic treatment*. Clinical dentistry. **2019**;2(90):34-38. (in Russ)]. DOI 10.37988/1811-153X_2019_2_34
26. Косюга С.Ю., Сироткина В.С. *Рентгенологическое исследование как один из этапов диагностики и планирования ортодонтического лечения у детей* // Клиническая стоматология. **2020**. Т. 1. № 93. С. 50-53 [Kosyuga SY, Sirotkina VS. *X-ray research as one of the diagnostic and planning plants of orthodontic treatment*. Clinical dentistry. **2020**;1(93):50-53. (in Russ)] DOI: 10.37988/1811-153X_2020_1_50
27. Галстян С.Г., Рожкова М.Г., Лепилин А.В., и др. *Морфометрический метод исследования пациентов со скученностью зубов* // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. **2020**. № 7. С. 192-196. [Galstyan SG, Rozhkova MG, Lepilin AV, et al. *Morphometric method for studying patients with crowding of teeth*. Modern science: topical problems of theory and practice. Series: Natural and technical sciences. **2020**;7:192-196. (in Russ)]. DOI: 10.37882/2223-2966.2020.07.07
28. Auconi P, Scazzocchio M, Caldarelli G, et al. *Understanding interactions among cephalometrics variables during growth in untreated Class III subjects*. Eur J Orthod. **2017**;39(4):395-401. DOI: 10.1093/ejo/cjw084
29. Cerruto C, Ugolini A, Di Vece L, et al. *Cephalometric and dental arch changes to Haas-type rapid maxillary expander anchored to deciduous vs permanent molars: a multicenter, randomized controlled trial*. J Orofac Orthop. **2017**;78(5):385-393. DOI: 10.1007/s00056-017-0092-2
30. Racich MJ. *Occlusion, temporomandibular disorders, and orofacial pain: An evidence-based overview and update with recommendations*. J Prosthet Dent. **2018**;120(5):678-685. DOI: 10.1016/j.prosdent.2018.01.033

31. Панкратова Н.В., Слабковская А.Б. *Методика определения размеров зубных рядов в зависимости от размеров нижних резцов* // Ортодент- Инфо. **1998**. № 1. С. 6-8 [Pankratova NV, Slabkovskaya AB. *Metodika opredeleniya razmerov zubnyh ryadov v zavisimosti ot razmerov nizhnih rezcov*. Ortodent- Info. **1998**;1:6-8. (in Russ)]
32. Farret MM, Farret MM. *Class II malocclusion with accentuated occlusal plane inclination corrected with miniplat: a case report*. Dental Press J Orthod. **2016**;21(3):94-103. DOI: 10.1590/2177-6709.21.3.094-103.oar
33. Галстян С.Г., Климов А.Г., Фищев С.Б., и др. *Способ ортодонтического лечения при скученности зубов*. Патент на изобретение RU 2692453 C1, 24.06.2019. Заявка № 2018135593 от 08.10.2018. [Galstyan SG, Klimov AG, Fishchev SB, et al. *Method of orthodontic treatment with crowding of teeth*. Invention patent RU 2692453 C1, 24.06.2019. (in Russ)].
34. Слабковская А.Б., Лугueva Д.Ш. *Применение аппарата с опорой на ортодонтические имплантаты для расширения верхнего зубного ряда* // Ортодонтия. **2016**. Т. 3. № 75. С. 16-22. [Slabkovskaya AB, Lugueva DS. *Maxillary expansion using a device with orthodontic implants anchorage*. Orthodontics. **2016**; 3(75):16-22. (in Russ)].
35. Reyneke JP, Conley RS. *Surgical/Orthodontic Correction of Transverse Maxillary Discrepancies*. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. **2020**;32(1):53-69. DOI: 10.1016/j.coms.2019.08.007
36. Jayaratne YSN, Uribe F, Janakiraman N. *Maxillary incisors changes during space closure with conventional and skeletal anchorage methods: a systematic review*. J Istanbul Univ Fac Dent. **2017**;51(3 Suppl 1):S90-S101. DOI: 10.17096/jiufd.52884
37. Ali B, Shaikh A, Fida M. *Factors affecting treatment decisions for Class I malocclusions*. Am J Orthod Dentofacial Orthop. **2018**;154(2):234-237. DOI: 10.1016/j.ajodo.2017.11.035
38. Madurantakam P. *Does orthodontic treatment in early adolescence positively influence psychosocial wellbeing in adulthood?*. Evid Based Dent. **2019**;20(4):107-108. DOI: 10.1038/s41432-019-0063-0
39. Гезалова Н., Миронова Е. *Лечение дистального соотношения зубных рядов с помощью системы ортодонтических элайнеров* // Цифровая стоматология. **2018**. Т. 8. № 1. С. 61-67. [Gezalova N, Mironova E. *Lechenie distal'nogo sootnosheniya zubnyh ryadov s pomoshch'yu sistemy ortodonticheskikh elajnerov*. Cifrovaya stomatologiya. **2018**;8(1):61-67. (in Russ)]
40. Jabri MA, Wu S, Zhang Y, et al. *A Review on Comparison of Tooth Size Discrepancies among Angle's Class I, II, and III Malocclusion: Is There a Significance?* J Contemp Dent Pract. **2019**;20(8):994-999.
41. Шкарин В.В., Лепилин А.В., Фомин И.В., и др. *Планирование лечения у пациентов ортодонтического профиля с учетом топографии ключевых зубов* // Медицинский алфавит. **2019**. Т. 2, № 11. С. 5-10. [Shkarin VV, Lepilin AV, Fomin IV, et al. *Planning of treatment in patients with orthodontic profile with registration of topography of key teeth*. Medical alphabet. **2019**;2-11(386):5-10. (in Russ)] DOI: 10.33667/2078-5631-2019-2-11(386)-5-10
42. Meursinge RR, Ronchi L, Ladu L, et al. *Barriers and facilitators to the implementation of orthodontic mini-implants in clinical practice: a protocol for a systematic review and meta-analysis*. Syst Rev. **2016**;5:22. DOI: 10.1186/s13643-016-0198-4
43. Santos AR, Castellucci M, Crusoe-Rebello IM, Sobral MC. *Assessing bone thickness in the infrazygomatic crest area aiming the orthodontic miniplates positioning: a tomographic study*. Dental Press J Orthod. **2017**;22(4):70-76. DOI: 10.1590/2177-6709.22.4.070-076.oar
44. Коваленко М.Э., Цыплакова В.Г., Хегай Я.Д. *Применение лазерной доплеровской флоуметрии при планировании лечения скученности зубов* // Молодежный инновационный вестник. **2019**. Т. 8. № 2. С. 170-172. [Kovalenko ME, Cyplakova VG, Hegaj YD. *Primenenie lazernoj doplerovskoj floumetrii pri planirovanii lecheniya skuchennosti zubov*. Molodezhnyj innovacionnyj vestnik. **2019**;8(2):170-172. (in Russ)].

-
45. Felter M, Lenza MMO, Lenza MG, et al. *Comparative study of the usability of two software programs for visualization and analysis of digital orthodontic models*. J Dent Res Dent Clin Dent Prospects. **2018**;12(3):213-220. DOI: 10.15171/joddd.2018.033

Поступила в редакцию: 21.12.2020

После доработки: 24.01.2021

Оригинальное исследование

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАЗНЫХ ДОЗ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ И НАРУШЕНИЯ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**Е. П. Ортеменка , Т. В. Краснова**

Буковинский государственный медицинский университет
Украина, 58000 г. Черновцы, Театральная площадь, 2

✉ Ортеменка Евгения Павловна – yevheniaart@yandex.ua

Введение. Данные относительно влияния ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) на физическое развитие детей остаются противоречивыми.

Цель исследования. Целью работы была оценка дозозависимого влияния ИГКС на антропометрические показатели детей, страдающих бронхиальной астмой (БА).

Пациенты и методы. Проведена центильным методом оценка физического развития 50 детей, страдающих БА. В I группу вошел 21 пациент, получавший низкие/средние дозы ИГКС, а во II группу – 29 больных, применявших средние/высокие дозы ИГКС для контроля БА.

Результаты. Нормальный относительно возраста рост (10-90 перцентилей) отмечался у большинства пациентов I (76,9% случаев) и II (72,4% лиц) групп ($p > 0,05$), несмотря на длительное применение ими ИГКС. В среднем индекс массы тела (ИМТ) находился в пределах абсолютной нормы: $19,2 \pm 0,6$ кг/м² в I группе и $21,3 \pm 0,7$ кг/м² во II группе ($p < 0,05$). Избыточная масса тела (ИМТ > 25 кг/м²) регистрировалась у 13,8% пациентов II группы и у 4,8% детей I группы ($p > 0,05$).

Заключение. Не выявлено негативного влияния длительного применения ИГКС, в т.ч. в высоких дозах, на рост и массу тела детей, страдающих БА. Также не найдено статистически значимых данных об ассоциации ожирения и низкорослости с пролонгированным применением средне-высоких или высоких доз ИГКС: относительный риск избыточной массы тела составил 1,4 (95% ДИ: 0,17-11,97), а относительный риск возникновения низкорослости (рост < 10 перцентилей) составил 1,3 (95% ДИ: 0,15-11,89).

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, ингаляционные глюкокортикостероиды, физическое развитие, индекс массы тела.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ортеменка Е.П., Краснова Т.В. *Взаимосвязь пролонгированного использования разных доз ингаляционных глюкокортикостероидов и нарушения физического развития детей, страдающих бронхиальной астмой* // *Juvenis scientia*. 2021. Том 7. № 1. С. 17-23.

Original article

ASSOCIATION BETWEEN LONG-TERM USAGE OF DIFFERENT DOSAGES OF INHALED GLUCOCORTICOSTEROIDS AND PHYSICAL DEVELOPMENT OF CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA**Ye. P. Ortemenka** , **T. V. Krasnova**

Bukovinian State Medical University

2 Teatralna Sq., 58000 Chernivtsi, Ukraine

✉ Ortemenka Yevheniya – yevheniaart@yandex.ua

Introduction. Data on the effect of inhaled glucocorticosteroids (IGCS) on the physical development of children remain controversial.

