ФГБОУ ВО "БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ"
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН

ФБУН "УФИМСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ МЕДИЦИНЫ ТРУДА
И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА" ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЫ ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ
ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА

Медицинский вестник Башкортостана

Научно-практический журнал
Том 12, №1 (67) Январь-Февраль 2017 г.

Редакционная коллегия

Гл. редактор - чл.-кор. РАН, акад. АН РБ, проф. В.М.Тимербулатов
Заместители главного редактора: проф. А.А. Бакиров; акад. АН РБ, проф. А.Б.Бакиров;
чл.-кор. АН РБ, проф. Ф.Х.Камилов, проф. В.Н.Павлов
Члены редакционной коллегии: проф. Е.К.Алехин, проф. Э.Н.Ахмадеева, проф. В.Ш.Вагапова, проф. А.А.Гумеров, чл.-кор. АН РБ, проф. Ш.Х.Ганцев, проф. Д.А.Еникеев, проф. Ш.З.Загидуллин, проф. В.А.Катаев, проф. Т.И.Мустафин, проф. М.А.Нартайлаков, проф. А.Г.Хасанов, проф. С.В.Чуйкин, проф. В.Л.Юлдашев.

Редакционный совет
Акад. РАН, проф. Р.С.Акчурин (Москва); чл.-кор. РАН, проф. Ю.Г.Аляев (Москва); акад. РАН, проф. Н.Х.Амиров (Казань); акад. РАН, проф. Л.А.Бокерия (Москва); акад. РАН, проф. Ю.И.Бородин (Новосибирск); проф. Р.Г.Валинуров (Уфа); проф. В.В.Викторов (Уфа); проф. Л.Т.Гильмутдинова (Уфа), акад. РАН, проф. М.И.Давыдов (Москва); акад. РАН, проф. Ю.М.Захаров (Челябинск); проф. В.Зельман (США), чл.-кор. РАН, проф. А.П.Калинин (Москва); проф. М.Клейн (США), чл.-кор. РАН, проф. В.Л.Коваленко (Челябинск); акад. РАН, проф. Г.П.Котельников (Самара); чл.-кор. РАН, проф. О.Б.Лоран (Москва); проф. Э.Р.Мулдашев (Уфа); проф. Р.Б.Мумладзе (Москва); чл.-кор. НАМН Украины, проф. Л.В.Новицкая-Усенко (Украина), акад. РАН, проф. В.В.Новицкий (Томск); проф. Л.М.Рошаль (Москва), чл.-кор. АН РБ, проф. В.Г.Сахаутдинов (Уфа); проф. Н.С.Стрелков (Ижевск); проф. А.К.Усович (Белоруссия), проф. Р.А.Хасанов (Уфа); акад. РАН, проф. Е.И.Чазов (Москва); акад. РАН, проф. В.А.Черешнев (Екатеринбург); проф. А.А.Чиркин (Белоруссия), акад. РАН, проф. А.Г.Чучалин (Москва); акад. РАН, проф. В.Б.Шадлинский (Азербайджан).

Решением Президиума Высшей аттестационной комиссии Минобрнауки России журнал включен в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Адрес редакции, издателя, типографии:
450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.
Телефон (347) 272-73-50
E-mail: mvb_bsmu@mail.ru
http://mvb-bsmu.ru/

Зав. редакцией - к.м.н. Д.Ю. Рыбалко
Научный редактор - доц. Р.Р. Файзуллина
Технический редактор - к.м.н. И.М. Насибуллин
Художественный редактор - доц. В.Д. Захарченко
Корректор - Н.А. Брагина
Корректор-переводчик - к.ф.н. О.А. Майорова

Дата выхода: 28.02.2017
Формат 60×84 $^{1}/_{8}$
Условных печатных листов – 12,44
Заказ № 9
12+
Тираж 500 экз.
Цена 583,33 руб.

Зарегистрирован федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия – свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77-26007 от 3 ноября 2006
Подписной индекс в каталоге «Почта России» **80133**
ISSN 1999-6209

© Издательство "ФГБОУ ВО БГМУ", 2017
Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть преобразована в электронный вид, либо воспроизведена любым способом без предварительного согласия издателя

FEDERAL STATE BUDGETARY EDUCATIONAL INSTITUTION OF HIGHER EDUCATION
"BASHKIR STATE MEDICAL UNIVERSITY" OF THE MINISTRY OF HEAILTH OF THE RUSSIAN FEDERATION

HEALTH MINISTRY OF THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN

FEDERAL STATE SCIENTIFIC ESTABLISHMENT
UFA RESEARCH INSTITUTE OF OCCUPATIONAL MEDICINE AND HUMAN ECOLOGY
OF FEDERAL SERVICE ON SURVEILANCE IN THE SPHERE OF CONSUMER RIGHTS PROTECTION AND HUMAN WELFARE

BASHKORTOSTAN MEDICAL JOURNAL
Scientific Publication

Volume 12, Number 1 (67), January-February, 2017

Editorial Board:
Editor-in-Chief – Prof. V.M.Timerbulatov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, academician of the Academy of Sciences of Bashkortostan
Associate Editors: Prof. A.A.Bakirov; Prof. A.B.Bakirov, academician of the Academy of Sciences of Bashkortostan; Prof. F.Kh.Kamilov, corresponding member of the Academy of Sciences of Bashkortostan; Prof. V.N.Pavlov
Editorial Director - D.Yu.Rybalko, Candidate of Medical Sciences
Editorial Board Members: Prof. E.K.Alekhin; Prof. E.N.Akhmadeyeva; Prof. V.Sh.Vagapova; Prof. A.A.Gumerov; Prof. Sh.Kh.Gantsev, corresponding member of the Academy of Sciences of Bashkortostan; Prof. D.A.Enikeev; Prof. Sh.Z.Zagidullin; Prof. V.A.Kataev; Prof. T.I.Mustafin; Prof. M.A.Nartailakov; Prof. A.G.Khasanov; Prof. S.V.Chuykin; Prof. V.L.Yuldashev

Editorial Committee:
Prof. R.S.Akchurin, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. Yu.G.Alyaev, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. N.Ch. Amirov, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. L.A.Bokeria, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. Yu.I.Borodin, academician of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk); Prof. R.G. Valinurov (Ufa); Prof. V.V. Viktorov (Ufa); Prof. L.T.Gilmutdinova (Ufa); Prof. M.I.Davydov, academician of the Russian Academy of Sciences, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. Yu.M.Zakharov, academician of the Russian Academy of Sciences (Chelyabinsk); Prof. V.Zelman (USA); Prof. A.P.Kalinin, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. M. Klain (USA); Prof. V.L.Kovalenko, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Chelyabinsk); Prof. G.P.Kotelnikov, academician of the Russian Academy of Sciences (Samara); Prof. O.B.Loran, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. E.R.Muldashev (Ufa); Prof. R.B.Mumladze (Moscow); Prof. L.V.Novitskaya-Usenko (Ukraine); Prof. V.V.Novitski, academician of the Russian Academy of Sciences (Tomsk); Prof. L.M.Roshal (Moscow); Prof. V.G.Sakhautdinov, corresponding member of the Academy of Sciences of Bashkortostan (Ufa); Prof. N.S.Strelkov (Izhevsk); Prof. A.K.Usovich (Belarus); Prof. R.A.Khasanov (Ufa); Prof. E.I.Chazov, academician of the Russian Academy of Sciences, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. V.A.Chereshnev, academician of the Russian Academy of Sciences, (Ekaterinburg); Prof. A.A.Chirkin (Belarus); Prof. A.G.Chuchalin, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. V.B.Shadlinskiy, academician of the Russian Academy of Sciences (Azerbaijan).

According to the decision of the Presidium of State Commission for Academic Degrees and Titles of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation
Bashkortostan Medical Journal is entitled to publish fundamental scientific results of doctoral and candidate's theses.

Editorial Office:
3 Lenin str., Ufa 450008
Republic of Bashkortostan
Russian Federation
Tel.: (347) 272-73-50
E-mail: mvb_bsmu@mail.ru

Scientific Editor	Assoc. Prof. R.R. Fayzullina
Technical Editor	I.M. Nasibullin, Candidate of Medical Sciences
Art Editor	Assoc. Prof. V.D. Zakharchenko
Russian editing	N.A. Bragina
English editing	O.A. Mayorova, Candidate of Philological Sciences
http://mvb-bsmu.ru/	

ISSN 1999-6209

© BSMU Publishing House, 2017
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced by electronic or other means or transmitted in any form, without the permission of the publisher

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Г.Г. Бадамшина, В.Б. Зиатдинов
АНАЛИЗ МНОГОЛЕТНЕЙ ДИНАМИКИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РОДИЛЬНИЦ ИНФЕКЦИЯМИ, СВЯЗАННЫМИ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ 5

G.G. Badamshina, V.B. Ziatdinov
ANALYSIS OF LONG-TERM DYNAMICS OF CASES OF POSTPARTUM INFECTIONS ASSOCIATED WITH HEALTH CARE

Ф.С. Билалов
ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ЛАБОРАТОРИЙ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОГО ЗВЕНА 8

F.S. Bilalov
ORGANIZATION OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC LABORATORIES IN OUTPATIENT MEDICAL ORGANIZATIONS

Т.Н. Хафизов, И.Е. Николаева, Р.Р. Хафизов, Б.А. Олейник, Н.Ш. Загидуллин, Б.И. Загидуллин
ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РАДИАЛЬНОГО ДОСТУПА В ЭНДОВАСКУЛЯРНОМ ЛЕЧЕНИИ СТЕНОЗОВ КАРОТИДНЫХ АРТЕРИЙ 12

T.N. Khafizov, I.E. Nikolaeva, R.R. Khafizov, B.A. Oleynik, N.Sh. Zagidullin, B.I. Zagidullin
THE RATIONALE AND EFFECTIVENESS OF USING RADIAL ACCESS FOR ENDOVASCULAR TREATMENT OF STENOSES OF THE CAROTID ARTERIES

Э.А. Ахметова
ДИСГАРМОНИЧНАЯ СЕМЬЯ КАК ФАКТОР ФОРМИРОВАНИЯ ЗАВИСИМОСТИ К НОВЫМ СИНТЕТИЧЕСКИМ «ДИЗАЙНЕРСКИМ» НАРКОТИКАМ 15

E.A. Akhmetova
IMPORTANCE OF FAMILY ISSUES AS A FACTOR CONTRIBUTING TO DEVELOPMENT OF ADDICTION TO NEW "DESIGNER" DRUGS

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Н.П. Сетко, Т.В. Николаева, Л.Г. Воронина
ГЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ ГНЕЗДНОЙ АЛОПЕЦИЕЙ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ХИМИЧЕСКИХ СРЕДОВЫХ ФАКТОРОВ 21

N.P. Setko, T.V. Nikolaeva, L.G. Voronina
GENOTYPIC CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH ALOPECIA AREATA UNDER EXPOSURE TO CHEMICAL ENVIRONMENTAL FACTORS

Е.Ю. Антропова, М.И. Мазитова
ИММУННАЯ И РЕПАРАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ЭНДОМЕТРИТА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА 24

E.Yu. Antropova, M.I. Mazitova
IMMUNE AND REPARATIVE THERAPY IN THE TREATMENT OF CHRONIC RECURRENT ENDOMETRITIS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

О.В. Верзакова, И.В. Верзакова
КРОВОТОК В СТЕНКЕ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ЦВЕТОВОГО ДУПЛЕКСНОГО СКАНИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ 29

O.V. Verzakova, I.V. Verzakova
EVALUATION OF BLOOD FLOW PARAMETERS IN THE GALLBLADDER WALL VIA DOPPLER ULTRASONOGRAPHY IN PATIENTS WITH ACUTE CALCULOUS CHOLECYSTITIS

О.В. Верзакова, И.В. Верзакова
РЕГИОНАЛЬНАЯ ГЕМОДИНАМИКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ХОЛЕЦИСТИТЕ И СОСТОЯНИЯХ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ БЕЗ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ЦВЕТОВОГО ДУПЛЕКСНОГО СКАНИРОВАНИЯ 32

O.V. Verzakova, I.V. Verzakova
REGIONAL HEMODINAMICS IN CASE OF CHRONIC CHOLECYSTITIS AND OTHER GALL-BLADDER CONDITIONS WITHOUT CHRONIC INFLAMMATION ACCORDING TO DOPPLER SONOGRAPHY

И.З. Гарапов, Б.Ш. Минасов, М.М. Валеев, Э.М. Бикташева
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭСТЕТИЧЕСКИХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЗАКРЫТИЯ ОБШИРНЫХ ДЕФЕКТОВ ПОКРОВНЫХ ТКАНЕЙ ПЕРВОГО ПАЛЬЦА КИСТИ 36

I.Z. Garapov, B.Sh. Minasov, M.M. Valeev, E.M. Biktasheva
COMPARATIVE ANALYSIS OF AESTHETIC AND FUNCTIONAL OUTCOMES OF CLOSURE OF EXTENSIVE DEFECTS OF SOFT TISSUES OF THE HAND FIRST FINGER

Т.В. Шатылко, В.М. Попков, А.Ю. Королев, Р.Н. Фомкин, В.В. Кудряшов, В.З. Галимзянов
МЕСТНАЯ АНЕСТЕЗИЯ ПРИ ТРАНСРЕКТАЛЬНОЙ БИОПСИИ ПРОСТАТЫ 42

T.V. Shatylko, V.M. Popkov, A.Yu. Korolev, R.N. Fomkin, V.V. Kudryashov, V.Z. Galimzyanov
LOCAL ANESTHESIA DURING TRANSRECTAL PROSTATE BIOPSY

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Л.Ф. Зайнуллина, Г.Р. Валиева, Г.Г. Ягафарова, Ю.В. Вахитова
ОЦЕНКА ИММУНОТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ АРОМАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ 47

L.F. Zaynullina, G.R. Valieva, G.G. Yagafarova, Yu.V. Vakhitova
EVALUATION OF IMMUNO-TOXICOLOGICAL PROPERTIES OF AROMATIC COMPOUNDS

Г.Р. Давлетгареева, Е.Р. Фаршатова, Ф.Х. Камилов
НЕФЕРМЕНТАТИВНОЕ ЗВЕНО АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ КОМПОНЕНТАМИ МЕДНО-ЦИНКОВОЙ КОЛЧЕДАННОЙ РУДЫ 51

G.R. Davletgareeva, E.R. Farshatova, F.Kh. Kamilov
NON-ENZYMATIC LINK OF BONE TISSUE ANTIOXIDANT PROTECTION DURING INTOXICATION WITH COMPONENTS OF COOPER-ZINC PYRITIC ORE

З.И. Микашинович, Е.С. Белоусова, Е.В. Виноградова, И.А. Семенец
ФЕРМЕНТАТИВНАЯ АНТИОКСИДАНТНАЯ ЗАЩИТА В МЫШЦАХ КРЫС ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ СИМВАСТАТИНА 54

Z.I. Mikashinovitch, E.S. Belousova, E.V. Vinogradova, I.A. Semenets
ENZYMATIC ANTIOXIDANT PROTECTION IN MUSCLES OF RATS UNDER LONG-TERM ADMINISTRATION OF SIMVASTATIN

Ю.З. Габидуллин, А.Ю. Лазарева, М. Ю. Градусова, Н.Н. Гибазов, Р.С. Суфияров, М.М. Туйгунов
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ТЕРМОЛАБИЛЬНОГО ЭНТЕРОТОКСИНА МОНОКУЛЬТУР ENTEROBACTER SPP., CITROBACTER SPP., SERRATIA SPP., E.COLI, PROTEUS SPP. И ИХ СОКУЛЬТИВИРУЕМЫХ ВАРИАЦИЙ НА ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЙ КИСЛОРОДЗАВИСИМЫЙ МЕТАБОЛИЗМ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫХ МАКРОФАГОВ МЫШЕЙ 58

Yu.Z. Gabidullin, A.Yu. Lazareva, M.Yu. Gradusova, N.N. Gibazov, R.S. Sufiyarov, M.M. Tuigunov
COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE INFLUENCE OF THE THERMOLABIAL ENTEROTOXIN ENTEROBACTER SPP., CITROBACTER SPP., SERRATIA SPP., E.COLI, PROTEUS SPP. MONOCULTURES AND THEIR CO – CULTIVATED VARIATIONS ON THE INTRACELLULAR OXYGEN DEPENDENT METABOLISM OF PERITONEAL MACROPHAGES IN MICE 58

Г.Х. Зайнутдинова, Г.М. Казакбаева, Л.И. Халимова
ПРЕПАРАТ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ПОВРЕЖДЕНИЙ ЭПИТЕЛИЯ РОГОВИЦЫ 62

G.Kh. Zainutdinova, G.M. Kazakbaeva, L.I. Khalimova
MEDICATION FOR DIAGNOSTICS OF CORNEAL EPITHELIAL DAMAGE 62

А.Р. Халимов
ПРЕКОРНЕАЛЬНАЯ ПЛЕНКА РИБОФЛАВИНА В СИСТЕМЕ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОГО КРОССЛИНКИНГА РОГОВИЦЫ. EX VIVO-ИССЛЕДОВАНИЕ 65

A.R. Khalimov
RIBOFLAVIN FILM IN UV CORNEAL CROSS-LINKING. EX VIVO STUDY 65

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Р.Р. Погосян, М.И. Васильченко, М.В. Забелин, И.В. Семенякин, А.С. Самойлов, В.П. Сергеев, П.С. Кызласов
АНАЛИЗ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ГЕТЕРОТОПИЧЕСКОЙ ИЛЕОЦИСТОПЛАСТИКИ 68

R.R. Pogosyan, M.I. Vasilchenko, M.V. Zabelin, I.V. Semenyakin, A.S. Samoylov, V.P. Sergeev, P.S. Kyzlasov
ANALYSIS OF COMPLICATIONS OF HETEROTOPIC ILEOCYSTOPLASTY 68

Н.Х. Шарафутдинова, Р.Р. Даутов, М.В. Борисова, М.Ю. Павлова, Э.Ф. Киреева
УРОВЕНЬ И СТРУКТУРА ТРАВМАТИЗМА СРЕДИ ЖИТЕЛЕЙ Г. УФЫ 71

N.Kh. Sharafutdinova, R.R. Dautov, M.V. Borisova, M.Yu. Pavlova, E.F. Kireeva
LEVEL AND STRUCTURE OF INJURY RATE AMONG UFA RESIDENTS 71

А.В. Баранов, И.В. Петчин, Ю.Е. Барачевский, В.В. Ключевский
АЛКОГОЛЬОБУСЛОВЛЕННЫЕ ДОРОЖНО-ТРАНСПОРТНЫЕ ПРОИСШЕСТВИЯ В Г. СЕВЕРОДВИНСКЕ АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ 74

A.V. Baranov, I.V. Petchin, Yu.E. Barachevskiy, V.V. Klyuchevskiy
ALCOHOL-RELATED TRAFFIC ACCIDENTS IN THE CITY OF SEVERODVINSK OF ARKHANGELSK REGION 74

А.Е. Ряховский, Д.А. Еникеев, Д.Э. Байков, К.В. Фаткуллин
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РАЗЛИЧНЫХ СТЕПЕНЕЙ АЛКОГОЛЬНОГО ОПЬЯНЕНИЯ У КРЫС 76

A.E. Ryakhovskiy, D.A. Enikeev, D.E. Baikov, K.V.Fatkullin
EXPERIMENTAL MODELING OF VARIOUS DEGREE OF ALCOHOL INTOXICATION IN RATS 76

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В.В. Паршиков, В.И. Логинов, А.Б. Бабурин, Р.Р. Касимов
ПОЛУВЕКОВОЙ ПУТЬ РАЗВИТИЯ ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ РАНАХ 82

V.V. Parshikov, V.I. Loginov, A.B. Baburin, R.R. Kasimov
50-YEAR'S PATH OF DEVELOPMENT OF POSTOPERATIVE WOUND INFECTIOUS COMPLICATIONS PROPHYLAXIS 82

Б.А. Коноплев, А.В. Алексеев, Р.А. Хашим
ЛИПОКАЛИН, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ЖЕЛАТИНАЗОЙ НЕЙТРОФИЛОВ, – НОВЫЙ МАРКЕР ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК И ПЕРИНАТАЛЬНОЙ АСФИКСИИ 93

B.A. Konoplev, A.V. Alekseev, R.A. Khashim
NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN (NGAL) – A NEW MARKER OF ACUTE KIDNEY INJURY AND PERINATAL ASPHYXIA 93

Л.Д. Шарифуллина, Р.Т. Мурзабаева
ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОЦИТОКИНОВЫХ НАРУШЕНИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕВЫХ БОРРЕЛИОЗОВ 99

L.D. Sharifullina, R.T. Murzabaeva
IMPORTANCE OF IMMUNE AND CYTOKINE DISORDERS IN PATHOGENESIS OF IXODIC TICK-BORNE BORRELIOSIS 99

ЮБИЛЕЙ

РАИСА МУГАТАСИМОВНА ФАЗЛЫЕВА (К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ) 105

РАМИЛЬ МУХАМЕТОВИЧ БАДАКШАНОВ (К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ) 107

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК БАШКОРТОСТАНА» 109

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

УДК 616.98:614.446-351.77
© Г.Г. Бадамшина, В.Б. Зиатдинов, 2017

Г.Г. Бадамшина, В.Б. Зиатдинов

АНАЛИЗ МНОГОЛЕТНЕЙ ДИНАМИКИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РОДИЛЬНИЦ ИНФЕКЦИЯМИ, СВЯЗАННЫМИ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан», г. Казань

В связи с поздней выявляемостью и регистрацией инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи и с целью изучения закономерностей возникновения и распространения внутрибольничных инфекций было проведено ретроспективное эпидемиологическое исследование заболеваемости, регистрируемой у родильниц на территории Республики Татарстан. Эпидемиологический анализ осуществлен с применением формы федерального статистического наблюдения №2 Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях». На основе полученных материалов дана эпидемиологическая характеристика многолетней и внутригодовой динамики заболеваемости инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи, родильниц, за период с 2002 по 2015 годы. Выявлены разнонаправленные тенденции заболеваемости госпитальных инфекций различных нозологических форм с отрицательным и положительным темпами прироста показателя. Проведенные нами исследования свидетельствуют о необходимости разработки мероприятий эпидемиологического мониторинга по снижению заболеваемости инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи в родовспомогательных медицинских организациях.

Ключевые слова: эпидемиологическая характеристика, инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, динамика.

G.G. Badamshina, V.B. Ziatdinov

ANALYSIS OF LONG-TERM DYNAMICS OF CASES OF POSTPARTUM INFECTIONS ASSOCIATED WITH HEALTH CARE

In connection with late detection and registration of infections associated with health care, with the aim of studying the regularities of the emergence and spread of nosocomial infections, the retrospective epidemiological study of the morbidity recorded in women had been conducted in the territory of the Republic of Tatarstan. Epidemiological analysis had been carried out using the forms of Federal statistical observation №2 of the Federal service for supervision of consumer rights protection and human welfare, «Information on infectious and parasitic diseases». On the basis of the materials epidemiological characteristics of perennial and annual dynamics was provided on the incidence of infections associated with postpartum health care, for the period from 2002 to 2015. Opposite trends in the incidence of nosocomial infections of various nosological forms have been revealed with negative and positive rate of growth. Our studies indicate the need for development of measures for epidemiological monitoring to reduce the incidence of infections associated with health car in obstetric health care organizations.

Key words: epidemiological characteristics, infections associated with health care, dynamics.

Серьезную проблему современного здравоохранения представляют инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), которые, по данным зарубежных и отечественных авторов, приводят к осложнению течения основного заболевания пациентов и увеличению смертности, продолжительности госпитализации и экономических затрат на лечение; развитию устойчивости к антимикробным препаратам и дезинфицирующим средствам [1,2,6,7,8].

Изучение закономерностей возникновения и распространения ИСМП среди родильниц с целью разработки мер борьбы и профилактики на сегодняшний день является актуальным как в России, так и по всему миру [7,9,11]. В связи с этим целью данной работы явился анализ многолетней динамики регистрируемой заболеваемости родильниц инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи.

Материал и методы

Проведены ретроспективные эпидемиологические исследования по изучению первичной заболеваемости ИСМП родильниц, регистрируемой в родовспомогательных учреждениях Республики Татарстан (РТ). Сбор эпидемиологических данных осуществлялся путем выкопировки сведений из формы федерального статистического наблюдения №2 Роспотребнадзора «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» за четырнадцатилетний период» (2002-2015 гг). Базовой точкой отсчета был определен уровень 2002 года. Показатели заболеваемости пересчитаны на 100 тысяч населения в соответствии с данными Росстата о среднегодовой численности населения. Прогностическая тенденция (тренд) изучалась методом линейного приближения кривой динамического ряда показателей с расчетом коэффициента достоверности аппроксимации (R^2).

Результаты и обсуждение

За исследуемый период в РТ зарегистрировано 12114 случаев ИСМП, 815 из которых были выявлены у родильниц. Среднемноголетний показатель заболеваемости

ИСМП родильниц в регионе составил 1,6 на 100 тысяч населения. Из выявленных госпитальных инфекций преобладали гнойно-септические инфекции (ГСИ) – 81,3% и маститы – 12,5%; сепсис родильниц встречался в 6,2% случаев.

Удельный вес заболеваний родильниц в структуре всех ИСМП за период 2002-2015 гг. в среднем составил 6,7%, что ниже, чем доля ИСМП новорожденных (60,6%) и постинъекционных осложнений (15,3%). Это сопоставимо с показателями послеоперационных инфекций (7,1%) и внутрибольничных инфекционных заболеваний (7,4%) и существенно выше показателей госпитальных кишечных инфекций (1,9%), пневмоний (0,7%) и других классов ИСМП. Сравнительный анализ с материалами, опубликованными в литературе, показал, что в различных регионах РФ для ИСМП родильниц характерна определенная инцидентность. Так, в Республике Северная Осетия-Алания удельный вес ИСМП, регистрируемых у родильниц, составил 21,3%, в Приморском крае – 27,8%, в Тюменской области – 36,6%, [1,6,7], что, вероятно, связано с особенностями диагностики госпитальных инфекций и санитарно-противоэпидемического режима в родовспомогательных учреждениях [2,7]. Вместе с тем структура, выявленных ИСМП у родильниц в РТ сходна с данными, полученными исследователями в других регионах. Так, ГСИ родильниц составляют до 56% в различных субъектах страны [1,6,7].

Характеризуя динамику заболеваемости, стоит отметить, что восходящая линия тренда с положительным темпом прироста показателя выявлялась для ГСИ ($Т_{пр}$=167%) и сепсиса родильниц ($Т_{пр}$=100%) (рис. 1, рис. 2). Структура и частота заболеваемости родильниц гнойно-септическими инфекциями, представленными эндометритом, поверхностной раневой инфекцией, перитонитом, а также сочетанными формами ГСИ, по данным формы федерального статистического учета № 2 варьировала год от года. Динамика заболеваемости маститами родильниц характеризовалась цикличностью с периодическими подъемами в 2002, 2006, 2011 и 2014 годы (рис. 2).

На основе расчета среднего многолетнего уровня заболеваемости по месяцам установлено, что для сепсиса родильниц была характерна определенная сезонность с максимальными показателями заболеваемости в апреле, июне и декабре (рис. 3). Характеризуя месячные показатели сезонных колебаний заболеваемости ГСИ и маститами, стоит отметить, что, несмотря на небольшие пики заболеваемости маститами в октябре и декабре, ГСИ – в январе и апреле, сезонность для данных нозологий была не характерна.

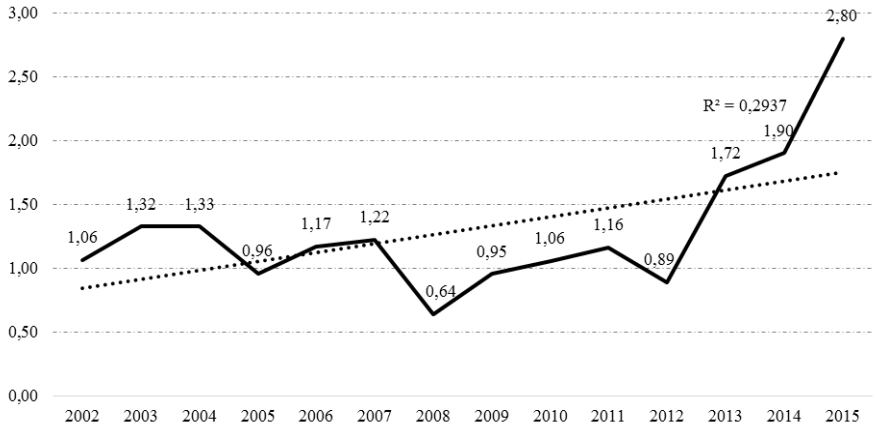


Рис. 1. Показатели заболеваемости ГСИ родильниц за период с 2002 по 2015 гг. (на 100 тысяч населения)

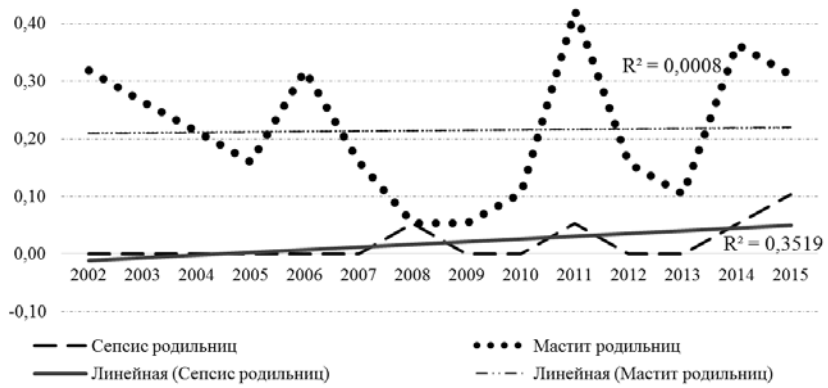


Рис. 2. Показатели заболеваемости сепсисом и маститом родильниц за период с 2002 по 2015 гг. (на 100 тысяч населения)

Эпидемиологические особенности многолетней динамики заболеваемости различными классами ИСМП родильниц за последние годы и ежемесячные колебания в литературе освещены недостаточно, однако имеются схожие данные в работах Марченко А.Н. и соавт. (2012), Булатовой С.И. и соавт. (2012) о наличии тенденции к снижению в 2009 г. заболеваемости маститами, генерализованными формами ИСМП родильниц [3,6]. Вместе с тем в работе Деменко С.Г. (2013), проведенной в 2005-2009 гг., отмечается выраженный рост заболеваемости ГСИ родильниц, рассчитанной на 100 родов со среднегодовым темпом прироста до 7,7%.