Aim. The aim of the study was to assess the dose-dependent effect of IGCS on the anthropometric parameters of children with bronchial asthma (BA).

Patients and methods. The centile method was used to assess the physical development of 50 children with BA. Group I included 21 patients who received low/medium doses of IGCS, and group II was composed of 29 patients who used medium/high doses of IGCS for BA control.

Results. Normal (10-90 percentiles) growth according to the age was observed in the majority of patients of the I (76.9% of cases) and II (72.4% of individuals) groups ($p>0.05$), despite their long-term use of IGCS. On average, the body mass index (BMI) was within the absolute norm: 19.2 ± 0.6 kg/m² in the I group and 21.3 ± 0.7 kg/m² in the II group ($p<0.05$). Overweight (BMI >25 kg/m²) was recorded in 13.8% of patients in the II group and in 4.8% of children in the I group ($p>0.05$).

Conclusion. The negative impact of the long-term use of IGCS, even in high doses, on growth and body weight of the asthmatic children was not confirmed. Statistically significant associations of obesity and short stature with prolonged usage of medium-high or high doses of IGCS was not found: the relative risk of excessive body weight was 1.4 (95% CI: 0.17-11.97), while the relative risk of short stature was 1.3 (95% CI: 0.15-11.89).

Keywords: bronchial asthma, children, inhaled glucocorticosteroids, physical development, body mass index.

Conflict of interest: The authors have declared no conflict of interest.

For citation: Ortemenka YeP, Krasnova TV. *Association between long-term usage of different dosages of inhaled glucocorticosteroids and physical development of children with bronchial asthma*. Juvenis scientia. 2021;7(1):17-23.

Бронхиальная астма (БА) у детей является наиболее распространенной хронической патологией, которая, несмотря на научные достижения, объясняющие природу данного заболевания, не отличается тенденцией к уменьшению заболеваемости в большинстве стран мира [1]. Несмотря на внедрение в практику четких отечественных и международных стандартов и протоколов лечения БА, в 10-30% случаев наблюдается неэффективность базисной противорецидивной терапии, ведущим компонентом которой на данный момент остаются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) [2, 3]. Резистентность к стандартной противовоспалительной терапии связывают, среди прочего, с недостаточной приверженностью пациентов к назначенному врачом лечению [4].

Бесспорно, наиболее влиятельным фактором неудовлетворительного комплаенса у больных БА является боязнь побочных эффектов ИГКС, к которым, среди прочих, можно отнести потенциальные риски развития эндокринно-обменных (синдром Иценко-Кушинга с присущим ему ожирением по гипофизарному типу) и мышечно-скелетных (стероидная миопатия, остеопороз, угнетение зон роста в костях и задержка роста) нарушений [4, 5].

В целом, лонгитудинальные исследования свидетельствуют о том, что применение стандартных, средних доз ИГКС не имеет статистически значимого удаленного эффекта на рост пациентов, а их положительный эффект на контролируемость БА значительно превышает риски потенциальных побочных эффектов [5-7]. Так результаты длительного динамического наблюдения за группой пациентов школьного возраста (7-18 лет), больных неконтролируемой и частично контролируемой БА, которые ежедневно получали средние и высокие дозы ИГКС, приведены в работе Kostić G. и соавт. (2010). Ими показано, что после 12-месячного лечения ИГКС в группе обследованных детей не увеличился процент пациентов с избыточным весом/ожирением или с задержкой роста относи-

тельно их инициальных (до лечения) антропометрических данных [8].

Однако, в отдельных научных исследованиях показано, что длительное ежедневное применение высоких и очень высоких доз (более 500 мкг/сут по флутиказону пропионату) повышало риск развития системных побочных эффектов, а именно отмечалось незначительное влияние на рост и плотность костей (снижение определенных биохимических маркеров костной ткани). В то же время, среди детей в возрасте от 4 до 10 лет, которые ежедневно длительно получали флутиказона пропионат в дозе от 500 до 2000 мкг/сут, зарегистрирована минимальная частота нарушения функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в виде случаев недостаточности функции надпочечников, которые потенциально могли вызвать острый адреналовый криз [7, 9].

Обобщая приведенные выше данные, можно отметить их противоречивость: хотя в ретроспективных и лонгитудинальных исследованиях не было найдено статистически значимых подтверждений относительно негативного эффекта ИГКС на окончательный (во взрослом возрасте) рост больных БА относительно их здоровых сверстников, в некоторых исследованиях показано дозозависимое подавление роста и увеличение массы тела пациентов на фоне применения ИГКС коротким курсом или курсом средней продолжительности [6, 8, 10].

Целью нашей работы была ретроспективная оценка дозозависимого влияния ингаляционных глюкокортикостероидов на физическое развитие больных бронхиальной астмой детей и подростков.

Пациенты и методы. На базе пульмонологического отделения областной детской клинической больницы г. Черновцы обследовано 50 больных с персистирующей БА, длительно получавших базисную терапию ИГКС. Исследование проведено в течении 12 месяцев ретроспективно в параллельных клинических группах сравнения, сформированных по

принципу простой выборки, методом «случай-контроль», с соблюдением основных требований к нему.

В I группу вошел 21 пациент, получавший низкие/средние дозы ИГКС (до 400 мкг в сутки по флютиказона пропионату), а во II группу – 29 больных, которые применяли средние-высокие/высокие дозы ИГКС (от 400 до 1000 мкг в сутки) для контроля БА. Средний возраст обследованных пациентов составил $13,8 \pm 0,5$ года. Среди общей когорты пациентов регистрировалось персистирующее течение заболевания, в частности БА средней степени тяжести диагностирована в 46% случаев, а тяжелая астма – у 54% больных ($p > 0,05$). Гендерных особенностей в клинических группах не отмечалось (количество пациентов мужского пола в I и II группах сравнения составило, соответственно, 57,1% и 51,7%; $p > 0,05$). Клинические группы не отличались по форме заболевания: atopическую бронхиальную астму регистрировали у 42,9% пациентов I группы и у 46,7% детей II группы ($p > 0,05$), а смешанный генез заболевания – в 57,1% и 53,3% случаев в I и II группах, соответственно ($p > 0,05$).

Среди пациентов групп сравнения зарегистрированы следующие сопутствующие аллергические заболевания: аллергический ринит у 95,2% детей I группы и у 93,3% больных II группы ($p > 0,05$), а также atopический дерматит в 23,8% и 26,6% случаев в I и II группах, соответственно ($p > 0,05$).

Критериями исключения из исследования были: наличие у пациентов других, кроме бронхиальной астмы, болезней легочной системы, а также наличие метаболических и эндокринных заболеваний.

Всем пациентам проводили антропометрическое обследование: измерение массы и роста с вычислением индекса массы тела (ИМТ). Оценку физического развития пациентов проводили центильным методом с учетом возраста пациентов (с использованием центильных таблиц «антропометрический показатель к возрасту»).

Полученные результаты исследования анализировали при помощи параметрических (р, по критерию Стьюдента) и непараметрических (рф, методом углового преобразования Фишера) методов вычисления. Оценку риска реализации события проводили с позиции клинической эпидемиологии и биологической статистики с вычислением величин относительного (ОР), атрибутивного (АР) рисков и соотношения шансов (СШ), с учетом их 95% доверительных интервалов (95% ДИ).

Результаты. Следует отметить, что дети, которым назначали низкие и средние дозы ИГКС, вероятно, были младше ($12,7 \pm 0,7$ лет, мин. – 7 лет, макс. – 18 лет) относительно пациентов II группы, которые длительно получали средние-высокие или высокие дозы ИГКС ($14,6 \pm 0,6$ лет, мин. – 6 лет, макс. – 18 лет) ($p < 0,05$). Несмотря на то, что у всех обследованных пациентов в среднем отмечалось позднее начало БА, во II клинической группе астма дебютировала в дошкольном возрасте (средний возраст дебюта составил $5,5 \pm 0,6$ года), а в I группе – в школьном возрасте (средний возраст дебюта астмы составлял $7,1 \pm 0,7$ года; $рф < 0,05$). Соответственно, у пациентов II группы наблюдения БА персистировала почти вдвое продолжительнее ($9,2 \pm 0,8$ года) относительно I группы (средняя продолжительность астмы составила $5,7 \pm 0,7$ года; $p < 0,01$). При этом пациенты II группы наблюдения дольше ($6,7 \pm 0,7$ года) получали средние-высокие или высокие дозы ИГКС относительно больных I группы, получавших низкие и средние дозы ИГКС (в среднем $4,2 \pm 0,7$ года; $p < 0,05$).

Вместе с тем следует отметить, что подавляющее большинство (79,3%) пациентов II клинической группы страдало тяжелой БА относительно I группы наблюдения, в которой только у каждого пятого больного (19,1%; $p < 0,01$) регистрировали тяжелое персистирующее течение заболевания.

Таким образом, назначение средние-высоких или высоких доз ИГКС было ассоциировано с более ранним (в дошкольном возрасте)

Таблица 1

Сравнительная оценка показателей физического развития пациентов, длительно получавших низкие/средние и средне-высокие/высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов

Группа \ Показатель	Рост, процентиля $M \pm m$	Рост <10 проценти- лей, % $P \pm m$	ИМТ, кг/м ² $M \pm m$	ИМТ>25 кг/м ² , % $P \pm m$
I	52,8±6,8	4,8±4,7	19,2±0,6	4,8±4,7
II	49,5±5,8	10,3±5,6	21,3±0,7	13,8±6,4
p	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05

дебютом БА и длительной персистенцией болезни, а также с тяжелым течением заболевания.

Учитывая вероятное дозозависимое влияние ИГКС на антропометрические показатели детей, интересной представлялась сравнительная оценка показателей физического развития больных БА детей на фоне длительного применения ими низких/средних и средне-высоких/высоких доз ИГКС. В таблице 1 приведены отдельные антропометрические показатели пациентов групп сравнения, длительно находившихся на терапии ИГКС в разных дозах. Анализ приведенных данных показал, что актуальный рост больных обеих групп (по среднему показателю роста в процентилях относительно возраста пациентов) на фоне длительного применения ИГКС отвечал средним нормативными показателям. Так, нормальный относительно возраста рост (10-90 процентилей) отмечался у большинства пациентов I (76,9% случаев) и II (72,4% лиц) групп сравнения (p>0,05).

При этом высокий (90-95 процентилей) и очень высокий (>95 процентилей) рост, несмотря на длительную терапию ИГКС, зарегистрирован с почти одинаковой частотой среди пациентов групп сравнения (19,1% лиц в I клинической группе и в 17,1% случаев во II группе; p>0,05). Несмотря на то, что низкорослость (рост относительно возраста <10 процентилей) вдвое чаще отмечалась у детей, длительно получавших средне-высокие или высокие дозы ИГКС (10,3% лиц) отно-

сительно I группы сравнения (4,8% случаев), это различие было статистически незначимым (p>0,05).

Анализ степени упитанности пациентов групп сравнения показал, что, несмотря на более высокий ИМТ во II клинической группе (21,3±0,7 кг/м² относительно 19,2±0,6 кг/м² в I группе; p<0,05), в среднем данный показатель соответствия массы пациентов к их росту находился в пределах абсолютной нормы (18,5-24,99 кг/м²). Причем показатель ИМТ в данных пределах отмечался у 69% пациентов II клинической группы и у 52,4% лиц I группы. В то же время, избыточная масса тела (ИМТ>25 кг/м²) регистрировалась только у 13,8% пациентов II группы и у 4,8% детей I группы (p>0,05).

В то же время интересными оказались полученные данные, свидетельствующие о том, что почти у половины (42,9%) пациентов, длительно находившихся на лечении низкими и средними дозами ИГКС, при актуальном обследовании отмечался дефицит массы тела (ИМТ<18,5 кг/м²). При этом среди представителей II группы сравнения дефицит массы тела отмечался лишь в 17,2% случаев (p<0,05). С учетом того, что в I группе наблюдения не выявлено значимой взаимосвязи длительности применения ИГКС и показателя ИМТ (r=0,24; p=0,29), такая особенность телосложения среди данной когорты больных, вероятно, является случайностью и, скорее всего, отражает их образ жизни и питания и/или унаследованные конституциональные особенности.

Анализ полученных данных с позиции доказательности показал, что длительное применение средне-высоких/высоких доз ИГКС повышает риск избыточной массы тела ($\text{ИМТ} > 25 \text{ кг/м}^2$) у пациентов с БА – $\text{AP}=24\%$, $\text{OR}=1,4$ (95% ДИ: 0,17-11,97), $\text{СШ}=3,2$ (95% ДИ: 0,33-30,94), однако приведенные показатели являются статистически незначимыми. В то же время еще менее вероятным является влияние длительного применения средне-высоких/высоких доз ИГКС на рост больных БА. Так, показатели риска возникновения низкорослости (рост < 10 процентилей) в группе пациентов, которые продолжительно применяли средне-высокие/высокие дозы ИГКС составили: $\text{AP}=18\%$, $\text{OR}=1,3$ (95% ДИ: 0,15-11,89), $\text{СШ}=2,3$ (95% ДИ: 0,22-23,88).

Обсуждение. Учитывая то, что вероятное неблагоприятное влияние кортикостероидов на антропометрические показатели (рост и вес) имеет дозозависимый характер [4, 9, 11], казалось целесообразным сравнить физическое развитие пациентов, длительно получавших с целью контроля БА низкие/средние дозы ИГКС (I клиническая группа, 21 пациент) или средне-высокие/высокие дозы ИГКС (II группа сравнения, 29 больных). При этом анализ полученных данных показал, что назначение средне-высоких или высоких доз ИГКС ассоциировано с более ранним (в дошкольном возрасте) дебютом БА и длительной персистенцией болезни, а также с тяжелым течением заболевания.

Установлено, что нормальный относительно возраста рост (10-90 процентилей) отмечался у большинства пациентов I (76,9% случаев) и II (72,4% лиц) групп ($p>0,05$), несмотря на длительное применение ими ИГКС. При этом отмечено, что, хотя низкорослость (рост относительно возраста < 10 процентилей) вдвое чаще выявлялась у детей, длительно получавших средне-высокие или высокие дозы ИГКС (10,3% лиц), по сравнению с I группой (4,8% случаев), это различие было статистически незначимым ($p>0,05$). Корреляционная связь длительности применения ИГКС

с показателем роста пациентов в процентилях относительно возраста во II группе не была статистически значимой ($r=-0,21$, $p=0,28$), что свидетельствует о низкой вероятности развития низкорослости в данной группе пациентов вследствие использования средне-высоких или высоких доз ИГКС.

Анализ степени упитанности пациентов групп сравнения показал, что, несмотря на более высокий ИМТ во II клинической группе ($21,3 \pm 0,7 \text{ кг/м}^2$ против $19,2 \pm 0,6 \text{ кг/м}^2$ в I группе, $p<0,05$), в среднем данный показатель соответствия массы и роста пациентов находился в пределах абсолютной нормы. Избыточная масса тела ($\text{ИМТ} > 25 \text{ кг/м}^2$) вдвое чаще регистрировалась у пациентов II группы (13,8% случаев) относительно I группы (4,8%; $p>0,05$), однако проведенный корреляционный анализ не выявил статистически значимой взаимосвязи длительности применения средне-высоких и высоких доз ИГКС с избыточным весом (по среднему показателю ИМТ) ($r=0,16$; $p=0,42$).

В целом, при проведении настоящего исследования не получено данных в пользу негативного влияния длительного применения ИГКС, в т.ч. в средне-высоких или высоких дозах, на рост и массу тела больных БА детей и подростков.

Ограничениями данного исследования можно считать: относительно небольшое количество обследованных больных бронхиальной астмой (50 пациентов), возрастные ограничения (дети и подростки), различную продолжительность применения ИГКС среди обследованных детей (минимальный стаж применения составил 8 месяцев, а максимальный – 13 лет), а также отсутствие учета комплаенса пациентов и фармакокинетических особенностей применявшихся ингаляционных стероидов. Возможно, проведение исследований на более многочисленной и широкой в возрастном аспекте когорте больных БА, со сравнением данных в подгруппах пациентов, длительно получавших конкретный ингаляционный стероид (например, бекламетазон, будесонид или флутиказон)

в различных суточных эквивалентных дозах с учетом комплаенса пациентов, расширит представления о дозозависимом влиянии ИГКС на рост и степень упитанности больных.

Заключение. В целом, ретроспективный анализ отдельных анамнестических и клинических данных больных бронхиальной астмой детей и подростков свидетельствовал о том, что назначение средне-высоких или высоких доз ИГКС ассоциировано с ранним (в дошкольном возрасте) дебютом БА и длительной персистенцией болезни, а также с тяжелым течением заболевания. С позиции

доказательной медицины не найдено статистически значимых данных об ассоциации ожирения и низкорослости с пролонгированным применением средне-высоких или высоких доз ИГКС. Так, у пациентов, которые применяли средне-высокие/высокие дозы ИГКС в среднем в течение 6,7 лет, риски избыточной (ИМТ >25 кг/м²) массы тела составили: АР=24%; ОР=1,4 (95% ДИ: 0,17-11,97), СШ=3,2 (95% ДИ: 0,33-30,94), а риски возникновения низкорослости (рост <10 процентилей) – АР=18%, ОР=1,3 (95% ДИ: 0,15-11,89), СШ=2,3 (95% ДИ: 0,22-23,88).

ЛИТЕРАТУРА

1. Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. *Epidemiology of Asthma in Children and Adults*. Front Pediatr. **2019**;7:246. DOI: 10.3389/fped.2019.00246
2. Löwhagen O. *Diagnosis of asthma – a new approach*. Allergy. **2012**;67(6):713-717. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2012.02821.x
3. Hatzler L, Hofmaier S, Papadopoulos NG. *Allergic airway diseases in childhood - marching from epidemiology to novel concepts of prevention*. Pediatr Allergy Immunol. **2012**;23(7):616-622. DOI: 10.1111/pai.12022
4. Lindsay JT, Heaney LG. *Nonadherence in difficult asthma – facts, myths, and a time to act*. Patient Prefer Adherence. **2013**;7:329-336. DOI: 10.2147/PPA.S38208
5. Mäkelä MJ, Backer V, Hedegaard M, Larsson K. *Adherence to inhaled therapies, health outcomes and costs in patients with asthma and COPD*. Respir Med. **2013**;107(10):1481-1490. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.04.005
6. Pandya D, Puttanna A, Balagopal V. *Systemic effects of inhaled corticosteroids: an overview*. Open Respir Med J. **2014**;8:59-65. DOI: 10.2174/18743064014080100597.
7. Philip J. *The effects of inhaled corticosteroids on growth in children*. Open Respir Med J. **2014**;8:66-73. DOI: 10.2174/1874306401408010066
8. Kostić G, Ilić N, Petrović M, et al. *Body mass index in asthmatic children before and after one year inhaled glucocorticosteroids therapy BMI*. Med Pregl. **2010**;63(5-6):409-413. DOI: 10.2298/mpns1006409k
9. Fuhlbrigge AL, Kelly HW. *Inhaled corticosteroids in children: effects on bone mineral density and growth*. Lancet Respir Med. **2014**;2(6):487-496. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70024-4
10. Renosto LC, Acatauassu C, Andrade I, et al. *Growth velocity and weight gain in prepubertal asthmatic children*. Rev Assoc Med Bras (1992). **2017**;63(3):236-241. DOI: 10.1590/1806-9282.63.03.236
11. Hossny E, Rosario N, Lee BW, et al. *The use of inhaled corticosteroids in pediatric asthma: update*. World Allergy Organ J. **2016**;9:26. DOI: 10.1186/s40413-016-0117-0

Поступила в редакцию: 12.01.2021

После доработки: 19.02.2021

Оригинальное исследование

ВЛИЯНИЕ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК НА ПОКАЗАТЕЛИ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ПОЧЕК КРЫС ПОСЛЕ НАНЕСЕНИЯ ДЕФЕКТА КОСТИ**А. Н. Серкина** 

Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки
Украина, 91045 г. Луганск, квартал 50-летия Оборона Луганска, 1Г

✉ Серкина Анна Николаевна – anna.serkina@gmail.com

Введение. Нарушение функциональной активности почек после перелома кости значительно увеличивает сроки восстановления больных, риск развития осложнений и инвалидизации. В последнее время для восстановления как костной, так и почечной ткани стали использовать мезенхимальные стволовые клетки. Наше исследование было посвящено изучению влияния стволовых клеток на процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и работу антиоксидантной системы после нанесения костной травмы.