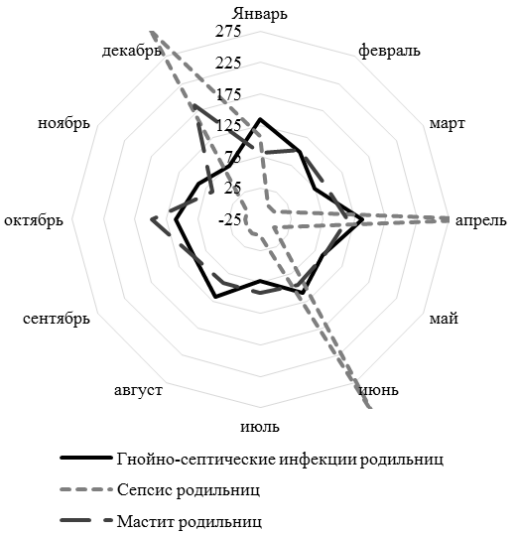


Рис. 3. Месячные показатели сезонных колебаний ИСМП родильниц за период с 2002 по 2015 гг. (%)

Кроме того, автором отмечается превышение показателя по сравнению с данными официальной статистики, что согласуется с данными Государственного доклада главного санитарного врача РФ А.Ю. Поповой, в котором говорится о значительном недоучете ИСМП, выявлении случаев поздней изоляции заболевших, сокрытии внутрибольничной заболеваемости, высоком уровне носительства золотистого стафилококка среди сотрудников на фоне перегрузки учреждений родовспоможения выше нормативной мощности и т.д. [4]. Динамика роста заболеваемости ИСМП родильниц на 100 тысяч населения наряду с указанными в работе причинами может быть также косвенно обусловлена положительным значением естественного прироста населения, характерного в РФ в последние годы. В связи с этим целесообразным является дальнейшее изучение заболеваемости родильниц с учетом количества родов в Республике Татарстан.

Выводы

1. Средний уровень заболеваемости инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи родильницам в Республике Татарстан за период с 2002 по 2015 гг. составил 1,6 на 100 тысяч населения.

2. Приоритетной нозологической формой ИСМП родильниц были гнойно-септические инфекции (81,3%).

3. Установлена динамика роста заболеваемости отдельными нозологиями ИСМП родильниц с темпом прироста до 167%.

4. На основании вышеизложенного следует, что, помимо проведения профилактических и лечебно-диагностических мероприятий, необходима разработка комплекса стандартов эпидемиологического и микробиологического мониторинга за ИСМП родильниц.

Сведения об авторах статьи:

Бадамшина Гульнара Галимяновна – к.м.н., зав. отделом микробиологических исследований ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан (Татарстан)». Адрес: 420061, г. Казань, ул. Сеченова, 13а. Тел./факс: 8(843)221-79-58. E-mail: ggbadamshina@yandex.ru.

Зиатдинов Васил Билалович – д.м.н., профессор, главный врач ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан (Татарстан)». Адрес: 420061, г. Казань, ул. Сеченова, 13а. Тел./факс: 8(843)221-90-90. E-mail: fguz@16.rospotrebnadzor.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эпидемиологические особенности внутрибольничной инфекции в Приморском крае / В.Л. Абашина [и др.] // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2014. – Т. 58, № 4. – С. 114-118.
2. Бережнова, Т.А. Заболеваемость внутрибольничными инфекциями в лечебно-профилактических учреждениях и факторы риска /Т.А. Бережнова // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2010. – Т. 3, № 4. – С. 440-441.
3. Совершенствование эпидемиологического надзора за внутрибольничными инфекциями в лечебно-профилактических учреждениях Республики Марий Эл/ С.И.Булатова[и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2012. – Т.2, № 1-2. – С.474-475.
4. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году» [Электронный ресурс] // URL: http://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=3692
5. Деменко С.Г. Оптимизация эпидемиологического и микробиологического мониторинга за гнойно-септическими инфекциями среди родильниц на основе отечественных стандартных определений случая и бактериологического исследования последа: автореф. дис. … канд. мед. наук. – Пермь, 2013. – 24 с.
6. Марченко, А.Н. Многолетняя динамика заболеваемости внутрибольничными инфекциями в Тюменской области /А.Н.Марченко, В.В. Мефодьев //Медицинская наука и образование Урала. – 2012. – Т. 13, № 4 (72). – С. 119-121.
7. Хабалова, Н.Р. Анализ многолетней динамики регистрируемой заболеваемости внутрибольничными инфекциями в Республике Северная Осетия-Алания /Н.Р. Хабалова // Инфекция и иммунитет. – 2013. – Т. 3, № 1. – С. 73-78.
8. Device – associated infection rates and bacterial resistance in six academic teaching hospitals of Iran: Findings from the International Nocosomial Infection Control Consortium (INICC)/ Jahani -Sherafat S. [et al.] // J Infect Public Health. – 2015. – Vol.8. – № 6. – P.553-561.

9. Molecular characterization of Streptococcus agalactiae causing community- and hospital-acquired infections in Shanghai, / Jiang H [et al.]//Front Microbiol. – 2016. – №7. – P.1308.
10. Nosocomial outbreak of par echo virus 3infection among newborns / Strenger V [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2016. – Vol.22. – №9. – P.1631-1634.
11. Rapid screening for group B Streptococcus in near-term pregnant women by Granada™ Biphasic /Wassef M [et al.]// Broth. J Matern Fetal.Neonatal.Med. –2016. – № 18. – P. 1-13.

УДК 614.21:616-071-074
© Ф.С. Билалов, 2017

Ф.С. Билалов

ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ЛАБОРАТОРИЙ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОГО ЗВЕНА

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

Совершенствование лечебно-диагностической помощи является актуальной задачей, связанной с трендами доказательной медицины и внедрением стандартов ведения пациентов. Путем анализа федеральных форм статистического наблюдения изучены особенности организации клинико-диагностических лабораторий медицинских организаций, оказывающих помощь в амбулаторных условиях. Проведен анализ данных и выявлены особенности формирования кадровых ресурсов лабораторной службы, которые требуют пересмотра действующей нормативно-правовой базы, регламентирующей распределение штатных единиц, должностных обязанностей и нагрузки персонала с учетом используемой новой медицинской техники, автоматизации диагностического процесса, условий работы персонала, объема выполняемой работы и номенклатуры исследований. Мероприятия, направленные на совершенствование лабораторной службы, должны проводиться в комплексе кадры – технологии – ресурсы без ущерба для медицинской целесообразности диагностических исследований и пациенториентированной направленности.

Ключевые слова: диагностические подразделения, первичная медико-санитарная помощь, клиническая лабораторная диагностика, кадры.

F.S. Bilalov

ORGANIZATION OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC LABORATORIES IN OUTPATIENT MEDICAL ORGANIZATIONS

Improvement of medical and diagnostic help is an urgent task that is bound to trends of evidential medicine and introduction of standards of patient management. By means of analysis of federal forms of statistical monitoring we studied the features of the organization of clinical diagnostic laboratories of the medical organizations giving help in out-patient conditions. The analysis of data has been carried out and features of formation of personnel resources of laboratory service have been revealed. It has been established that it is necessary to reconsider the operating standard and legal base regulating distribution of staffing posts, functions and a personnel load taking into account the used new medical equipment, automation of diagnostic process, working conditions of personnel, volume of the performed work and the nomenclature of researches. The actions aimed at improvement of laboratory service have to be held in a complex frame “staff-technologies-resources” without loss of medical expediency of diagnostic tests and the patient – focused orientation.

Key words: diagnostic units, primary health care, clinical and laboratory diagnostics, staff.

На сегодняшний день в клинической медицине используется широкий перечень диагностических методов (лабораторная, функциональная, ультразвуковая, эндоскопическая диагностика, рентгенодиагностика и т.д.), которые используются на всех этапах оказания медицинской помощи [5,8]. При этом не имеет значения, на каком уровне выполняется диагностическое исследование, оно должно всегда иметь качественный, преемственный, безопасный, адекватный, рациональный и своевременный характер [2,3]. Перед медицинскими организациями (МО) стоит ряд важных клинических задач, и использование диагностических методов является неотъемлемым инструментом достижения конечной цели: лечение, профилактика и/или реабилитация [1].

Диагностические подразделения амбулаторно-поликлинических учреждений (АПУ) формируются из разрозненных вспомогательных кабинетов (отделений): клинико-диагностическая лаборатория, рентгенокабинет, кабинеты функциональной, ультразвуковой, эндоскопической диагностики. Порядок организации и структурно-функциональная модель каждого из указанных диагностических подразделений морально устарели и зачастую они не отвечают современным требованиям организации оказания медицинской помощи [7]. Полиморфизм диагностических методов и отсутствие четкого регламента использования столь значительных ресурсов нередко приводят к неэффективным распределению кадров, оборудования и организации условий их выполнения [4,7]. Содержание диагностических подразделений является экономически обременительным, и многие МО вынуждены сокращать штаты, номенклатуру исследований,

что, безусловно, влияет на сроки и качество оказания медицинской помощи.

Причинами необходимости преобразований в диагностических подразделениях являются: профилактическая направленность здравоохранения с приоритетами раннего выявления патологий среди всех возрастных групп населения страны; современные взгляды алгоритмизации диагностического процесса; внедрение медицинских стандартов; технологический прорыв в области медицинского приборостроения с внедрением чувствительных, специфичных, автоматизированных методик; требование перехода от экстенсивной к интенсивной модели использования медицинских ресурсов [6].

Все вышеизложенное обосновывает цель настоящего исследования – изучить особенности организации клинико-диагностических лабораторий амбулаторно-поликлинических учреждений и предложить возможные пути их преобразований.

Материал и методы

В работе был проведен анализ данных нормативно-правовых актов в области здравоохранения, сведений федерального государственного статистического наблюдения №30 «Сведения о медицинской организации» и № 47 «Сведения о сети и деятельности медицинских организаций» по РФ за 2005, 2010, 2014 годы. Объектом исследований явились клинико-диагностические лаборатории в составе амбулаторно-поликлинических учреждений. Статистическую обработку проводили в программе Microsoft Office Excel 2007.

Результаты и обсуждение

Существует ряд документов, регламентирующих деятельность медицинских организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь (ПМСП). Одним из них является Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 15 мая 2012 г. № 543н, в приложении № 1 которого представлены «Правила организации деятельности поликлиники» с указанием рекомендуемой структуры, включая некоторые подразделения (кабинеты) диагностического звена: отделение (кабинет) функциональной диагностики; флюорографический кабинет; отделение (кабинет) лучевой диагностики; клиническая лаборатория; биохимическая лаборатория; микробиологическая лаборатория. Учитывая рекомендательный характер данного перечня, руководство медицинских организаций на свое усмотрение должно сформировать рациональную организационную структуру диагностического блока в зависимости от поставленных задач, регионально-географических, половозрастных особенностей населения. При выполнении этих задач возникают сложности связанные с кадровым дефицитом (иногда и их некомпетентностью), техническим состоянием медицинской аппаратуры (неисправность оборудования, отсутствие расходных материалов), несостоятельностью капитальных сооружений (зданий) МО ввиду несоответствия санитарно-эпидемиологическим требованиям (поликлиник, в составе которых имеются клинико-диагностические лаборатории (КДЛ), традиционно располагаются на первых этажах жилых зданий, что противоречит нормам СП 1.3.2322-08 «Безопасность работы с микроорганизмами III-IV групп патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней»), в результате чего диагностический процесс становится затруднительным и неполным, а иногда невозможным. За последние 10 лет отмечается существенное сокращение численности диагностических подразделений МО, оказывающих помощь в амбулаторно-поликлинических учреждениях (АПУ) (табл. 1).

При организации деятельности диагностических подразделений необходимо учитывать несколько положений, связанных со структурой подразделения, базовым и последипломным образованием работающих в нем специалистов, а также включать перечень основных задач, решаемых в данном подразделении самостоятельно или с привлечением иных подразделений и специалистов.

Таблица 1

Численность диагностических подразделений медицинских организаций, оказывающих помощь в амбулаторных условиях в Российской Федерации за 2005-2014 гг.

Показатели	Годы			Темпы изменения, %
	2005	2010	2014	
Учреждения, оказывающие амбулаторно-поликлиническую помощь	16531	11314	11376	-31,18
Из них: поликлиники, исключая стоматологические	5854	2147	2233	-61,85
Мощность учреждений, оказывающих амбулаторную помощь (число посещений в смену)	3298064	3246250	3302219	+0,1%
Число поликлиник с клинико-диагностическими лабораториями	12357	7340	6234	-49,55

Клинико-диагностические лаборатории (КДЛ) являются наиболее распространенной структурно-функциональной формой лабораторий амбулаторно-поликлинических учреждений. Основным нормативным документом, регламентирующим Положения работы

КДЛ, является Приказ МЗ РФ от 25.12.1997 г. № 380 «О состоянии и мерах по совершенствованию лабораторного обеспечения диагностики и лечения пациентов в учреждениях здравоохранения Российской Федерации», который не зарегистрирован в Министерстве юстиции РФ, однако в нем достаточно широко освещены вопросы клинической лабораторной диагностики.

За последнее десятилетие наблюдается двукратное сокращение числа КДЛ в составе АПУ (–49,55%) (табл. 1). Данная тенденция является оправданной с точки зрения эффективного использования ресурсов МО, так как современная КДЛ должна полностью отвечать санитарно-эпидемиологическим требованиям (располагаться в отдельно стоящем нежилом здании с полным набором помещений), штатная численность персонала должна учитывать степень оснащенности и нагрузки на одного работающего специалиста. Модернизация учреждений здравоохранения позволила внедрить высокопроизводительные автоматические анализаторы, которые заменили ручной труд, сократили сроки выдачи результатов, однако это не привело к пересмотру численного и структурного состава штатов и должностей лабораторий. Кроме этого, до сих пор отсутствуют элементы гармонизации результатов лабораторных исследований между различными МО (например, поликлиника – стационар – клинико-диагностический центр), что приводит к дублированию исследований и повышению себестоимости обследований пациентов (качество лабораторных исследований вызывает сомнения среди врачей-клиницистов из-за неоднородности и несопоставимости результатов, полученных в различных лабораториях) [9].