Материалы и методы. Исследование проводилось на 120 самцах белых крыс с массой тела от 190 до 225 г, которые были распределены на 3 группы: К – контрольные животные, Д – животные, которым наносили дефект обеих большеберцовых костей (ББК), СД – животные, которым в качестве коррекции вводили внутривенно мезенхимальные стволовые клетки. Исследование проводили на 7-е, 15-е, 30-е, 60-е и 90-е сутки после операции. Активность ПОЛ определяли по уровню малонового диальдегида (МДА), активность работы неферментативного звена антиоксидантной защиты – по уровню восстановленного глутатиона (GSH).

Результаты. После нанесения костного дефекта происходило значительное увеличение уровня МДА, а также уменьшение уровня восстановленного глутатиона. Более выраженные изменения наблюдались на 7-е сутки после операции. После внутривенного введения стволовых клеток происходило более быстрое (с 7-х суток) восстановление исследуемых показателей.

Заключение. Применение клеточной терапии после нанесения дефекта ББК приводит к более быстрому восстановлению работы неферментативного звена антиоксидантной системы и выраженному уменьшению ПОЛ.

Ключевые слова: крысы, перелом, мезенхимальные стволовые клетки, почки, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система.

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Серкина А.Н. *Влияние внутривенного введения стволовых клеток на показатели антиоксидантной системы почек крыс после нанесения дефекта кости* // Juvenis scientia. 2021. Том 7. № 1. С. 24-31.

Original article

THE EFFECT OF INTRAVENOUS STEM CELLS INJECTION ON THE INDICATORS OF THE ANTIOXIDANT SYSTEM OF KIDNEYS OF RATS AFTER APPLICATION OF A BONE DEFECT

A. N. Serkina 

Saint Luka Lugansk State Medical University

1G quarter of the 50th anniversary of Defense of Lugansk, 91045 Lugansk, Ukraine

✉ Serkina Anna – anna.serkina@gmail.com

Introduction. Dysfunction of the kidneys after a bone fracture significantly increases the recovery time of patients, the risk of complications and disability. Recently, mesenchymal stem cells have been used to restore both bone and kidney tissue. Our study was devoted to the study of the effect of stem cells on the processes of lipid peroxidation (LPO) and the work of the antioxidant system after bone injury.

Materials and methods. The study was carried out on 120 male white rats weighing from 190 to 225 grams, which were divided into 3 groups: K – control animals, D – animals that were inflicted with a defect in both tibia (TBC), DM – animals that received corrections were injected intravenously allogeneic mesenchymal stem cells. The study was carried out on the 7th, 15th, 30th, 60th and 90th days after the operation. The activity of lipid peroxidation (LPO) was determined by the level of malondialdehyde (MDA), the activity of the non-enzymatic link of the antioxidant defense was determined by the level of reduced glutathione (GSH).

Results. After the application of the bone defect, there was a significant increase in the level of MDA, as well as a decrease in the level of reduced glutathione. More pronounced changes were observed on the 7th day after the operation. After intravenous injection of stem cells, a faster recovery (from day 7) of the studied parameters took place.

Conclusion. The use of cell therapy after the application of the LBC defect leads to a more rapid restoration of the work of the non-enzymatic link of the antioxidant system and a pronounced decrease in lipid peroxidation.

Keywords: rats, fracture, mesenchymal stem cells, kidneys, lipid peroxidation, antioxidant system.

Conflict of interest: The author has declared no conflict of interest.

For citation: Serkina AN. *The effect of intravenous stem cells injection on the indicators of the antioxidant system of kidneys of rats after application of a bone defect.* Juvenis scientia. 2021;7(1):24-31.

Введение. Почки и костная ткань достаточно тесно связаны еще с периода эмбриогенеза. Почки играют важную роль в формировании и развитии костей благодаря регуляции гомеостаза кальция и фосфатов, необходимых для минерализации костного матрикса. Большое количество веществ, синтезируемых почками – кальцитриол, костный морфогенетический белок-7, эритропоэтин – принимают участие в различных стадиях формирования, ремоделирования и восстановления кости. Также почки влияют на некоторые биологически активные молекулы (остеопротегерин, склеростин, фактор роста фибробластов, паратгормон), которые играют важную роль в метаболизме костей [1]. Поэтому не удивительно, что от сроков восстановления функциональной активности почек будет зависеть и сроки восстановления костной ткани после перелома. В результате травмы происходит централизация кровообращения, в кровь поступают продукты воспаления, гибели клеток, активные формы кислорода, продукты перекисного окисления липидов и др., происходит увеличение образования оксида азота (II), разрушающего клетки и приводящего к запуску апоптоза [2, 3, 4]. Эти неблагоприятные факторы приводят к гипоксии почек, нарушению их структуры и функций. В последнее время использование стволовых клеток во многих областях медицины, в том числе и регенеративной, показывает хорошие результаты не только благодаря их способности к самообновлению и дифференцировке, но и проявлению системных эффектов, ускоряющих процессы восстановления [5, 6]. Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) обладают иммуномодулирующими и антиапоптотическими свойствами, за счет секреции биологически активных пептидов, тканевых гормонов, переноса митохондрий и микровезикул с РНК. Они усиливают антимикробную активность моноцитов и нейтрофилов, подавляют синтез воспалительных молекул, NO, угнетают перекисное окисление липидов, апоптоз и гипоксию [7, 8, 9]. В связи с этим большое значение имеет изучение изме-

нения показателей антиоксидантной защиты клеток почек, в частности, уровней каталазы и СОД, после нанесения костного дефекта и внутривенного введения мезенхимальных стволовых клеток.

Цель исследования. Установить изменение показателей перекисного окисления липидов в почечной ткани по уровню малонового диальдегида, неферментативного звена антиоксидантной системы по уровню восстановленного глутатиона после нанесения дефекта ББК и внутривенного введения МСК.

Материалы и методы. Материалом служили почки 120 самцов белых беспородных крыс с массой тела 190-225 г. Животные распределялись на группы следующим образом: К – контрольная группа, Д – животным нанесли сквозной дефект ($d=2,00$ мм) на границе проксимального метафиза и диафиза ББК, СД – животным наряду с нанесением дефекта вводили в хвостовую вену 5 млн МСК на 3-и (СД₃), 10-е (СД₁₀), 15-е (СД₁₅) сутки после операции. Для получения МСК питательной средой из ББК вымывали костный мозг, помещали его в среду Игла-МЕМ с L-глутамином, 10% телячьей эмбриональной сывороткой и антибиотиком и выращивали 2 недели в CO₂-инкубаторе HF151UV при 37°C. Для оценки жизнеспособности клеток использовали тест с трипановым синим. Фенотипирование проводили методом непрямой флуоресценции с помощью маркеров к МСК – моноклональных антител CD-73, CD-105, CD-44, CD-90 и CD-54. Во время проведения эксперимента крысы содержались в стандартных условиях вивария в соответствии с нормами, указанными в Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей [10]. На 7-е, 15-е, 30-е, 60-е и 90-е сутки крыс выводили из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом и выделяли почки. После выделения, почки помещали в раствор сахарозы и измельчали в гомогенизаторе. Уровень МДА (как маркера активности процессов липопероксидации) определяли реакцией

Таблица 1

**Значения МДА в почечной ткани крыс
после нанесения дефекта ББК
и внутривенного введения МСК**

Группа	Срок наблюдения (сут.)	МДА (мкмоль/л)
К	7	0,72±0,02
	15	0,73±0,01
	30	0,76±0,002
	60	0,78±0,01
	90	0,79±0,002
Д	7	1,65±0,02*
	15	1,36±0,002*
	30	0,79±0,004*
	60	0,77±0,01
	90	0,80±0,01
СД ₃	7	1,53±0,02*^
	15	0,82±0,01*^
	30	0,74±0,01^
	60	0,76±0,01
	90	0,78±0,01
СД ₁₀	15	0,82±0,01*^
	30	0,73±0,002*^
	60	0,75±0,01
	90	0,79±0,01
СД ₁₅	30	0,72±0,002*^
	60	0,75±0,01
	90	0,79±0,01

Таблица 2

**Значения GSH в почечной ткани крыс
после нанесения дефекта ББК
и внутривенного введения МСК**

Группа	Срок наблюдения (сут.)	GSH (мМ)
К	7	0,166±0,003
	15	0,164±0,001
	30	0,163±0,002
	60	0,159±0,001
	90	0,157±0,002
Д	7	0,09±0,01*
	15	0,12±0,003*
	30	0,14±0,001*
	60	0,158±0,001
	90	0,156±0,002
СД ₃	7	0,12±0,003*^
	15	0,14±0,002*^
	30	0,162±0,0004^
	60	0,16±0,001
	90	0,157±0,001
СД ₁₀	15	0,13±0,002*^
	30	0,162±0,0002^
	60	0,159±0,001
	90	0,157±0,001
СД ₁₅	30	0,161±0,0002^
	60	0,159±0,001
	90	0,156±0,002

Примечание:

* – значимые различия по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,05$);

^ – значимые различия по сравнению с животными группы Д.

с 2-тиобарбитуровой кислотой (в присутствии H^+) и спектрофотометра СФ-46 с $\lambda=532$ нм, уровень GSH-реакцией с 5,5-дитио-бис-(2-нитробензойной) кислотой (реактив Элмана). Далее проводили спектрофотометрию на приборе СФ-46 ($\lambda=400$ нм). Данные обрабатывали методами вариационной статистики

(лицензионная версия Microsoft Office Excel), приводили в соответствие с Международной системой единиц, анализировали на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Статистическую значимость отклонений оценивали с использованием критерия Стьюдента (в слу-

чае нормального распределения) либо Манна-Уитни (в случае ненормального распределения). Различия считали значимыми при значениях $p < 0,05$.

Результаты. Нами было установлено, что уровень продуктов липопероксидации и показателей антиоксидантной системы напрямую зависит от сроков наблюдения и достоверно изменяется после внутривенного введения МСК.

Уровни малонового диальдегида у животных групп Д и СД резко увеличивались по сравнению с контрольными животными (таблица 1).

По сравнению с контрольными крысами значения МДА у животных группы Д достоверно возрастали на 7-е, 15-е и 30-е сутки на 128,93%, 85,99% и 3,82%. В группе СД₃ данный показатель был выше на 7-е и 15-е сутки на 112,76% и 12,37%. По отношению к показателям оперированных животных значения МДА в группе СД₃ уменьшались с 7-е по 30-е сутки на 7,06%, 39,58% и 6,24% (рисунок 1).

После введения стволовых клеток на 10-е сутки показатели малонового диальдегида возрастали на 15-е сутки на 12,70% и снижались на 30-е сутки на 4,08% в сравнении с животными группы К. Если сравнивать данный показатель с крысами группы Д, то происходило достоверное снижение на 15-е и 30-е сутки на 39,40% и 7,61% соответственно.

У животных группы СД₁₅ уровень МДА достоверно уменьшался только на 30-е сутки: по сравнению с контролем на 4,36%, по сравнению с крысами группы Д – на 7,88% (рисунок 2).

Показатели работы неферментативного звена антиоксидантной системы в почках крыс контрольной группы на протяжении всего срока исследования постепенно снижались (таблица 2).

Уровни GSH после нанесения костного дефекта резко снижались с 7-х по 30-е сутки наблюдения на 45,58%, 29,25% и 11,31% с постепенным восстановлением к 90-м суткам по сравнению с животными группы К (рисунок 3).

После применения клеточной терапии на

3-и сутки после операции показатели восстановленного глутатиона снижались на 7-е и 15-е сутки на 28,21% и 16,81% в сравнении с группой К и увеличивались с 7-х по 30-е сутки на 31,90%, 17,58% и 12,05% в сравнении с группой Д. При введении МСК на 10-е сутки после нанесения дефекта показатели восстановленного глутатиона снижались по сравнению с группой К на 15-е сутки на 19,52% и выросли по отношению к животным группы Д на 15-е и 30-е сутки на 13,75% и 11,73%. У животных группы СД₁₅ уровень GSH значимо изменялся только в сравнении с группой оперированных животных – увеличивался на 30-е сутки на 11,03% (рисунок 4).

На 60-е и 90-е сутки исследования значимых отличий уровня МДА и GSH от показателей контрольных животных и крыс группы Д выявлено не было.

Обсуждение. Данные нашего исследования свидетельствуют о резком снижении уровня восстановленного глутатиона в почечных гомогенатах и значительном повышении уровня МДА (как маркера процессов ПОЛ) после нанесения дефекта ББК. Причем степень выраженности отклонений зависит от сроков исследования и максимальна на 7-е сутки после операции. Данная динамика свидетельствует об истощении запасов антиоксидантной системы и активации процессов ПОЛ, а также повреждении клеток почек, являющихся очень чувствительными к действию стрессовых факторов [6, 7]. Нами установлено, что внутривенное введение МСК после костной травмы приводит к значимому увеличению показателей неферментативного звена антиоксидантной системы, а значит, снижению ПОЛ и повреждению почечной паренхимы. При этом функциональная активность почек восстанавливается быстрее. Эти эффекты стволовых клеток проявляются за счет снижения продукции конечных метаболитов оксида азота, активных форм кислорода, уменьшения фрагментации ДНК и апоптоза, увеличения продукции факторов роста и противовоспалительных цитокинов, иммуносупрессии, усиления анти-

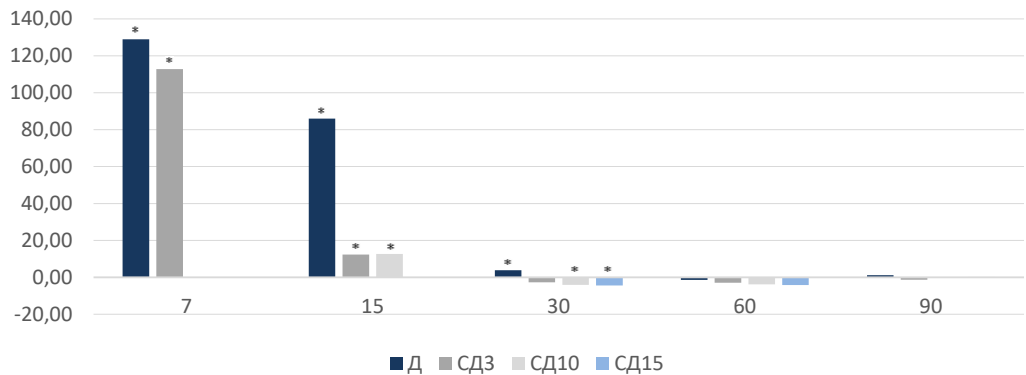


Рисунок 1. Изменения значений малонового диальдегида в гомогенатах почек после нанесения дефекта и введения МСК (в % по отношению к группе К).
Примечание: на этом и последующих рисунках: * – обозначает значимые различия по сравнению с соответствующей группой сравнения ($p \leq 0,05$).

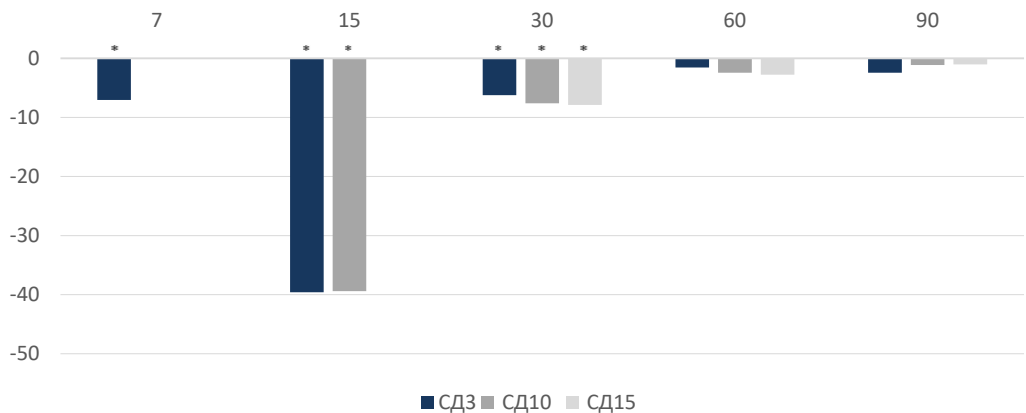


Рисунок 2. Изменения значений малонового диальдегида в гомогенатах почек после нанесения дефекта и введения МСК (в % по отношению к группе Д).

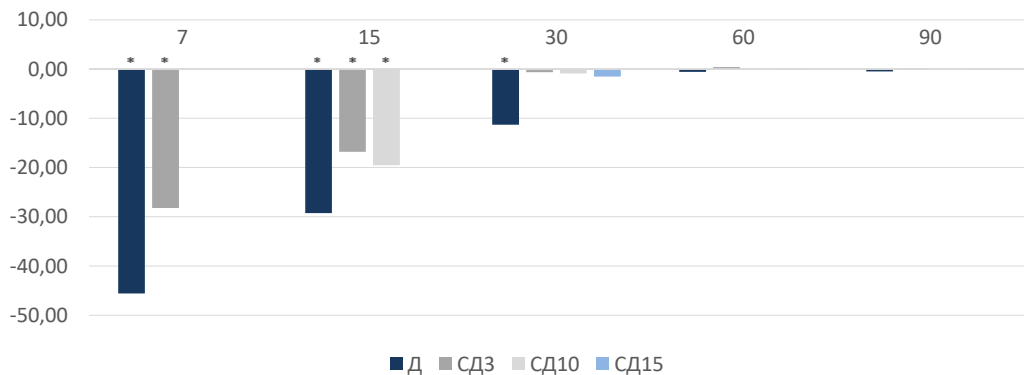


Рисунок 3. Изменения значений восстановленного глутатиона в гомогенатах почек после нанесения дефекта и введения МСК (в % по отношению к группе К).

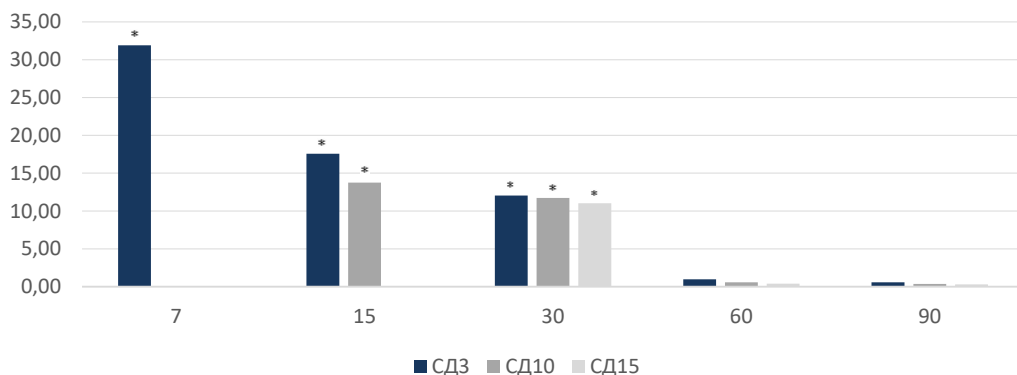


Рисунок 4. Изменения значений восстановленного глутатиона в гомогенатах почек после нанесения дефекта и введения МСК (в % по отношению к группе Д).

бактериальной активности моноцитов и нейтрофилов, уменьшения гипоксии [11, 12, 13]. Оптимальными сроками введения МСК, по нашим данным, являются 3-и сутки после нанесения дефекта. При этом восстановление показателей наблюдается уже с 7-х суток по сравнению с оперированными животными.