В системе лабораторной службы МЗ РФ врачебные должности занимают специалисты с высшим медицинским (врачи клинической лабораторной диагностики) и немедицинским образованием (врачи-лаборанты, биологи КДЛ).

На фоне снижения количества штатных должностей врачей КДЛ по РФ за исследуемый период произошел незначительный рост их числа в АПУ (+5,37%) (рис. 1).

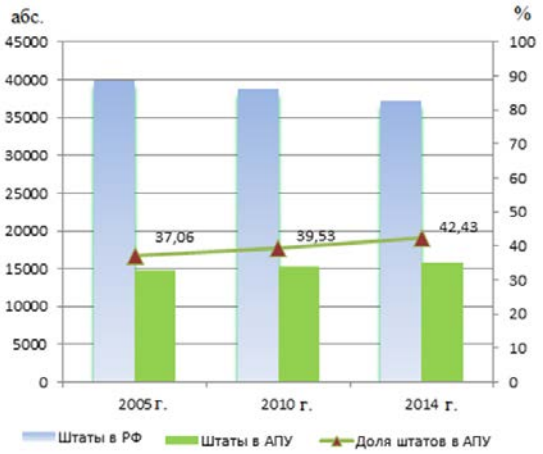


Рис. 1. Динамика изменения числа штатных должностей врачей клинической лабораторной диагностики в государственных МО РФ за 2005-2014 годы

В динамике за 2005-2014 годы наблюдаются рост абсолютного числа штатных должностей биологов КДЛ в 3,5 раза и относительное увеличение биологов в АПУ на +6,14% (рис. 2).

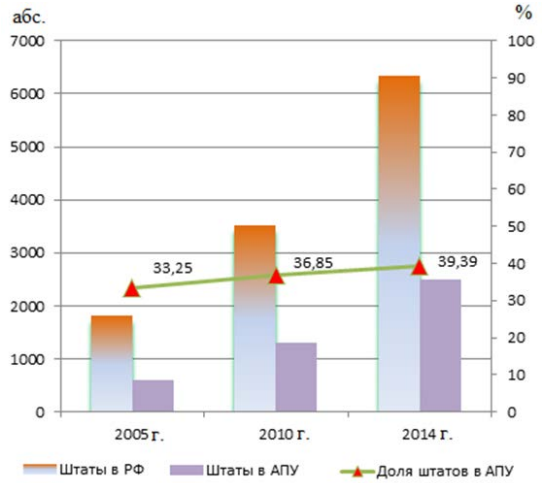


Рис. 2. Динамика изменения числа штатных должностей биологов клинико-диагностических лабораторий в государственных МО РФ за 2005-2014 годы

Динамика изменения числа штатных должностей других специалистов КДЛ отражена в табл. 2.

Таблица 2

Динамика изменения кадрового состава лабораторной службы в РФ за 2005-2014гг.

Специалисты	Число должностей в целом по РФ, абс.						Динамика
	2005 г.		2010 г.		2014 г.		
	Штат	Занято	Штат	Занято	Штат	Занято	
Врачи КЛД	39945,75	х	38741,75	35763,9	37190,75	32953,25	-6,89%
Биологи КДЛ	1813	1756,5	3510,50	3361,25	6349,75	5835,50	+350%
Медицинские лабораторные техники (фельдшера-лаборанты)	67879,75	65487,50	76975	73399,32	91178	83769,25	+34,32%
Медицинские технологи	1112,25	989,25	1701	1605	2169,5	1945,25	+200%
Лаборанты КДЛ	54922,25	52219,90	42767,25	39751	40697	35668,75	-25,90%
ИТОГО в целом…	165673	х	163696	153880	177585	160172	+7,19%

Х – статистические данные отсутствуют и не подлежат анализу.

Из табл. 2 видно, что за 2005-2014 годы уменьшилось количество врачей КЛД (–6,89%) и лаборантов КДЛ (–25,90%) и увеличилось количество биологов КДЛ (в 3,5 раза), медицинских технологов (+2,0 раза), медицинских лабораторных техников (+34,32%), а также наблюдается увеличение общего числа штатных единиц в лабораторной службе (+7,19%).

На первый взгляд такая тенденция имеет неудовлетворительный характер, так как усилия, направленные на технологические преобразования в области лабораторной диагностики, должны были привести к снижению «ручного» труда и, соответственно, сокращению штатных единиц, но, несмотря на эти предположения, мы наблюдаем устойчивый рост числа штатных единиц. Однако стоит отметить, что рост числа штатных единиц специалистов лабораторной службы сопровождался структурными изменениями в составе кадровых единиц, в которых прослеживается рост числа специалистов с немедицинским образованием, что, вероятно, связано с пересмотром подходов к профессиональной компетентности лабораторного персонала, так как с появлением автоматических анализаторов трудовые навыки врача клинической лабораторной диагностики постепенно заменяются должностными обязанностями биологов клинико-диагностических лабораторий и медицинских лабораторных техников. Обязанностями интерпретации результатов лабораторных исследований в МО занимается врач-клиницист, направивший на обследование или консультирующий пациента после проведенного обследования. Однако врачебные компетенции в КДЛ порой нельзя заменить медицинской техникой, так как такие трудовые функции, как консультация врачей-клиницистов при планировании диагностического лабораторного обследования, интерпретация сложных клинических состояний, оценка морфологических тестов (гемоцитограмма, миелограмма, гистологические и цитологические исследования), невозможны без специальных знаний, навыков и умений в области лабораторной медицины, патофизиологии и иных медицинских дисциплин. Поиск оптимальных путей решения организационных задач зависит от профессионализма организаторов здравоохранения, которые должны учитывать материально-технические, кадровые и иные ресурсы при планировании оказания лечебно-диагностической помощи. На этом фоне возможными вариантами совершенствования являются: централизация клинико-диагностических лабораторий, внедрение лабораторных информационных систем (ЛИС, LIMS), автоматизация преаналитического этапа лабораторного анализа, внедрение прикроватных анализаторов (POCT) и передача лабораторных исследований в аутсорсинг крупным специализированным диагностическим центрам. Учитывая сложную экономическую ситуацию, очень важно рационализировать диагностические подходы при решении клинических задач путем сокращения дублирования исследований и гармонизации результатов лабораторных исследований.

Выводы

1. При организации клинико-диагностических лабораторий в составе амбулаторно-поликлинических учреждений не существует четкой легитимной нормативно-правовой базы, предусматривающей кадровое обеспечение с учетом оснащенности медицинским оборудованием.

2. Преобразования здравоохранения последних лет привели к незначительному сокращению количества врачей клинической лабораторной диагностики и к росту числа биологов КДЛ и медицинских лабораторных техников АПУ, что косвенно свидетельствует о снижении востребованности врачебных компетенций при выполнении лабораторных исследований.

3. В рамках реформ здравоохранения в России (модернизация, централизация) необходим пересмотр количества штатных единиц, порядка организации работы КДЛ, изменению структурно-функциональной модели медицинских организаций, сокращению финансовых издержек, повышению доступности и качества лабораторных исследований. Данные мероприятия должны быть согласованными между руководителями органов здравоохранения, профессиональными сообществами и врачами – специалистами без ущемления прав пациентов и снижения медицинской целесообразности исследований.

Сведения об авторе статьи:

Билалов Фаниль Салимович – к.м.н., доцент кафедры лабораторной диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: bilalov@bk.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аминев, Р.А. Анализ качества лабораторных услуг посредством изучения мнений пациентов / Р.А. Аминев, Ф.С. Билалов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т. 8, № 5. – С. 16-21.
2. Аминев, Р.А.Анализ доступности лабораторной помощи населению на примере городской поликлиники / Р.А. Аминев, Ф.С. Билалов, Н.Х. Шарафутдинова, М.А. Шарафутдинов // Интер-медикал. – 2014. – № 3. – С. 14-19.

3. Долгих, Т.И. Проблемные вопросы лабораторной медицины в условиях модернизации здравоохранения / Т.И. Долгих // Клинико-лабораторный консилиум. – 2012. – №2 (42). – С. 4-7.
4. Еругина, М.В. Проблемы и перспектив кадрового обеспечения системы здравоохранения / М.В.Еругина, Е.М.Долгова // Заместитель главного врача. – 2012. – № 9(76). – С. 12-18.
5. Меньшиков, В.В. Об исследованиях и измерениях в лабораторной медицине / В.В. Меньшиков // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – № 12. – С. 50 -53.
6. Свещинский, М.Л. Тренды развития лабораторной службы в России в 2009-2012 годах / М.Л. Свещинский // Менеджер здравоохранения. – 2013. – №10. – С. 49-60.
7. Сквирская, Г.П. Актуальные проблемы модернизации системы первичной медицинской помощи и повышения эффективности управления медицинскими организациями / Г.П. Сквирская // Главный врач. – 2014. – № 11. – С. 4-8.
8. Стародубов, В.И. Первичная медицинская помощь: состояние и перспективы развития / В.И. Стародубов, А.А. Калининская, С.И. Шляфер. – М.: «Медицина», 2007. – 264 с.
9. Хоровская, Л.А. Гармонизация в лабораторной медицине – современный подход совершенствования качества клинико-лабораторных исследований: лекция / Л.А. Хоровская // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 3. – С. 25-32.

УДК 616-089.8+332.14
© Коллектив авторов, 2017

Т.Н. Хафизов[1], И.Е. Николаева[1], Р.Р. Хафизов[1],
Б.А. Олейник[1], Н.Ш. Загидуллин[2], Б.И. Загидуллин[3]

ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РАДИАЛЬНОГО ДОСТУПА В ЭНДОВАСКУЛЯРНОМ ЛЕЧЕНИИ СТЕНОЗОВ КАРОТИДНЫХ АРТЕРИЙ

[1]ГБУЗ «Республиканский кардиологический центр», г. Уфа
[2]ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа
[3]ГАУЗ «Больница скорой медицинской помощи», г. Набережные Челны

В настоящее время радиальный доступ является приоритетным при коронарных интервенциях. На сегодняшний день радиальный доступ актуален и при эндоваскулярных вмешательствах на каротидном бассейне. Целью исследования явилась оценка экономической значимости применения радиального доступа в эндоваскулярном лечении пациентов со стенотическим поражением каротидных артерий.

В исследование включен 91 пациент. В 1-ю группу (контрольную) вошли 46 пациентов, прооперированных феморальным доступом. Во 2-ю группу (сравнительную) вошли 45 пациентов, прооперированных с помощью радиального доступа. Выявлено значимое снижение времени госпитализации при количественном анализе койко-дней ($p<0,05$). Экономическая эффективность оценена методом «минимизации затрат». Определена экономия финансовых средств в размере 16400 рублей при каждом использовании трансрадиального доступа.

Ключевые слова: эффективность радиального доступа, ангиография каротидных артерий, стенозы каротидных артерий, стентирование каротидных артерий.

T.N. Khafizov, I.E. Nikolaeva, R.R. Khafizov, B.A. Oleynik, N.Sh. Zagidullin, B.I. Zagidullin

THE RATIONALE AND EFFECTIVENESS OF USING RADIAL ACCESS FOR ENDOVASCULAR TREATMENT OF STENOSES OF THE CAROTID ARTERIES

Currently, radial approach is a priority during coronary interventions. Today, the radial approach is a topical for peripheral interventions on the carotid. The aim of the study was to evaluate the economic significance for hospital use of radial approach in the endovascular treatment of patients with stenotic lesions of the carotid arteries.

The study enrolled 91 patients. Group 1 (control) included 46 patients being operated by femoral approach. Group 2 (comparative) – included 45 patients after the surgery using radial approach. The study revealed a significant reduction in hospitalization time in the quantitative analysis of patient days ($p<0,05$). Cost-effectiveness is estimated by «cost-minimization analysis». It was established that financial savings made 16,400 rubles in every case of transradial approach.

Key words: radial approach efficiency, angiography of the carotid arteries, the carotid artery stenosis, stenting of the carotid arteries.

Первое сообщение о применении радиального доступа для проведения коронарной ангиографии было сделано Lucian Campeau в 1989 году. Ferdinand Kiemeneij в 1992 году было отмечено увеличение трансрадиального доступа (TRA) при чрескожных коронарных вмешательствах (ЧКВ) во всем мире [1-3]. Доля трансрадиальных процедур продолжает расти. Радиальный доступ в настоящее время заменяет бедренный, и в некоторых странах он используется в качестве доминирующего доступа для чрескожных коронарных вмешательств. По оценкам аналитиков, 20% эндоваскулярных процедур во всем мире, выполняются именно этим доступом и 29%, если исключить из списка США. Центры с наиболее высоким темпом использования радиального доступа (70-80%) находятся в Норвегии, Малайзии и Болгарии. Центральная и Южная Америка имеют более низкие показатели использования радиального доступа – около 15% [8-10]. Использование трансрадиального доступа достоверно снижает частоту геморрагических осложнений (0,5% против 2,3% при феморальном доступе), облег-

чает процесс гемостаза и повышает комфортность раннего послеоперационного периода как для пациента, так и для медицинского персонала.

Важно отметить, что при выполнении вмешательства опытным хирургом трансрадиальный доступ при вышеописанных плюсах не уступает трансфеморальному доступу по частоте успешных исходов (неудачных – 3,7% против 4,0%). Трансрадиальный доступ обеспечивает достоверное снижение не только частоты кровотечений, но и развития таких осложнений, как пульсирующая гематома и артериовенозная фистула (0.2% против 0.8% при феморальном доступе) [10].

По результатам нескольких мета-анализов лучевой доступ показал свою значимую эффективность и безопасность в сравнении с феморальным доступом [11,12] (см. рисунок).

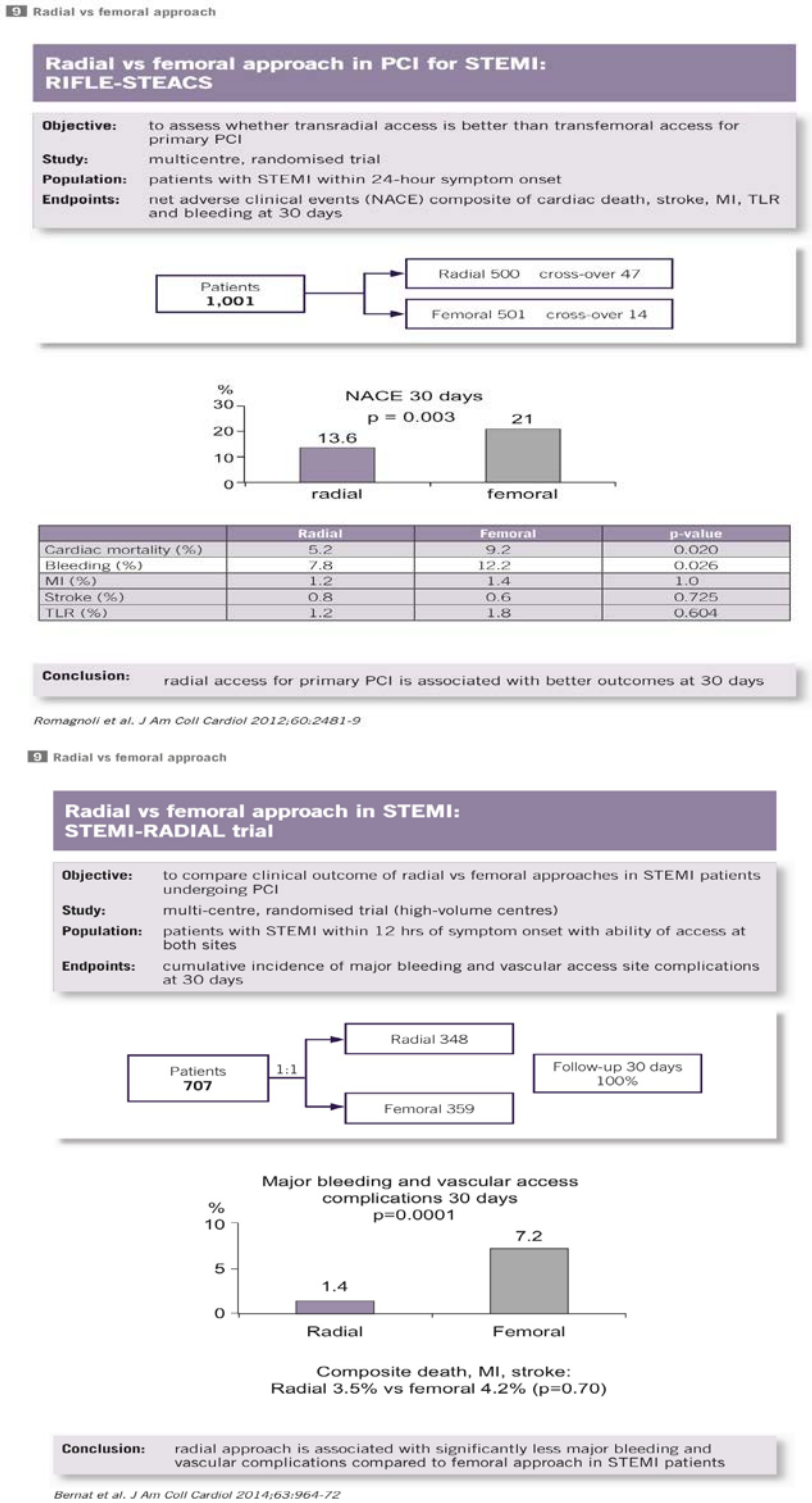


Рис. Мета-анализ рандомизированных исследований применения радиального доступа в сравнении с феморальным при диагностических и лечебных чрескожных коронарных вмешательствах

По данным исследования RIFLE-STEACS применение доступа через лучевую артерию у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST показало хорошие результаты и преимущество перед феморальным доступом у пациентов с 30-дневным наблюдением [11].

С учетом усовершенствования интервенционного инструментария и увеличения эндоваскулярных вмешательств у симптомных и асимптомных пациентов с поражением каротидных артерий радиальный доступ начал активно внедряться и для данной когорты пациентов.

Цель исследования – обосновать эффективность применения радиального доступа в эндоваскулярном лечении стенозов каротидных артерий на основании проспективного рандомизированного контролируемого исследования и определения экономической эффективности.

Материал и методы

В ГБУЗ «Республиканский кардиологический центр» (г. Уфа) проведено проспективное рандомизированное контролируемое исследование 92 пациентов, которым было проведено эндоваскулярное лечение стенозов каротидных артерий радиальным и феморальным доступами в период с 2015 по 2016 гг.

Критерием включения в исследование являлось наличие у пациентов:

- изолированных стенозов одной или обеих внутренних сонных артерий (ВСА) более 50% у симптоматических больных;
- стенозов одной или обеих ВСА более 70% у асимптомных больных;
- гемодинамически не значимых стенозов (30-50%) с эмбологенной атеросклеротической бляшкой (ТИА в анамнезе), имеющих высокий риск возникновения ишемического инсульта.

Критериями исключения из исследования являлись:

- возраст асимптомных больных старше 80 лет;
- трудности доступа в артерию;
- тяжелый неврологический статус;
- выраженная атрофия мозга или лакунарные инфаркты;
- деменция;
- выраженная концентрическая кальцификация бляшки;
- тотальная окклюзия ВСА;
- выраженная деформация дистального сегмента сонной артерии [14].

Всем пациентам до вмешательства проводились стандартные лабораторные и инструментальные методы диагностики. В качестве дополнительного высокоинформативного диагностического метода всем пациентам с помощью мультиспирального компьютерного томографа (МСКТ) проводилась ангиография ветвей дуги аорты, каротидного бассейна и интракраниальных сосудов. Пациенты были разделены на 2 группы методом конвертов.

Клинико-экономический анализ проводили методом «минимизации затрат».

Результаты и обсуждение

В 1-ю группу (контрольную) вошли 46 пациентов, которые были прооперированных феморальным доступом. Средний возраст пациентов этой группы составил 66,64±2,30 года. Среди них мужчин было 35 (76%) человек, женщин – 11 (24%) человек. Средний период госпитализации составил 7,4 койко-дня (к/д). Всем пациентам данной группы выполнялось закрытие места пункции различными устройствами: Starclose SE (Abbot Vascular) – в 20 случаях, Perclose Proglide 6F (Abbot vascular) – в 8, ExoSeal 6 F (Cordis) – в 17 случаях. В одном случае выявлена ложная аневризма в области пункции, которая была разрешена методом длительной компрессии. В двух случаях отмечались гематомы в области пункции, которые купировалась консервативно.

Во 2-ю группу (сравнительную) вошли 45 пациентов, прооперированных с помощью радиального доступа. Средний возраст составил 61,25±1,60 года. Мужчин было 34 (75%) человека, женщин – 11 (25%) человек. Средний период госпитализации составил 5,5±2,5 койко-дня. Осложнений в госпитальном периоде не выявлено (см. таблицу).

Таблица

Показатели времени госпитализации и осложнений в группах контроля и сравнения

Группа	Койко-дни	Осложнения, связанные с доступом
1-я	7,5±3,5	2
2-я	5,5±2,5	0

Один пациент был исключен из исследования ввиду несоответствия критериям включения.

В ходе исследования выявлено значимое снижение длительности госпитализации. Среднее количество койко-дней у пациентов с феморальным доступом составило – 7,5±3,5, у пациентов с радиальным доступом составило – 5,5±2,5, что на 2 койко-дня меньше в сравнении с контрольной группой ($p<0,05$).

Активацию 2-й группы пациентов начинали через час после процедуры, тогда как в контрольной группе пациенты находились на постельном режиме не менее 12 часов от конца процедура.

В течение госпитального периода осложнений, связанных с доступом, у пациентов 2-й группы не выявлено.

При клинико-экономическом анализе методом «минимизации затрат» учитывались следующие прямые расходы: затраты на расходный материал для проведения вмешательств, стоимость затраченных лекарств и стоимость койка дня. При подсчете выявлена экономия в размере 16400 рублей при каждом случае использования трансрадиального доступа. За период исследования общая сумма экономии составила 738000 рублей.

Выводы. В результате проведенного исследования нами доказана экономическая эффективность применения радиального доступа в эндоваскулярном лечении асимптомных и симптомных пациентов с поражением каротидных артерий. Применение трансрадиального доступа снижает затраты на 16400 рублей в каждом случае.

Также радиальный доступ показал свою безопасность по сравнению с феморальным доступом даже с учетом применения устройств для закрытия пункционных отверстий.

Таким образом, радиальный доступ доказал свою эффективность и безопасность, а также экономическую значимость для центров, выполняющих каротидное стентирование.

Сведения об авторах статьи:

Хафизов Тимур Назирович – к.м.н., зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения № 2 ГБУЗ РКЦ. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 96. E-mail: hamburg25@mail.ru.

Николаева Ирина Евгеньевна – к.м.н., главный врач ГБУЗ РКЦ. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 96. E-mail: rkd@ufacom.ru.

Хафизов Радик Рашитович – врач по рентгеноэндоваскулярным диагностике и лечению отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения № 2 ГБУЗ РКЦ. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 96. E-mail: Radikos_H84@mail.ru.

Олейник Богдан Александрович – к.м.н., зам. главного врача по хирургии ГБУЗ РКЦ. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 96. E-mail: bogdan-ufa@mail.ru.

Загидуллин Науфаль Шамильевич – д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: znaufal@mail.ru.

Загидуллин Булат Искандарович – к.м.н., зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГАУЗ «Больница скорой медицинской помощи». Адрес: 423803, г. Набережные Челны, пр. Набережночелнинский, 18. E-mail: bsmp_x-ray@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Campeau, L. Percutaneous radial artery approach for coronary angiography / L. Campeau // Cathet Cardiovasc Diagn. – 1989. – Vol. 16(1). – P. 3-7.
2. Kiemeneij, F. Transradial artery Palmaz-Schatz coronary stent implantation: Results of a single-center feasibility study / F. Kiemeneij, G.J. Laarman // Am Heart J. – 1995. – Vol. 130(1). – P. 14-21.
3. Kiemeneij, F. Transradial artery coronary angioplasty / F. Kiemeneij, G.J. Laarman, E. de Melker // Am Heart J. – 1995. – Vol. 129(1). – P. 1-7.
4. Transradial approach for coronary angiography and angioplasty / C. Lotan [et al.]// Am J Cardiol. – 1995. – Vol. 76(1). – P. 164-167.
5. Otaki, M. Percutaneous transradial approach for coronary angiography / M. Otaki // Cardiology. – 1992. – Vol. 81(3). – P. 330-333.
6. Left radial approach for coronary angiography: Results of a prospective study / C. Spaulding [et al.] // Cathet Cardiovasc Diagn. – 1996. – Vol. 39(4) – P. 365-370.
7. Transradial coronary angiography and angioplasty in Chinese patients / Wu CJ [et al.] // Cathet Cardiovasc Diagn.– 1997. – Vol. 40 – P. 159-163.
8. Trends in the prevalence and outcomes of radial and femoral approaches to percutaneous coronary intervention: A report from the National Cardiovascular Data Registry. / S.V Rao [et al.]// JACC Cardiovasc Interv. – 2008. – Vol. 1(4) – P. 379-386.
9. Prevalence of transradial coronary angiography and intervention in China: Report from the Transradial coronary intervention Registration Investigation in China (TRI-China) / L. Wang [et al.] // Int J Cardiol – 2010. – Vol. 145(2) – P. 246-247.
10. Radial versus femoral access for coronary angiography or intervention and the impact the major bleeding and ischemic events: a systematic review and meta-analysis of randomized trial / S.S. Jolly [et al.] // Am Heart J. – 2009 – Vol.157. – P. 132-140.
11. Radial versus femoral randomized investigation in ST-elevation acute coronary syndrome: the RIFLE-STEACS (radial versus femoral randomized investigation in ST-elevation acute coronary syndrome) study / E. Romagnoli [et al.] //J. Am Coll Cardiol.– 2012. – Vol. 60. – P. 2481-2489.
12. ST-segment elevation myocardial infarction treated by radial or femoral approach in a multicenter randomized clinical trial: the STEMI-RADIAL Trial / I. Bernat [et al.] // J. Am Coll Cardiol. – 2014. – Vol. 63 – P. 964-72.

УДК 613.83
© Э.А. Ахметова, 2017

Э.А. Ахметова

ДИСГАРМОНИЧНАЯ СЕМЬЯ КАК ФАКТОР ФОРМИРОВАНИЯ ЗАВИСИМОСТИ К НОВЫМ СИНТЕТИЧЕСКИМ «ДИЗАЙНЕРСКИМ» НАРКОТИКАМ

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

В статье показана тенденция распространения наркомании среди молодой части населения нашей страны. Проведено социопсиходиагностическое тестирование 7897 лиц на территории Республики Башкортостан среди учащихся общеобразовательных учреждений в возрасте 13-18 лет с целью выявления предикторов формирования аддиктивного поведения. Показана роль вовлечения семьи как один из мощных элементов антинаркотической профилактики среди подростков и детей. Значимую роль для профилактики наркомании играет состав семьи. Установлено, что дети, проживающие и воспитываю-

щиеся в полной семье, достоверно реже прибегают к употреблению психоактивных веществ. Негативным моментом является проживание подростков с опекунами. Кроме полноты и состава семьи, большое значение должно уделяться внутрисемейному климату.

Ключевые слова: подростки, наркомания, новые синтетические наркотики, профилактика наркомании.

E.A. Akhmetova

IMPORTANCE OF FAMILY ISSUES AS A FACTOR CONTRIBUTING TO DEVELOPMENT OF ADDICTION TO NEW "DESIGNER" DRUGS

This article describes a tendency for developing drug addiction among teenagers in Russia. The authors of the article conducted social and psychodiagnostic questionnaire among 7897 students aged 13-18 years old living in the Republic of Bashkortostan. An objective of the questionnaire was to reveal factors which might contribute to development of addictive behavior. This work demonstrated that successful family involvement is one of the key preventive measures against drug addiction. It was established that family membership is of great role in prevention of drug addiction. Children, that live and are brought up in a two-parent family, significantly more rarely consume psychoactive drugs. A negative moment is living with foster parents. Apart from family membership, great attention must be paid to in-family atmosphere.

Key words: adolescents, drug addiction, new synthetic drugs, drug prevention.

Современная медицина обладает достаточным арсеналом фармакотерапевтических и психотерапевтических средств, направленных на терапию зависимости от психоактивных веществ (ПАВ). В то же время выявление факторов, предрасполагающих развитие и формирование зависимого поведения, для разработки эффективных и действенных профилактических антинаркотических мероприятий является и по сей день актуальным. Согласно данным социологического исследования Министерства Здравоохранения РФ, численность лиц, употребляющих наркотические вещества, достигает 4 миллионов человек [3], а по некоторым данным – 6 [11] и даже 8 миллионов [16]. На XVI съезде психиатров России директор ФСКН России В.П. Иванов отметил что, около 7,5 миллиона человек нашей страны испытывают регулярное измененное состояние сознания по причине употребления психоактивных веществ, а около 3 миллионов граждан употребляют их ежедневно [10]. Настораживающим моментом является то, что прослеживается тенденция приобщения к наркомании молодой части населения нашей страны. Средний возраст первого опыта употребления наркотических средств составляет 11-13 лет [2,5]. Согласно результатам различных социологических международных анонимных тестирований, установлено, что 18,6% российских подростков 15-16 лет пробовали препараты группы каннабиноидов хотя бы один раз в жизни. А на аналогичный вопрос, касаемый друзей самих опрашиваемых, утвердительно ответили 30,4%, т.е. практически каждый третий подросток в России [8]. Таким образом, именно молодежь является наиболее уязвимой частью населения для развития различных форм девиантного поведения [1]. Согласно В.Д. Менделевичу (2010), «…ключевым наркологическим феноменом признается аддиктивное влечение. Именно оно рассматривается как один из важнейших диагностических критериев наркологического заболевания и как источник формирования вторичных психических расстройств или девиаций поведения»[7]. Ц.П. Короленко (1990) рассматривает аддиктивное поведение как стремление к уходу от реального мира посредством изменения своего психического состояния через прием психоактивных веществ или постоянной фиксации внимания на определенных предметах или видах деятельности, что сопровождается развитием интенсивных эмоций [9].