Заключение. Нанесение костного дефекта сопровождается значительным увеличением уровня МДА – основного маркера процессов перекисного окисления липидов – и снижением активности восстановленного глутатиона – неферментативного звена антиокислительной

системы почечной ткани – из-за увеличения образования активных форм кислорода. Такая динамика демонстрирует высокую чувствительность ткани почек к окислительному стрессу. Использование МСК в качестве корректора в ранние сроки после нанесения дефекта приводит к скорейшему восстановлению уровня исследуемых показателей, а значит, и функции почек. Наш эксперимент подтверждает целесообразность дальнейшего исследования влияния МСК на восстановление функций других органов и тканей после нанесения дефекта кости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wei K, Yin Z, Xie Y. Roles of the kidney in the formation, remodeling and repair of bone. J Nephrol. **2016**;29(3):349-357. DOI: 10.1007/s40620-016-0284-7.
2. Васильев А.В. Ниши стволовых клеток и регенеративная медицина // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. **2016**. Т. 102. № 3. С.241-261. [Vasiliev AV. Niches of stem cells and regenerative medicine. Russian Journal of Physiology. **2016**;102(3):241-261. (in Russ)].
3. Демьяненко Е.В. Влияние мезенхимальных стволовых клеток на показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты сыворотки крови и почечной ткани крыс при остром иммобилизационном стрессе // Современные проблемы науки и образования. **2018**. № 6. С. 78-88. [Demyanenko EV. Influence of mesenchymal stem cells on the parameters of lipid peroxidation and antioxidant protection of blood serum and renal tissue of rats in acute immobilization stress. Modern problems of science and education. **2018**;(6):78-88. (in Russ)].
4. Кирпатовский В.И. Возможности клеточной терапии в восстановлении нарушенной функции органов мочеполовой системы // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. **2016**. № 1(56). С. 60-67. [Kirpatovskiy VI. Possibilities of cell therapy in restoring the impaired function of the organs of the genitourinary system. Issues of reconstructive and plastic surgery. **2016**;1(56):60-67. (in Russ)].

5. Лузин В.И. Способ получения культуры аллогенных мезенхимальных стволовых клеток лабораторных крыс для оптимизации репаративной остеорегенерации // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы травматологии и ортопедии мирного и военного времени». **2019**. № 2. С. 93-94 [Luzin VI. *Method of obtaining culture of allogeneic mesenchymal stem cells of laboratory rats for optimization of reparative osteoregeneration*. Materials of the scientific-practical conference with international participation "Topical issues of traumatology and orthopedics in peacetime and wartime". **2019**;(2):93-94. (in Russ)].
6. Демьяненко Е.В. Влияние мезенхимальных стволовых клеток на показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты сыворотки крови и почечной ткани крыс при остром иммобилизационном стрессе // Современные проблемы науки и образования. **2018**. № 6. С. 78-88. [Demyanenko EV. *Influence of mesenchymal stem cells on the parameters of lipid peroxidation and antioxidant protection of blood serum and renal tissue of rats in acute immobilization stress*. Modern problems of science and education. **2018**;(6):78-88. (in Russ)].
7. Rajasekar S, Anjum M, Prashant K, et al. An Overview on Stem Cells in Tissue Regeneration. Current Pharmaceutical Design. **2019**;25(18). DOI: 10.2174/1381612825666190705211705.
8. Arvidson K, Abdallah BM, Applegate LA, et al. Bone regeneration and stem cells. J Cell Mol Med. **2011**;15(4):718-746. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2010.01224.x.
9. Einhorn TA, Gerstenfeld LC. Fracture healing: mechanisms and interventions. Nat Rev Rheumatol. **2015**;11(1):45-54. DOI:10.1038/nrrheum.2014.164.
10. Figliomeni A, Signorini V, Mazzantini M. One year in review 2018: progress in osteoporosis treatment. Clin Exp Rheumatol. **2018**;36(6):948-958. PMID: 30526765
11. Андреева Е.Р. Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки и внеклеточный матрикс: особенности регуляции при гипоксии // Физиология человека. **2018**. Т. 44. № 6. С. 104-114 [Andreeva ER. *Multipotent mesenchymal stromal cells and extracellular matrix: regulation features in hypoxia*. Human Physiology. **2018**;6(44):104-114. (in Russ)].
12. Abdel Meguid E, Ke Y, Ji J, El-Hashash AHK. Stem cells applications in bone and tooth repair and regeneration: New insights, tools, and hopes. J Cell Physiol. **2018**;233(3):1825-1835. DOI: 10.1002/jcp.25940.
13. Spees JL, Lee RH, Gregory CA. Mechanisms of mesenchymal stem/stromal cell function. Stem Cell Res Ther. **2016**;7(1):125. DOI: 10.1186/s13287-016-0363-7.

Поступила в редакцию: 20.01.2021

После доработки: 11.02.2021

Клинический случай

ТЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА И СИФИЛИСА НА ФОНЕ ВЫРАЖЕННОГО ВИЧ-АССОЦИИРОВАННОГО ИММУНОДЕФИЦИТА**А. В. Кукурика** 

Городской противотуберкулезный диспансер г. Макеевки
Украина, 86112 г. Макеевка, ул. Сормовская, 7

✉ Кукурика Анастасия Владимировна – nastyia_kukurika@mail.ru

Пандемия ВИЧ-инфекции, туберкулеза и инфекций, передающихся половым путем, характеризуется формированием мультикоморбидных состояний. Сосуществование патогенетически взаимосвязанных и взаимозависимых эпидемий разных инфекций, развивающихся в обстановке, способствующей их распространению, описывается термином «синдемия», что можно наблюдать в отношении ВИЧ-инфекции, туберкулеза и сифилиса. На примере клинического наблюдения описаны сложности ведения редкого случая туберкулеза и сифилиса на фоне ВИЧ-инфекции. Рассмотрены особенности клинической, рентгенологической и лабораторной картины при одновременном выявлении микст-инфекции. Обоснована роль лучевых методов диагностики для выявления ВИЧ-ассоциированного туберкулеза при отрицательных результатах бактериологического исследования. Прогрессирование специфического процесса, оппортунистические инфекции и нежелательные побочные явления на комбинированную терапию при выраженной иммуносупрессии затрудняют лечение пациентов данной категории. В связи с увеличением масштабов распространения туберкулеза и сифилиса среди ВИЧ-инфицированных следует уделять пристальное внимание скринингу лиц, подвергающихся риску заражения, а также внедрению эффективных профилактических и противоэпидемических мер. В работе также описан поэтапный процесс диагностики и лечения, что может иметь практическую значимость для специалистов различного профиля.

Ключевые слова: туберкулез, сифилис, ВИЧ-инфекция, иммуносупрессия, противотуберкулезные препараты, антиретровирусная терапия, побочные реакции.

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Кукурика А.В. *Течение туберкулеза и сифилиса на фоне выраженного ВИЧ-ассоциированного иммунодефицита* // Juvenis scientia. 2021. Том 7. № 1. С. 32-39.

Case report

THE COURSE OF TUBERCULOSIS AND SYPHILIS IN SEVERE HIV-ASSOCIATED IMMUNODEFICIENCY**A. V. Kukurika** 

Makeyevka City Antituberculosis Dispensary
7 Sormovskaya St., 86112 Makeyevka, Ukraine

✉ Anastasiya Kukurika – nastya_kukurika@mail.ru

The pandemic of HIV infection, tuberculosis and sexually transmitted infections is characterized by the formation of multicomorbid conditions. The coexistence of pathogenetically interrelated and interdependent epidemics of different infections developing in an environment conducive to their spread is described by the term “syndemia”, which can be observed in relation to HIV infection, tuberculosis and syphilis. On the example of clinical observation, the difficulties of managing a rare case of tuberculosis and syphilis against a background of HIV infection are described. Clinical, radiological and laboratory features of this mixed infection are considered. The role of radiological diagnostic methods for the detection of HIV-associated tuberculosis in case of negative results of bacteriological tests are substantiated. The progression of the specific process, opportunistic infections and side effects on combination therapy with severe immunosuppression make the treatment of this category of patients extremely difficult. Due to the increase in the spread of tuberculosis and syphilis among HIV-infected people, close attention should be paid to screening patients at risk of infection. Introduction of effective preventive and anti-epidemic measures is also required. The outlined phased diagnostic process is of practical importance for specialists of various fields.

Keywords: tuberculosis, syphilis, HIV-infection, immunosuppression, anti-tuberculosis drugs, antiretroviral therapy, adverse reactions.

Conflict of interest: The author has declared no conflict of interest.

For citation: Kukurika AV. *The course of tuberculosis and syphilis in severe HIV-associated immunodeficiency*. *Juvenis scientia*. 2021;7(1):32-39.

В настоящее время пандемия ВИЧ-инфекции характеризуется мультикоморбидностью, что видоизменяет классическую клиническую картину сосуществующих заболеваний, утяжеляет состояние больных, усложняет диагностику и лечение, сопровождается повышением летальности [1]. Особое место занимает широкая распространенность туберкулеза (ТБ), ведущим фактором прогрессирования которого часто выступает ВИЧ-инфекция. Согласно данным ВОЗ, вероятность развития ТБ у ВИЧ-инфицированных в 20-37 раз превышает аналогичный показатель среди неинфицированных [2].

С коинфекцией ВИЧ/ТБ также могут быть ассоциированы инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), в частности, сифилис [3, 4]. Несмотря на достигнутые за последнее время результаты в диагностике и лечении сифилиса, проблема раннего выявления остается не вполне решенной, что не всегда позволяет верифицировать диагноз прижизненно [5]. Распространенность сифилиса в современных условиях значительно уменьшилась, а особенность течения характеризуется преимущественно латентностью [6, 7]. В эпидемиологии ВИЧ-инфекции и сифилиса много идентичных факторов: особенности возбудителей, источники и пути передачи инфекции [8]. Обе патологии представляют собой социальную проблему, их распространенность во многом зависит от демографических и экономических факторов, уровня жизни населения, наличия профилактических мероприятий [9, 10]. В серологической диагностике сифилиса на фоне иммуносупрессии возникают некоторые трудности: замедленная позитивация серологических реакций, ложноотрицательные результаты тестов, колебания титров, серологические рецидивы и отсутствие негативации на фоне неэффективности специфической терапии [11, 12].