Согласно обобщенным данным зарубежных и отечественных специалистов (Т.В. Клименко, 2002, И.П. Анохина, 2004, Н.А. Бохан, 2009, О.А. Кибитов, 2013), приобщение подростков к употреблению ПАВ является результатом сочетанного воздействия комплекса ряда факторов, таких как социальные, психологические и биологические. Социальные факторы включают в себя комплекс социальных, экономических и политических условий существования общества. Предикторами употребления наркотических веществ могут стать общественные катаклизмы, вооруженные конфликты, распространенность наркомании в регионе и доступность наркотиков, социально-экономическая нестабильность, ведущая к ухудшению качества уровня жизни, бедности, безработице, нарастанию общего стресса. Определенное значение в формировании отношения к ПАВ могут иметь традиции, религия, этнические, климатические и иные природные условия [11]. Так, например, в определенных молодежных субкультурах формируется миф «наркотического кайфа» – «феномен наркоманического сознания» как необходимый элемент для успешной современной жизни. Незрелость психических функций, неустойчивость аффективного фона, свойственная подросткам ведомость способствуют формированию групповых моделей поведения, и в случае возникновения в под-

ростковой группе хотя бы одного потребителя велик риск приобщения к наркотикам всех участников данной группы. Еще одними немаловажными факторами являются хрупкость современных семейных ценностей и явление семьи в целом [10,12]. Сегодняшние подростки сами отмечают недостаток доверительных взаимоотношений с родителями и отсутствие теплых эмоциональных контактов [14].

К другим значимым факторам формирования аддиктивного поведения относятся индивидуальные, психолого-поведенческими и личностные особенностями субъекта. По мнению А.Е. Личко (1977), к ним относятся нервно-психическая неустойчивость, акцентуации характера (гипертимный, неустойчивый, конформный, истероидный, эпилептоидный типы), поведенческие реакции группирования, реакции эмансипации и другие особенности подросткового возраста. К этим факторам также необходимо отнести особенности, обусловленные характерными для этого периода реакциями: эмансипацию, группирование, увлечения (хобби) и формирующиеся сексуальные влечения. При исследовании психологических особенностей у злоупотребляющих ПАВ подростков обнаруживались невротические расстройства (внутреннее напряжение, тревога, колебание настроения, пониженная самооценка), психические нарушения, характерные для шизофрении (аутизм, дезорганизация мышления, аффективные нарушения), и признаки антисоциальных личностей (протест против авторитета, отсутствие социальной ответственности) [15].

Биологические предпосылки формирования зависимости к наркотическим веществам связаны с работой определенных систем мозга, отвечающих за чувство удовлетворения, возникновение которого обусловлено повышением концентрации нейропептидов в структурах мозга. Данные нейропетиды посредством специфических рецепторов нервных клеток воздействуют на так называемые центры удовольствия в ЦНС, обеспечивая состояние психоэмоционального комфорта (чувства удовлетворения, счастья, радости и спокойствия). При продолжительном приеме психоактивных веществ происходит их дефицит, представляющий опасность для жизнедеятельности организма и проявляющийся ощущением эмоционального дискомфорта в виде дисфоричных и депрессивных проявлений [16].

Целью нашего исследования было выявление микросоциальных факторов, предрасполагающих развитие аддиктивного поведения. В данной статье преимущественно рассматривается влияние внутрисемейных отношений, деструктивное течение которых может являться основополагающим при формировании подростковой наркомании.

Согласно приказам Министерства образования Республики Башкортостан (от 07.09.2015 № 1755), с 7 по 10 сентября 2015 года было проведено одномоментное он-лайн социально-психологическое тестирование в общеобразовательных организациях 10 муниципальных районов с целью выявления факторов риска формирования аддиктивного (зависимого) поведения у лиц в возрасте 14-19 лет. В основу положены опросник Кетелла, рекомендованный Министерством образования и науки РФ, тест на наличие синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), а также ряд вопросов, направленных на выявление употребления ПАВ, и несколько свободных ответов. В тестировании приняли участие 7987 учащихся в возрасте от 13 до 18 лет из 131 общеобразовательной организации. Критериями включения являлись соответствующий возраст, факт обучения в средних и среднеспециальных образовательных учреждениях на территории Республики Башкортостан. Специальные критерии исключения респондентов не разрабатывались.

Статистические расчеты проводились с помощью программы StatSoft, Inc. (2008). STATISTICA (data analysis soft ware system), version 8.0. Для оценки различий измеренных факторов (аналоговая шкала) в связи с дискретными переменными основных исследуемых критериев использовался метод одномерного однофакторного дисперсионного анализа с оценкой различий по критерию Фишера. С целью выяснения различия частот встречаемости тех или иных ответов при анализе пары вопросов использовался критерий согласия Пирсона или критерий согласия Хи-квадрат.

Материал и методы

Для решения поставленных задач исследования общая группа обследованных в зависимости от опыта пробы ингаляционных наркотических веществ была разделена на 3 группы. 1-я группа – лица, не употребляющие наркотические вещества; 2-я группа – эпизодические потребители ингаляционных наркотических веществ; 3-я группа – систематические потребители ингаляционных наркотических веществ.

Как показано на рис. 1, среди тестируемых превалировало число лиц женского пола. Среди испытуемых преобладали лица в возрасте 15 лет (рис. 2).

Рис. 1. Гендерное распределение в общей группе обследованных

Рис. 2. Распределение обследованных по возрасту

Традиционно принято считать, что семья является основополагающим институтом воспитания и становления личности ребенка, где закладываются основы всех жизненно важных сфер человека: эмоционально-волевая, морально-этическая, духовная, нравственная, а также способы взаимодействия с окружающим миром [13]. В то же время семья как первоначало всего может являться для подростка причиной и источником развития деструктивного формирования собственной личности, что в свою очередь приводит к социальной дезадаптации его и в конечном итоге может спровоцировать аддиктивный путь развития ребенка [3,10]. Согласно Н.Е. Яценко (1999), социальная дезадаптация – это невозможность индивида приспосабливаться к явлениям окружающей среды, вызванная нарушением и неспособностью его взаимодействовать с социальными условиями [17]. Для подростка наличие данной дезадаптации означает невозможность проявления своих основных социальных ролей [14]. В случае неспособности подростка реализации своих основных положительных социальных ролей он вынужден искать иные пути и способы для самореализации. В одном случае это может быть уход из дома от родителей ввиду невозможности реализации своих потребностей, в другом подросток следует по аддиктивному пути развития, выбирая изменение своего сознания путем проб различных психоактивных веществ [3]. Одним из главных факторов семейного неблагополучия считается состав семьи [13]. Согласно А.Е. Личко (1979), наибольшей опасности в плане развития девиантного поведения подвергаются дети, воспитанные в неполных или искаженных (наличие мачехи вместо матери или отчима вместо отца) семьях. При анализе семейных отношений у подростков-аддиктов А.Б. Смулевичем (1983) показано, что аналогичному риску подвергаются дети, воспитанием которых занимались матери, оставшиеся одни после развода.

В нашем исследовании 77,32% подростков, не имеющих опыта употребления ПАВ, были в основном из полных семей, тогда как во 2-й и 3-й группах в полных семьях воспитываются 70% и 41,67% соответственно. Среди группы систематических потребителей ПАВ сиротство отмечается со статистически большей вероятностью – 30 (3,24%) случаев, тогда как в 1- и 2-й группах – 20 (0,26%) и 1 (0,53%) подростков ($p<0,05$) соответственно. Следует отметить большое число (41,20%) подростков из 3-й группы, проживающих с опекунами, что достоверно больше ($p<0,05$), чем среди подростков 1-й группы – 1,87% и 2-й группы – 2,11% (табл. 1).

Таблица 1

Соотношение зависимости опыта употребления ПАВ и состава семьи в группах респондентов, абс. (%)

Вопрос и варианты ответов	Опыт приема наркотических веществ		
	1-я группа нет	2-я группа разовый	3-я группа систематический
Вы выросли в полной семье? 1. Да, в полной (родные отец и мать)	5857 (77,32)	133 (70,00)	90 (41,67)
2. В неполной семье (только мать или отец)	1556 (20,54)	52 (27,37)	30 (13,89)
3.Сирота/без родителей (только с бабушкой/ дедушкой, детский дом)	20 (0,26)	1 (0,53)	7 (3,24)
4.С приемными родителями/опекунами	142 (1,87)	4 (2,11)	89 (41,20)
Итого…	7575 (100)	190 (100)	216 (100)

Примечание. Хи-квадрат Пирсона 1201.89, df=6.

Немаловажной внутрисемейной предпосылкой развития аддиктивного поведения считается отсутствие эмоционального контакта между детьми и родителями – эмоциональная депривация [10,14]. Отмечено, что формирование базового чувства эмоциональной близости и доверия между родителями и детьми является одним из важных факторов становления чувства безопасности у ребенка, что в свою очередь определяет благополучное социальное и психическое его развитие. Отношения в семье, по мнению Й. Лангмейера (1984), основанные на партиципации – которая включает в себя близкие и доверительные отношения, ба-

зирующиеся на любви, принятии и понимании друг друга, формируют одно из звеньев внутрисемейной профилактики аддиктивного поведения [9]. Особый акцент придается роли матери, а именно, наиболее подвержены развитию аддиктивного поведения дети, чьи матери не имели адекватного эмоционального контакта со своими детьми [3]. Безнадзорный тип воспитания, по мнению М.И. Рыбалко (1989) приводит к повышенной эмоциональной возбудимости, склонности к противоречивым и конфликтным действиям с развитием асоциального поведения [10]. Малыгиным (2008) отмечено, что процесс воспитания в условиях гипоопеки провоцирует развитие психопатий возбудимого типа (по А.Е. Личко). При этом подростки этой категории с большей вероятностью обращаются к алкоголю и наркотикам. Эмоциональная холодность и отчужденность, отсутствие внимания со стороны родителей способствуют формированию истероидного (демонстративного) типа психопатии, который в свою очередь является фактором риска формирования аддиктивного поведения [6]. В нашем исследовании показано, что в семьях, где имелись теплые, доверительные отношения, значительно реже формировалось аддиктивное поведение: в 1-й группе у 6528 (86,11%) подростков, во 2-й группе – 130 (68,42%), в 3-й группе 69 (31,94%) подростков ($p<0,05$). Изучение семейных взаимоотношений показало, что семей, где систематически происходили драки и ссоры было статистически значимо больше ($p<0,05$) среди представителей 3-й группы – 122 (56,48%), тогда как во 2-й группе данный показетль составил 11 (5,79%) случаев, в 1-й – 139 (1,83%). Таким образом, дисгармоничная семья, в которой отсутствуют теплые, дружеские взаимоотношения, происходят частые ссоры, переходящие в драку, явилась одним из факторов аддиктивного развития личности подростка.

Таблица 2

Соотношение зависимости опыта употребления ПАВ и отношений в семье в группах респондентов, абс. (%)

Вопрос и варианты ответов	Опыт приема наркотических веществ		
	1-я группа нет	2-я группа разовый	3-я группа систематический
Каковы отношения в Вашей семье? 1.Теплые, дружеские	6528 (86,11)	130 (68,42)	69 (31,94)
2.Холодные, формальные	262 (4,46)	15 (7,89)	6 (2,78)
3.Частые конфликты, ссоры, но без физического насилия	652 (8,60)	34 (17,89)	19 (8,80)
4.Бывает, что ссоры переходят в драку	139 (1,83)	11 (5,79)	122 (56,48)
Итого…	7581 (100)	190 (100)	216 (100)

Примечание. Хи-квадрат Пирсона 1952.68, df=6.

Таким образом, проведенное нами исследование позволило выявить ряд особенностей семейных взаимоотношений, которые могут быть ответственны за формирование девиантного поведения – развитие аддикции:

1. Важным профилактическим антинаркотическим моментом является состав семьи. Установлено, что дети, проживающие и воспитывающиеся в полной семье, достоверно реже прибегают к употреблению ПАВ. В нашем случае 5857 (77,32%) подростков, никогда не пробовавших наркотические вещества, были в основном из полных семей ($p<0,05$).

2. Негативным моментом является проживание подростков с опекунами. Так, 89 (41,20%) человек среди систематически употребляющих воспитываются опекунами, это достоверно больше по сравнению с подростками 1- и 2-й групп – 142 (1,87%) и 4 (2,11%) человека соответственно ($p<0,05$).

3. Помимо полноты и состава семьи большое значение должно уделяться внутрисемейному климату. В результате нашего исследования установлено, что доверительные, теплые семейные взаимоотношения являются также мощным барьером при развитии аддикции у ребенка: среди исследуемых 1-й группы гармония в семье наблюдалась у 6528 (86,11%), дисгармоничные взаимоотношения в виде ссор, драк и постоянных конфликтов прослеживаются в большей части у представителей 3-й группы – 122 (56,48%) ($p<0,05$).

Сведения об авторе статьи:

Ахметова Эльвина Аслямовна – ассистент кафедры психиатрии и наркологии с курсами ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: aea1202@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азашиков, Г.Х. Наркоситуация – молодежный аспект / Г.Х. Азашиков, А.Ф. Яхьявна, Е.В. Пуклич // Гуманитарные, социально-экономические и общественные науки. – 2016. – № 5. – С. 13-16.
2. Асадуллин, А.Р. Анализ распространенности синтетических каннабиноидов в Республике Башкортостан / А.Р. Асадуллин // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – № 6. – С. 61-64.