Сосуществование патогенетически взаимосвязанных и взаимозависимых эпидемий разных инфекций, развивающихся в обстановке, способствующей их распространению,

описывается термином «синдемия», что можно наблюдать в отношении ВИЧ-инфекции, ТБ и сифилиса [13-15]. Микст-инфекции требуют внимания и взаимодействия врачей различных специальностей. Ниже представлен случай «тройственной» инфекции из собственной практики.

Пациентка 42 лет, поступила в противотуберкулезный стационар с жалобами на кашель с мокротой, одышку при физической нагрузке, фебрильную температуру тела, головную боль, преимущественно в правой половине, общую слабость, снижение аппетита и массы тела на 35 кг за 12 месяцев, боль в животе.

Из анамнеза жизни известно, что пациентка проживает с матерью в удовлетворительных социально-бытовых условиях, не работает. На диспансерном учете у других специалистов не состоит, вредных привычек не имеет. Контакты с больными туберкулезом отрицает, профилактические осмотры проходит нерегулярно, последний раз – 3 года назад.

Считает себя больной в течение двух месяцев, когда появились жалобы на повышение температуры тела до 38°C, кашель, выраженную слабость. Лечилась самостоятельно без эффекта. Патология в легких выявлена при обращении в общую лечебную сеть (ОЛС). Получала курс неспецифической антибактериальной терапии без положительной клинико-рентгенологической динамики. В процессе диагностики впервые выявлены антитела к ВИЧ, консультирована инфекционистом и фтизиатром, госпитализирована в противотуберкулезный стационар для дообследования и дальнейшего лечения.

При поступлении состояние больной средней степени тяжести. Пониженного питания, индекс массы тела – 17,22 кг/м². Кожные покровы и видимые слизистые бледные, язык и слизистые полости рта обложены белым творожистым налетом. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание жесткое, хрипов нет, частота дыхательных движений (ЧДД) – 22 в минуту. Деятельность сердца

ритмичная, тоны приглушены, артериальное давление (АД) – 110/60 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – 92 в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Периферических отеков нет, стул и диурез не нарушены.

В мокроте методом микроскопии кислотоустойчивые бактерии (КУБ) не обнаружены, молекулярно-генетическим методом GeneXpert – микобактерии туберкулеза (МБТ) не обнаружены. Посев мокроты на жидкую питательную среду Миддлбрук с помощью BACTEC MGIT 960 и твердую среду Левенштейна-Йенсена роста не дал. Иммунный статус: CD4 – 64 кл/мкл, вирусная нагрузка – 1455793 РНК копий/мл. Реакция Вассермана (РИФ-абс., РИФ-200) – положительная 4+ (титр 1:8), HBsAg – отрицательный. Результаты клинического анализа крови и общего анализа мочи представлены в таблице 1. Биохимические показатели крови (общий белок, мочеви́на, креатинин, билирубин, трансаминазы, глюкоза) – в пределах нормы.

Таблица 1
Данные лабораторных исследований
при поступлении

Показатель	Значение	Норма
<i>Клинический анализ крови</i>		
Гемоглобин, г/л	74	120-140
Эритроциты, $10^{12}/л$	2,59 анизоцитоз	3,7-4,7
Цветовой показатель	0,86	0,85-1,15
СОЭ, мм/ч	55	2-15
Лейкоциты, $10^9/л$	2,0	4,0-9,0
Палочкоядерные нейтрофилы, %	5	1-6
Сегментоядерные нейтрофилы, %	83	47-72
Лимфоциты, %	2	18-40
Моноциты, %	10	2-10

Абсолютное число лимфоцитов, $10^9/л$	0,4	$\geq 1,2$
<i>Общий анализ мочи</i>		
Относительная плотность, г/л	1012	1000-1030
Белок, г/л	0,12	-
Эритроциты измененные	0-0-1 в п/зр	-
Лейкоциты	12 в п/зр	До 8 в п/зр
Слизь	Мало	-
Соли оксалаты	Мало	-

На рентгенограмме органов грудной клетки (ОГК) в легких усиление легочного рисунка за счет интерстициального компонента, очаговые тени, снижение пневматизации по типу «матового стекла». Корни не расширены, структурны, сердце – норма, синусы свободны. Определяются сросшиеся переломы задних отрезков VIII, IX ребер справа (рисунок 1).

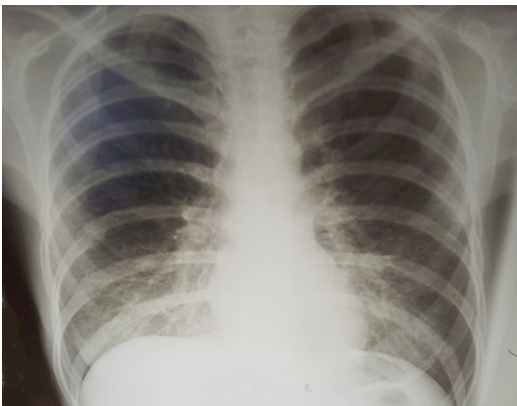


Рисунок 1. Обзорная рентгенограмма ОГК при поступлении

Исследована функция внешнего дыхания – выявлены признаки легочной недостаточности IV степени по обструктивному типу (ФЖЕЛ – 35%; ОФВ₁ – 36%). Выполнено УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства: незначительные диффузные изменения печени, признаки деформации желчного пузыря, нормальная картина поджелудочной железы, селезенка без структурных изменений, диффузные изменения паренхимы почек.

Консультирована инфекционистом и дерматовенерологом. Основываясь на данных клиничко-рентгенологической картины и лабораторных исследований (лихорадка, одышка в покое, снижение пневматизации по типу «матового стекла», выраженная иммуносупрессия), инфекционистом был выставлен диагноз пневмоцистной пневмонии и кандидоза полости рта (выраженный творожистый белый налет). Лабораторная верификация диагноза не проводилась в связи с тяжестью состояния больной. Выставлен предварительный клинический диагноз: ВИЧ-инфекция. Стадия вторичных заболеваний 4Б, фаза прогрессирования без АРТ. Диссеминированный туберкулез легких. Пневмоцистная пневмония. Кандидоз ротоглотки. Осложнения: Легочная недостаточность IV степени. Сопутствующие заболевания: Сифилис вторичный рецидивный. Вторичная анемия средней степени тяжести. Непатология, обусловленная ВИЧ.

Назначено лечение противотуберкулезными препаратами (ПТП) по режиму 1: изониазид (H), рифампицин (R), пиразинамид (Z), этамбутол (E); АРТ по схеме: ламивудин (ЗТС), долутегравир (DTG); противосифилитическая терапия пенициллином по 1 млн. ЕД в сутки, лечение оппортунистических инфекций и сопутствующих заболеваний: сульфаметоксазол/триметоприм, флуконазол, клиндамицин, «Сорбифер дурулес». Лечение переносила удовлетворительно.

Спустя 10 дней приема АРТ появились жалобы на головокружение, боль в правом ухе, онемение правой половины лица, снижение остроты зрения, повышение температуры тела до 39°C. Осмотрена неврологом, от проведения диагностической люмбальной пункции пациентка отказалась. Выполнена СКТ головного мозга: с обеих сторон симметрично отмечается обызвествление ядер таламуса, срединные структуры головного мозга не смещены, подбололочные пространства, желудочки и цистерны головного мозга не изменены, изменений в костных структурах

нижней челюсти и верхнечелюстных суставах не выявлено. На обзорной рентгенограмме ОГК – динамика увеличения количества очагов диссеминации в легких (рисунок 2).

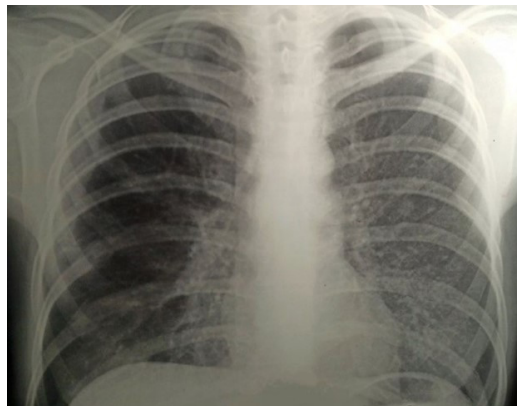


Рисунок 2. Обзорная рентгенограмма ОГК спустя 10 дней лечения

Учитывая связь ухудшения состояния больной с началом приема АРТ и степенью иммуносупрессии (10-й день АРТ, CD4 – 64 кл/мкл), клиническая ситуация была расценена как синдром восстановления иммунной системы (СВИС) в виде прогрессирования туберкулезного процесса. Продолжено комплексное лечение ПТП и АРТ, продлена противосифилитическая терапия в прежних дозировках, добавлены дексаметазон, маннит, «Рео-сорбилакт», «Мексидол». На фоне терапии наблюдалось улучшение общего состояния, нормализация температуры тела, регрессия базальной симптоматики.

Спустя 2 месяца лечения при осмотре состояние больной средней степени тяжести. Отмечается пастозность стоп и голеностопных суставов. Кожные покровы и видимые слизистые бледные. Периферические лимфоузлы не увеличены. Аускультативно картина прежняя, ЧДД – 18/мин. Деятельность сердца ритмичная, тоны приглушены, АД – 90/70 мм рт. ст., ЧСС – 80/мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень +2 см из-под реберной дуги. Физиологические отправления без особенностей. Данные клинического анализа крови,

общего анализа мочи и биохимического анализа крови представлены в таблице 2.