3. Барцалкина, В.В. Родительская созависимость как фактор риска формирования аддикций у детей / В.В. Барцалкина // Психологическая наука и образование. – 2012. – № 4. – С. 18-25.
4. Дементьева, Н.А. Социально-правовые аспекты профилактики наркозависимости подростков / Н.А. Дементьева, А.В. Майоров // Виктимология. – 2015. – № 1. – С. 49 -54.
5. Средства физической культуры и спорта как основа профилактики наркомании и вредных привычек в подростковой среде / В.Ю. Карпов [и др.] // Известия Сочинского государственного университета. – 2013. – № 11. – С. 102-109.
6. Личко, А.Е. Наркотизм (употребление наркотиков) и подростковая наркомания / А.Е. Личко // Психопатии и акцентуации характера у подростков. – Л.: Медицина, 1977. – 170 с.
7. Менделевич, В.Д. Психопатологизация наркологических расстройств как доминирующая парадигма отечественной наркологии // Независимый психиатрический журнал. – 2010. – № 3. – С. 21-27.
8. Менделевич, В.Д. Нецелесообразность тестирования учащихся на наркотики: научные аргументы против антинаркологических утопий, благих намерений и псевдогражданственности // Наркология. – 2011. – № 9. – С. 78-82.
9. Смирнов А.В. Базовые психологические компоненты аддиктивного поведения в структуре интегральной индивидуальности: автореф. дис. … д-ра психол. наук. – Екатеринбург, 2015. – 47 с.
10. Таранова, Е.И. Семья как фактор, влияющий на формирование аутоагрессивного, суицидального поведения в подростковом возрасте // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2011. – Т. 14. – № 10 (105). – С. 44-50.
11. Титаренко, Р.В. Особенности наркоситуации и проблемы профилактики наркомании среди российских подростков // Гуманитарные, социально-экономические и общественные науки. – 2015. – Т.1. – № 11-1. – С. 191-194.
12. Трахов, А.И. Проблемы совершенствования антинаркотического законодательства в Российской Федерации / А.И. Трахов, Д.С. Албезов // Вестник Адыгейского государственного университета. – 2006. – № 1. – С. 99-101.
13. Филатова, О.В. Влияние неблагополучной семьи на ребенка // Мир науки, культуры, образования. – 2014. – № 4 (47). – С. 166-169.
14. Фоменко, Н.В. Подростковый возраст как наиболее сложный этап развития ребенка // Вестник Таганрогского института им. А.П. Чехова. – 2014. – № 2. – С. 201-205.
15. Фролов, В.А. Причины химической и нехимической аддикции среди подростков // Научные проблемы гуманитарных исследований. – 2008. – № 12. – С. 47-52
16. Новое о механизме привыкания организма к наркотикам / З.Х. Хашаев [и др.] // Современные наукоемкие технологии. – 2007. – № 6. – С. 16-18.
17. Шаталова, Е.А. Проективный подход к профилактике наркозависимости несовершеннолетних в школе / Е.А. Шаталова, Т.А. Шершнёва // Концепт. – 2015. – № 19. – С. 41-45.
18. Яценко, Н.Е. Толковый словарь обществоведческих терминов / Н.Е. Яценко. – СПб.: Лань, 1999. – 528 с.

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 575.22:616-052]:616.594.12-001.1
© Н.П. Сетко, Т.В. Николаева, Л.Г. Воронина, 2017

Н.П. Сетко, Т.В. Николаева, Л.Г. Воронина

ГЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ ГНЕЗДНОЙ АЛОПЕЦИЕЙ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ХИМИЧЕСКИХ СРЕДОВЫХ ФАКТОРОВ

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Оренбург

Известно, что в промышленном городе приоритетными загрязнителями являются содержащиеся в атмосферном воздухе формальдегид, свинец, диоксид азота, а в почве и воде – свинец, никель, марганец и хром, которые, вероятно, способствуют фенотипическим проявлениям генетически детерминированных заболеваний. В условиях воздействия этих загрязнителей у лиц, имеющих полиморфные маркеры rs1024161 гена CTLA4, rs694739 гена PRDX5, rs1701704 гена IKZF4, rs10760706 гена STX17, происходит фенотипическая реализация генетического полиморфизма с развитием гнездной алопеции (ГА). Наибольший вклад в ассоциацию с фенотипом ГА вносят генотип G/G rs10760706 гена STX17, генотип A/A rs1024161 гена CTLA4, гомозигота по мажорному аллелю A rs694739 гена PRDX5, генотипы G/A и G/G rs1701704 гена IKZF4. Эти полиморфные маркеры можно рассматривать в качестве биомаркеров чувствительности к антропогенным влияниям у лиц, генетически предрасположенных к ГА. Для доказательства генно-средового взаимодействия требуется проведение дальнейших исследований с применением методов математического моделирования.

Ключевые слова: гнездная алопеция, генетический полиморфизм, антропогенные факторы.

N.P. Setko, T.V. Nikolaeva, L.G. Voronina

GENOTYPIC CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH ALOPECIA AREATA UNDER EXPOSURE TO CHEMICAL ENVIRONMENTAL FACTORS

It is known that in industrial city the priority pollutants are formaldehyde, lead, nitrogen dioxide contained in the atmospheric and lead, nickel, manganese and chromium in water and soil, which are likely to contribute to the phenotypic manifestations of genetically determined diseases. In the context of the effects of these pollutants, in individuals with polymorphic markers rs1024161 CTLA4 gene, rs694739 PRDX5 gene, rs1701704 IKZF4 gene, rs10760706 STX17 gene phenotypic realization of genetic polymorphism with alopecia areata (AA) development occurs. The largest contribution to the association with the phenotype of GA is shown by genotype G/G rs10760706 STX17 gene genotype A/A rs1024161 CTLA4 gene, according to the major allele homozygote A rs694739 gene PRDX5, genotype G/A and G/G rs1701704 IKZF4 gene. These polymorphic markers may be regarded as biomarkers of sensitivity to anthropogenic influences in people genetically predisposed to AA. To prove gene-environment interaction there is a need for further investigation using math modelling methods.

Key words: alopecia areata, genetic polymorphism, human factors.

Большинство ксенобиотиков, попадая в организм, не оказывают прямого биологического эффекта, так как подвергаются биотрансформации, в процессе которой одновременно или поочередно участвуют многие ферменты, поддерживающие в условиях денатурированной среды механизм биологического выживания, обусловленный генетическим полиморфизмом. Индивидуальная восприимчивость людей к средовым факторам в зависимости от генетических особенностей приводит либо к формированию адаптивного ответа, либо к дезадаптации, выражающейся в фенотипическом проявлении мультифакториальных заболеваний, в том числе аутоиммунной природы [1]. В настоящее время большое значение придается генно-средовым взаимодействиям и роли окружающей среды в этиопатогенезе аутоиммунных заболеваний [4]. Несмотря на проведенный зарубежными исследователями полногеномный анализ ассоциаций (ПГАА) по установлению генетических полиморфизмов, ассоциированных с гнездной алопецией (ГА) [3], являющейся распространенным аутоиммунным заболеванием кожи, отсутствуют комплексные исследования по целенаправленному поиску генов и их аллельных вариантов, контролирующих предрасположенность к развитию ГА с определением генетически детерминированной чувствительности и риска ее возникновения при контакте с различными химическими загрязнителями среды обитания.

В этой связи проведена комплексная и интегральная оценка сред обитания населения промышленного города Оренбурга, оценен риск развития неканцерогенных эффектов и обоснованы маркеры чувствительности развития ГА в условиях среды, контаминированной химическими загрязнителями.

Материал и методы

При гигиенической оценке среды обитания за последние пять лет исследовано содержание химических веществ, загрязняющих воздушную среду, питьевую воду, почву по данным региональной системы социально-гигиенического мониторинга ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии по Оренбургской области» и официальных статистических форм экологического мониторинга ФГУ «Оренбургский областной центр по гидроме-

теорологии и мониторингу окружающей среды». На основании полученных результатов рассчитаны комплексные интегральные показатели, суммарные уровни загрязнения исследуемых объектов среды обитания. Оценка риска здоровью населения произведена в соответствии с руководством Р 2.1.10.1920-04/М. 2004. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Эколог 3.0 с расчетным блоком «Риски», автоматизированной системы «Социально-гигиенический мониторинг».

Для проведения репликативного анализа ассоциаций было отобрано восемь однонуклеотидных полиморфизмов генов, ассоциированных по данным ранее проведенного ПГАА [3] с ГА: rs9275572 (*HLA-DQA2*), rs9479482 (*ULBP3, ULBP6*), rs1024161 (*CTLA4, ICOS*), rs3118470 (*IL2RA*), rs1701704 (*IKZF4*), rs7682241 (*IL2 – IL21*), rs694739 (*PRDX5*), rs10760706 (*STX17*). Материалом для молекулярно-генетического исследования явились образцы крови 105 взрослых пациентов (35 мужчин и 65 женщин; средний возраст 29,2±0,98 года) с ГА и 100 взрослых лиц группы сравнения (39 мужчин и 61 женщина; средний возраст 26,7±1,3 года), не имеющих в личном и семейном анамнезах аутоиммунных заболеваний и являющихся коренными жителями г. Оренбурга. Генотипирование проводилось методом аллельспецифической гибридизации в формате полимеразной цепной реакции (ПЦР) с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени (TaqMan) на амплификаторе «DTlite» (ООО «НПО ДНК-Технология»). Выделение ДНК из лейкоцитов крови проводилось с использованием комплекта реагентов для выделения ДНК Проба ГС (ООО «НПО ДНК-Технология»). Определение соответствия наблюдаемого распределения генотипов теоретически ожидаемому при равновесии Харди – Вайнберга (РХВ) с использованием интерактивного калькулятора «Hardy-Weinberg equilibrium calculator» (Online Encyclopedia for Genetic Epidemiology studies) [http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml]. Статистическая значимость различий в распределении частот генотипов рассчитывалась с помощью критерия χ^2, сила ассоциаций генотипических признаков с фенотипом ГА оценивалась по значению показателя отношения шансов (odds ratio, OR) с расчетом его 95% доверительного интервала.

Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований установлено, что загрязнение атмосферного воздуха промышленного г. Оренбурга характеризовалось превышением предельно допустимой концентрации (ПДК) по уровню содержания взвешенных веществ, диоксида азота, формальдегида и железа.

При анализе содержания металлов в атмосферном воздухе установлено, что приоритетными металлами-загрязнителями является свинец, никель, марганец и хром, долевой вклад их участия в суммарное загрязнение атмосферного воздуха составил 38%, 26%, 10% и 9% соответственно.

В почве г. Оренбурга приоритетными загрязнителями явились хром (коэффициент концентрации (Кс) составил 1,58), никель (Кс – 1,55), марганец (Кс – 1,36) и свинец (Кс – 1,2).

В питьевой воде имело место превышение норматива по показателю общей жесткости и содержанию сухого остатка, марганца, хрома и железа.

Оценка величины антропогенной нагрузки на организм населения г. Оренбурга, определенная концентрацией загрязнения атмосферного воздуха, почвы и воды, показала, что имеет место превышение гигиенических нормативов по нескольким факторам более чем в трети измерений, что позволяет оценивать санитарно-гигиеническую ситуацию на данной территории как напряженную.

С целью доказательства воздействия многосредового химического загрязнения исследуемой территории на население промышленного города использована методология оценки риска с расчетом индексов опасности неканцерогенных эффектов при хроническом воздействии исследованных химических веществ. Выявлено, что наибольший вклад в развитие заболеваний исходя из расчетных суммарных индексов опасности (HQ) вносят сероводород (HQ – 2,6), марганец (HQ – 1,83), цинк (HQ – 0,93). Согласно данным, представленным в табл. 1, установлено, что с учетом рассчитанных индексов опасности выявленные загрязнители оказывают наибольший риск влияния на органы дыхания и иммунную систему.

Таблица 1

Суммарные индексы опасности для органов и систем организма взрослого населения, проживающего на территории г. Оренбурга

Органы и системы	Индекс опасности (HI)
Органы дыхания	8,72
Кровь	0,72
Центральная нервная система	1,22
Иммунная система	1,8
Системные поражения	1,1
Суммарный индекс опасности	13,56

Известно, что иммунная система, часть клеточного пула которой является быстро обновляющейся, наиболее подвержена влиянию антропогенных факторов [1]. Важно отметить,

что ПГАА выявил ряд однонуклеотидных полиморфизмов генов, ассоциированных с гнездной алопецией, биологическая роль которых заключается в регуляции иммунных функций (rs1024161 гена *CTLA4/ICOS;* rs7682241 гена *IL2/IL21;* rs3118470 гена *IL2RA;* rs9275572 гена *HLA-DQA2*) [3].

Результаты репликативного ассоциативного анализа представлены в виде общей генетической модели гнездной алопеции (табл. 2), которая позволяет анализировать ассоциацию между генотипом пробандов и их фенотипом, не требуя соблюдения РХВ в исследуемых выборках [2].

Таблица 2

Общая генетическая модель гнездной алопеции

Ген	Генотип	Частоты аллелей		χ^2; df=2	p	OR	
		пациенты	группа сравнения			значение	95% ДИ
ULBP3/ ULBP6	A/A*	0,295	0,260	2,51	0,28	1,19	0,65 – 2,20
	G/A	0,476	0,580			0,66	0,38 – 1,14
	G/G	0,229	0,160			1,56	0,77 – 3,14
CTLA4/ ICOS	G/G	0,267	0,370	13,74	0,001**	0,62	0,34 – 1,12
	A/G	0,410	0,520			0,64	0,37 – 1,11
	A/A	0,324	0,110			3,87	1,38 – 8,19
PRDX5	A/A*	0,562	0,390	6,47	0,04**	2,01	1,15 – 3,50
	G/A	0,333	0,430			0,66	0,38 – 1,17
	G/G	0,105	0,180			0,53	0,24 – 1,19
IL2/IL21	C/C	0,257	0,390	4,23	0,12	0,54	0,30 – 0,98
	A/C	0,581	0,490			1,44	0,83 – 2,50
	A/A	0,162	0,120			1,42	0,64 – 3,14
IKZF4	A/A	0,210	0,510	20,66	0,00003**	0,25	0,14 – 0,47
	G/A	0,610	0,350			2,90	1,64 – 5,12
	G/G	0,181	0,140			1,36	0,64 – 2,88
IL2RA	A/A	0,390	0,520	3,47	0,18	0,59	0,34 – 1,03
	G/A	0,448	0,350			1,50	0,86 – 2,64
	G/G	0,162	0,130			1,29	0,59 – 2,82
STX17	A/A	0,381	0,460	16,82	0,0002**	0,72	0,41 – 1,26
	G/A	0,362	0,490			0,59	0,34 – 1,03
	G/G	0,257	0,050			6,58	2,42 – 17,88

* По данным GWAS рисковым является мажорный аллель. ** Статистическая значимость различий p<0,01.
OR – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Тем не менее, учитывая, что распределение генотипов однонуклеотидных маркеров rs9275572 гена *HLA-DQA2* не соответствовало РХВ ни в группе пациентов, ни в группе сравнения, он был исключен из анализа. Анализ полученных данных свидетельствует о наличии ассоциации с фенотипом ГА однонуклеотидных полиморфизмов rs1024161 гена *CTLA4* (χ^2=13,74; p=0,001), rs694739 гена *PRDX5* (χ^2=6,47; p=0,04), rs1701704 гена *IKZF4* (χ^2=20,66; p=0,00003), rs10760706 гена *STX17* (χ^2=16,82; p=0,0002).

Установлено, что наиболее сильный вклад в ассоциацию с фенотипом ГА проявляют отдельные генотипы, частоты которых статистически значимо выше у пациентов по сравнению со здоровыми лицами. Так, генотип G/G однонуклеотидного полиморфизма rs10760706 гена *STX17* у пациентов встречается в 5,1 раза чаще, чем у здоровых лиц (OR=6,58; 95% ДИ 2,42 – 17,88). Среди пациентов с гнездной алопецией носительство гомозиготы A/A полиморфного маркера rs1024161 гена *CTLA4* в 2,9 раза выше, чем среди здоровых пробандов (OR=3,87; 95% ДИ 1,38 – 8,19). У пациентов, страдающих ГА, частота носительства гомозиготы по мажорному аллелю A однонуклеотидного полиморфизма rs694739 гена *PRDX5* в 1,4 выше, чем у лиц группы сравнения (OR=2,01; 95% ДИ 1,15 – 3,50). Носительство генотипов G/A и G/G полиморфного маркера rs1701704 гена *IKZF4* у пациентов в 1,7 и 1,3 раза соответственно выше, чем у здоровых пробандов (OR=1,50; 95% ДИ 0,86 – 2,64 и OR=1,29; 95% ДИ 0,59 – 2,82 соответственно).