Таблица 2
Данные лабораторных исследований
спустя 2 месяца лечения

Показатель	Значение	Норма
<i>Клинический анализ крови</i>		
Гемоглобин, г/л	68	120-140
Эритроциты, $10^{12}/л$	2,4 анизоцитоз, пойкилоцитоз	3,7-4,7
Цветовой показатель	0,85	0,85-1,15
СОЭ, мм/ч	60	2-15
Лейкоциты, $10^9/л$	24,5	4,0-9,0
Метамиелоциты, %	4	-
Палочкоядерные, %	11	1-6
Сегментоядерные, %	73	47-72
Лимфоциты, %	9	18-40
Моноциты, %	3	2-10
Абсолютное число лимфоцитов, $10^9/л$	0,4	$\geq 1,2$
<i>Общий анализ мочи</i>		
Относительная плотность, г/л	1010	1000-1030
Белок, г/л	0,28	-
Эритроциты измененные	6-8 в п/зр	-
Лейкоциты	1-3 в п/зр	До 8 в п/зр
Эпителий переходный	1-2 в п/зр	Ед. в п/зр
Цилиндры гиалиновые	0-1 в п/зр	-
Соли оксалаты	Мало	-
<i>Биохимический анализ крови</i>		
Билирубин общий, мкмоль/л	37,4	8-20,5
АЛТ, Е/л	30,0	2,0-11,3
АСТ, Е/л	15,0	2,0-11,3
Мочевина, ммоль/л	3,3	2,5-8,3
Креатинин, мкмоль/л	99,8	53-97

СКФ, мл/мин/1,73м ³	60	≥ 60
Тимолова проба, ЕД	14,8	0-4

Состояние расценено как побочные явления (нефротоксическая и гепатотоксическая реакции) на комплексную терапию. ПТП, пенициллин и клндамицин временно отменены. К лечению добавлены фолиевая кислота, «Атоксил», «Урсодез», метионин, «Эссенциале Н», «Карсил», «Аллахол», «Глутаргин», раствор глюкозы, раствор Рингера. После проведения дезинтоксикационной, гепатопротекторной и нефропротекторной терапии состояние нормализовалось, через 7 дней возобновлено лечение препаратами по прежней схеме.

На фоне проводимой в стационаре терапии состояние больной стабильно удовлетворительное. Успешно завершила полный курс противотуберкулезного лечения, достигнута положительная клинко-рентгенологическая динамика. На рентгенограмме ОГК – динамика частичного разрешения очагов в легких. Лечение по поводу сифилиса получила в полном объеме (3 курса по 42 дня), подлелжит клинко-серологическому контролю. Иммунный статус: CD4 – 569 кл/мкл, вирусная нагрузка – 97 РНК копий/мл. Пациентка выписана для продолжения лечения под наблюдение фтизиатра, инфекциониста и дерматовенеролога на амбулаторном этапе.

В приведенном случае из практики зафиксировано одномоментное течение ВИЧ-инфекции, туберкулеза легких и сифилиса. В клинической картине преобладали бронхолегочный и интоксикационный синдромы. При обследовании лучевыми методами имела место классическая картина диссеминированного туберкулеза, несмотря на отрицательные результаты бактериологического исследования. Таким образом, последовательность событий заключалась в активации эндогенной туберкулезной инфекции и прогрессировании сифилиса на фоне выраженного иммунодефицита. Помимо трудностей дифференциальной диагностики, в процессе

лечения наблюдались оппортунистические инфекции, СВИС в виде прогрессирования туберкулезного процесса, побочные реакции на комплексное лечение.

В связи с увеличением масштабов распространения туберкулеза и сифилиса среди ВИЧ-инфицированных следует уделять пристальное внимание скринингу лиц, подверга-

ющихся риску заражения, а также внедрению эффективных профилактических и противоэпидемических мер. С учетом сложности и разнообразия нозологических форм у лиц с иммуносупрессией необходим комплексный междисциплинарный подход к диагностике и лечению пациентов данной группы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Красносельских Т.В., Манашева Е.Б., Гезей М.А. *Коморбидность сифилиса и ВИЧ-инфекции: отрицательный эпидемиологический и клинический синергизм* // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. **2018**. Т. 10. № 3. С. 7-16. [Krasnoselskikh TV, Manasheva EB, Gezei MA. *Syphilis and HIV comorbidity: negative clinical and epidemiologic synergy*. HIV Infection and Immunosuppressive Disorders. **2018**;10(3):7-16. (In Russ)]. DOI: 10.22328/2077-9828-2018-10-3-7-16
2. *Global Tuberculosis Report 2019*. Geneva: WHO. **2019**. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf?ua=1>
3. Манапова Э.Р., Фазылов В.Х., Бешимов А.Т. *Инфекции, передаваемые половым путем, у ВИЧ-инфицированных пациентов* // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. **2019**. Т. 11. № 1. С. 71-74. [Manapova ER, Fazylov VH, Beshimov AT. *Sexually-transmitted infections in HIV infected patients*. HIV Infection and Immunosuppressive Disorders. **2019**;11(1):71-74. (In Russ)]. DOI: 10.22328/2077-9828-2019-11-1-71-74
4. Юдин А.Л., Афанасьева Н.И., Мясников Д.А., Юматова Е.А. *Сочетанное туберкулезное и сифилитическое поражение легких у больного с ВИЧ-инфекцией (клинический пример)* // Радиология — практика. **2016**. Т. 60. № 6. С. 42-49. [Yudin AL, Afanas'yeva NI, Myasnikov DA, Yumatova EA. *The Combined Tubercular and Syphilitic Lesions of Lungs at Patients with HIV-Infection (Case Report)*. Radiology — practice. **2016**;60(6):42-49. (In Russ)].
5. Юдин А.Л., Афанасьева Н.И., Блажко В.Д., и др. *Одновременное выявление туберкулеза и ВИЧ-инфекции* // Российский медицинский журнал. **2017**. Т. 23. № 1. С. 11-17. [Udin AL, Afanaseva NI, Blazhko VD, et al. *The simultaneous detection of tuberculosis and HIV-infection*. Medical Journal of the Russian Federation. **2017**;23(1):11-17. (In Russ)]. DOI: 10.18821/0869-2106-2017-23-1-11-17
6. Бондаренко Г.М., Унучко С.В., Никитенко И.Н., и др. *Сифилис: современное состояние проблемы* // Дерматология и венерология. **2018**. Т. 79. № 1. С. 8-9. [Bondarenko GM, Unuchko SV, Nikitenko IN, et al. *Syphilis: the contemporary condition of the problem*. Dermatology and venereology. **2018**;79(1):8-9 (In Russ)].
7. Goswami ND, Hecker EJ, Vickery C, et al. *Geographic information system-based screening for TB, HIV, and syphilis (GIS-THIS): a cross-sectional study*. PLoS One. 2012;7(10):e46029. doi:10.1371/journal.pone.0046029
8. Кутасевич Я.Ф., Кутова В.В., Белоконов О.Н., и др. *Практические аспекты серологической диагностики сифилиса на современном этапе* // Дерматология и венерология. **2020**. Т. 87. № 1. С. 39-42. [Kutasevich YF, Kutovaya VV, Belokon ON, et al. *Practical aspects of the serological diagnosis of syphilis at the present stage*. Dermatology and venereology. **2020**;87(1):39-42 (In Russ)]. DOI: 10.33743/2308-1066-2020-1-39-43
9. Кошкин С.В., Евсеева А.Л., Рябова В.В., Коврова О.С. *Особенности течения сифилиса у ВИЧ-инфицированных пациентов — клинический случай* // Вестник дерматологии и венерологии. **2020**. Т. 96. № 1. С. 52-57. [Koshkin SV, Evseeva AL, Ryabova VV, Kovrova OS. *Features of the course of syphilis in HIV infected patients*. Vestnik Dermatologii i Venerologii. **2020**;96(1):52-57. (In Russ)]. DOI: 10.25208/vdv553-2020-96-1-52-57

10. Kuehne A, Fiebig L, Jansen K, et al. *Migrationshintergrund in der infektionsepidemiologischen Surveillance in Deutschland : Analysen am Beispiel Tuberkulose, HIV und Syphilis* [Migration and infectious disease surveillance in Germany: Analyses of Tuberculosis, HIV and Syphilis surveillance data]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. **2015**;58(6):560-568. DOI: 10.1007/s00103-015-2157-y
11. Кулешов А.Н., Левощенко Е.П., Сакания Л.Р., Корсунская И.М. *Сифилис и ВИЧ: случаи из практики* // Дерматология (Прил. к журн. Consilium Medicum). **2017**. № 2. С. 37-39. [Kuleshov AN, Levoshchenko EP, Sakaniya LR, Korsunskaya IM. *Syphilis and HIV: clinical case*. Dermatology (Suppl. Consilium Medicum). **2017**;2:37-39 (In Russ)].
12. Красносельских Т.В., Манашева Е.Б., Гезей М.А. *Проблемы диагностики и лечения сифилиса при коинфекции вирусом иммунодефицита человека* // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. **2018**. Т. 10, № 2. С. 43-53. [Krasnoselskikh TV, Manasheva EB, Gezei MA. *Diagnosis and treatment of syphilis in patients coinfecting with human immunodeficiency*. HIV Infection and Immunosuppressive Disorders. **2018**;10(2):43-53. (In Russ)] DOI: 10.22328/2077-9828-2018-10-2-43-53
13. Colmegna I, Koehler JW, Garry RF, Espinoza LR. *Musculoskeletal and autoimmune manifestations of HIV, syphilis and tuberculosis*. Curr Opin Rheumatol. **2006**;18(1):88-95. DOI: 10.1097/01.bor.0000197994.27579.d2
14. Будилова Е.В., Мигранова Л.А. *Распространение социально значимых болезней и борьба с ними в России* // Народонаселение. **2020**. Т. 23. № 2. С. 85-98. [Budilova EV, Migranova LA. *Spread of socially significant diseases and control of them in Russia*. Population. **2020**;23(2):85-98. (In Russ)]. DOI: 10.19181/population.2020.23.2.8
15. Puga MAM, Bandeira LM, Pompilio MA, et al. *Screening for HBV, HCV, HIV and syphilis infections among bacteriologically confirmed tuberculosis prisoners: An urgent action required*. PLoS One. **2019**;14(8):e0221265. DOI: 10.1371/journal.pone.0221265.

Поступила в редакцию: 02.02.2021

После доработки: 24.02.2021