Таким образом, фенотипическая реализация генетических особенностей больных ГА может зависеть от воздействия на организм предрасположенных к заболеванию лиц совокупности антропогенных факторов. Их качественное и количественное своеобразие, сложившееся на исследуемой территории, оказывает существенное влияние на иммунную систему экспонированных лиц и при наличии генетической предрасположенности, вероятно, приводит к формированию аутоиммунной патологии. Для доказательства генно-средового взаимодействия требуется проведение дальнейших исследований с применением методов математического моделирования.

Сведения об авторах статьи:

Сетко Нина Павловна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой гигиены и эпидемиологии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6. Тел./факс: 8 (3532) 40-35-64. E-mail: k_epidem.fpdo@orgma.ru.

Николаева Татьяна Владимировна – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6. E-mail: orenderma@yandex.ru.
Воронина Людмила Григорьевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6. Тел./факс: 8 (3532) 40-35-64. E-mail: orenderm@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зайцева, Н.В. Особенности иммунологических и генетических нарушений человека в условиях дестабилизации среды обитания: монография / Н.В. Зайцева, О.В. Долгих, Д.Г. Дианова. – Пермь: Изд-во ПНИПУ, 2016. – 300 с.
2. Lewis, C.M. Genetic association studies: design, analysis and interpretation / C.M. Lewis // Brief Bioinform. – 2002. – Vol. 3. – № 2. – P. 146-153.
3. Petukhova, L. Genome-wide association study in alopecia areata implicates both innate and adaptive immunity / L. Petukhova, M. Duvic, M. Hordinsky, D. Norris, V. Price, Y. Shimomura, H. Kim, P. Singh, A. Lee, W.V. Chen, K.C. Meyer, R. Paus, C.A. Jahoda, C.I. Amos, P.K. Gregersen, A.M. Christiano // Nature. – 2010. – Vol. 1. – №466(7302). – P. 113-117.
4. Selmi, C. Mechanisms of environmental influence on human autoimmunity: a National Institute of Environmental Health Sciences expert panel workshop / C. Selmi, P.S. Leung, D.H. Sherr, M. Diaz, J.F. Nyland, M. Monestier, N.R. Rose, M.E. Gershwin // J. Autoimmunity. – 2012. – № 39. – P. 272-284.

УДК 61-618.14-002.28
© Е.Ю. Антропова, М.И. Мазитова, 2017

Е.Ю. Антропова, М.И. Мазитова

ИММУННАЯ И РЕПАРАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ЭНДОМЕТРИТА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Казань

Воспалительные заболевания женских половых органов занимают одно из ведущих мест в структуре гинекологической патологии. Хронический рецидивирующий эндометрит (ХРЭ) встречается у женщин преимущественно в репродуктивном возрасте.

Целью исследования стала оценка клинической эффективности иммуномодулирующего и репарирующего препарата Деринат® в комплексной терапии хронического рецидивирующего эндометрита у женщин репродуктивного возраста.

Полученные данные говорят об эффективности терапии с включением иммуномодулирующего и репаративного препарата Деринат (раствор для внутримышечного введения 15 мг/мл), который способствует более длительному положительному эффекту терапии, что свидетельствует о значительном фармакологическом потенциале и доказывает возможность применения препарата в комплексном лечении хронического эндометрита

Ключевые слова: хронический рецидивирующий эндометрит, Деринат®.

E.Yu. Antropova, M.I. Mazitova

IMMUNE AND REPARATIVE THERAPY IN THE TREATMENT OF CHRONIC RECURRENT ENDOMETRITIS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

Inflammatory diseases of female genital organs hold one of the leading positions in the structure of gynecological pathology. Chronic recurrent endometritis are prevalent in females of reproductive age.

The aim of the study was to evaluate the clinical efficacy of immunomodulatory and reparative drug Derinat® in the complex treatment of chronic recurrent endometritis in women of reproductive age.

The obtained data suggest the effectiveness of therapy with immunomodulatory and reparative drug Derinat® (intramuscular solution 15 mg/ml) which promotes longer positive effect of therapy, indicating a significant pharmacological potential and proves the possibility of its use in the treatment of chronic endometritis.

Key words: chronic recurrent endometritis, Derinat®.

Воспалительные заболевания женских половых органов занимают одно из ведущих мест в структуре гинекологической патологии. Хронический рецидивирующий эндометрит (ХРЭ) встречается у женщин преимущественно в репродуктивном возрасте. Частота хронического эндометрита по данным разных авторов варьирует в широких пределах – от 0,2 до 66,3%, в среднем составляя 14% [1]. Тенденцию к увеличению частоты ХРЭ многие авторы связывают с инфекциями, передающимися половым путем (ИППП), ростом числа искусственных абортов, широким использованием внутриматочных спиралей (ВМС), изменениями в этиологии воспалительных заболеваний матки и придатков. Частыми причинами данного воспалительного заболевания являются осложненное течение беременности, родов и послеродового периода, а также вторичное бесплодие и привычное невынашивание беременности [4].

В основе патогенеза данного заболевания лежит персистирующее повреждающее воздействие этиологических факторов на ткань эндометрия, приводящее к нарушению нормальной циклической трансформации и рецептивности ткани [2,3].

Сложность лечения хронического эндометрита у пациенток с нарушением репродуктивной функции заключается в том, что необходимо не только добиться элиминации возбудителя, но и восстановить структурную и функциональную полноценность эндометрия. Для этого традиционно применяются препараты, улучшающие обменные процессы в тканях, комплексы метаболитов и адаптогенов, физиотерапевтические процедуры. Наряду с воздействием на возбудителя и сам воспалительный процесс первостепенное место в программе лечения ХРЭ должны занимать идентификация структурных и/или функциональных нарушений иммунной системы и их коррекция [2].

Исходя из вышеизложенного требования возникает задача подбора терапевтического средства, сочетающего в себе свойства иммуномодулятора с выраженным репаративным эффектом. В данном аспекте представляет интерес отечественный препарат природного происхождения Деринат® 15 мг/мл в форме раствора натриевой соли нативной дезоксирибонуклеиновой кислоты в 0,9% растворе хлорида натрия производства ЗАО «ФП «Техномедсервис» (Россия), который успешно используется в клинической практике.

Препарат стимулирует регенерацию и репаративные процессы, оказывает модулирующее действие на системный и локальный иммунитет, уменьшает выраженность воспалительных процессов.

Иммуномодулирующий эффект обусловлен взаимодействием действующего вещества препарата, нуклеотидного мотива CpG с патогенраспознающими рецепторами, Toll-like receptor 9 (TLR 9), для которых он является лигандом. TLR 9 имеют внутриклеточную, точнее эндосомальную локализацию, и экспрессируются, в том числе и моноцитами (макрофагами) [5]. Стимулированные через TLR 9 мотивом CpG макрофаги синтезируют трансформирующий фактор роста α (TGF-α), фактор роста эпидермиса (EGF), фактор роста эндотелиоцитов (VEGF). Клетками-мишенями для этих факторов являются и различные эпителиальные клетки, фибробласты, гладкомышечные клетки, эндотелий сосудов [6]. Применение CpG-олигонуклеотидов значительно увеличивает синтез фактора роста эндотелиоцитов (VEGF) и образование новых сосудов [7].

Целью нашего исследования стала оценка клинической эффективности иммуномодулятора и репаранта Деринат® (раствор для внутримышечного введения 15 мг/мл) в комплексной терапии хронического рецидивирующего эндометрита у женщин репродуктивного возраста.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 49 пациенток в возрасте от 27 до 43 лет с диагнозом хронический эндометрит, которые были разделены на 2 группы.

Первую основную группу (n=24) составили пациентки, получавшие стандартную терапию, включающую применение макролида последнего поколения Вильпрафен® по 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней, для подавления анаэробной микрофлоры назначались препараты метронидазола, местно применялся Нео-пенотран® – комбинированный антибактериальный препарат (по 1 свече на ночь интравагинально, 10 дней). При наличии вирусной инфекции в случаях активного или часто рецидивирующего процесса использовалась этиотропная терапия (Ацикловир®). Дополнительно пациентки этой группы получали иммуномодулирующий и репарирующий препарат Деринат® (раствор для внутримышечного введения 15 мг/мл) по общепринятой схеме – по 5 мл (75 мг) 1 раз в сутки через 48 часов в течение 10 дней, 10 инъекций на курс.

В группе сравнения (n=25) проводилась стандартная терапия без применения дезоксирибонуклеата натрия (Деринат®) и препаратов с репаративной и иммуномодулирующей активностью.

Пациентки обеих групп были сопоставимы по возрасту, полу, соматическому статусу, данным анамнеза и клиническим проявлениям заболевания.

Динамическое наблюдение проводилось через 1, 6 месяцев, 1 год. У всех пациенток было взято информированное согласие.

Всем пациенткам проводилось общеклиническое и гинекологическое обследования, УЗИ органов малого таза, микроскопия отделяемого из влагалища и цервикального канала, морфологическое, микробиологическое исследования биоптата эндометрия, полученного при проведении гистероскопии и прицельной биопсии эндометрия, а также ПЦР-диагностика до и после проводимой терапии.

Критериями эффективности терапии считали отсутствие возбудителей инфекции в эндометрии, нормализацию структуры эндометрия (адекватная дню цикла гистологическая картина и отсутствие воспалительных изменений).

Анализ микроскопической препаратов осуществлялся при помощи микроскопа Nicon E200, цифровой камеры Mintron, ПК на базе

Intel Pentium 4 и программы анализа изображений Sigma Scan Pro 5.

Статистический анализ данных исследования проводился с использованием статистических программ Excel и Basic Statistics.

Результаты и обсуждение

В ходе работы была проанализирована структура нарушений репродуктивной функции у обследуемых групп (табл. 1).

Таблица 1

Структура нарушений репродуктивной функции при ХРЭ

Группа	Бесплодие		Неудачи ЭКО, подсадка эмбриона	Невынашивание беременности
	первичное	вторичное		
Основная (n=24)	9 (37,5%)	7 (29,2%)	2 (8,3%)	18 (75%)
Сравнения (n=25)	8 (32%)	9 (36%)	4 (16%)	17 (68%)

В результате анализа клинической картины у обследованного контингента было установлено, что ведущими симптомом явились боли внизу живота у 94% пациенток (различной интенсивности) в сочетании со слизистыми (66% основной группы и 48% группы сравнения) и слизисто-гнойными белями с неприятным запахом у 34% основной и у 52% пациенток группы сравнения случаев. Нарушение менструального цикла было у 79% и 68% пациенток соответственно (рис. 1).

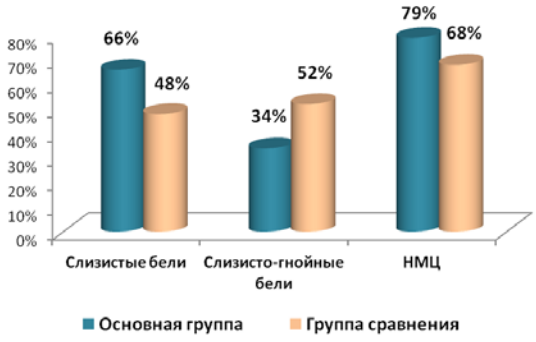


Рис. 1. Ведущие симптомы проявления ХРЭ у пациенток

При гинекологическом осмотре у всех обследованных пациенток были выявлены гиперемия и отек слизистой влагалища (94%) и шейки матки (96%), увеличение размеров матки (80%), болезненность при пальпации матки отмечалась в 82% случаев, плотная консистенция – в 37%, неоднородная – в 80% случаев. Все симптомы являются косвенными признаками рецидивирующего хронического эндометрита.

Важным критерием диагностики является УЗИ с допплерометрией сосудов матки, которая имеет особое значение при динамическом наблюдении с целью эффективности терапевтического воздействия. Оцениваются индекс пульсации (ИП) и индекс резистентности (ИР). Нарушение в сосудах матки преимущественно на уровне базальных и спиральных артерий свидетельствует о значительном нарушении перфузии ткани на фоне хронического воспалительного процесса. Всем пациенткам исследование было проведено до и через 3 месяца после проведенной терапии.

Гистероскопия является «золотым стандартом» в морфологическом исследовании эндометрия. Для верификации диагноза с 7-го по 10-й дни менструального цикла использовались следующие критерии: наличие в эндометрии воспалительных инфильтратов, состоящих преимущественно из лимфоидных элементов с включением макрофагов и эозинофилов, расположенных вокруг желез и кровеносных сосудов, наличие в инфильтратах плазматических клеток, очагового фиброзирования стромы эндометрия и склеротических изменений стенок спиральных артерий эндометрия.

Морфологическое исследование пайпель-биоптатов эндометрия до лечения позволило выявить, что у 78% пациенток наблюдались морфологические признаки хронического эндометрита: уплотнение стромы за счет скопления в ней мелких лимфоцитов, сегментоядерных лейкоцитов, больших гландулярных лимфоцитов, наличие участков отека эндометрия, васкулитов, сегментоядерных лейкоцитов в просвете эндометриальных желез, а также отставания в развитии маточных желез (рис. 2).

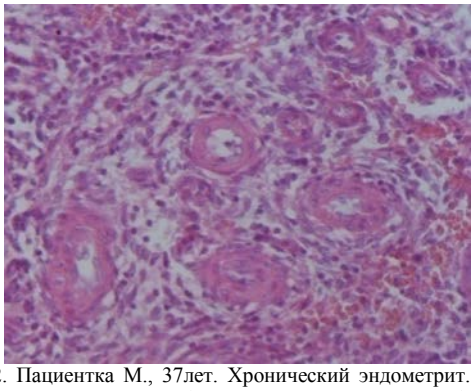


Рис. 2. Пациентка М., 37лет. Хронический эндометрит. В составе воспалительного инфильтрата представлены лимфоциты, нейтрофильные лейкоциты, плазматические клетки

При цитологическом исследовании препаратов, окрашенных гемотоксилином и эозином, были выявлены признаки местной воспалительной реакции в виде увеличения клеток эпителия в вагинальном и цервикаль-

ном секрете (67% в основной группе и 72% в группе сравнения), увеличения числа лейкоцитов (91% в основной группе и 96% в группе сравнения) и изменения микрофлоры (смешанная – 46% и 52%, кокковая 41% и 44%, грибковая – 13% и 4%). Выявленные изменения свидетельствуют о нарушения биоценоза влагалища и цервикального канала при ХРЭ.

У всех пациенток определялись сочетанные инфекции, вызванные от 2 до 4 возбудителями ИППП: *Gardnerella vaginalis* (45%), *Mycoplasma hominis* (31%), *Candida albicans* (14%), *Ureoplasma urealiticum* (22%), *Chlamidia trachomatis* (12%), *Trichomonas vaginalis* (6%). Распределение выявленных инфекций по группам наблюдения представлено на рис. 3.

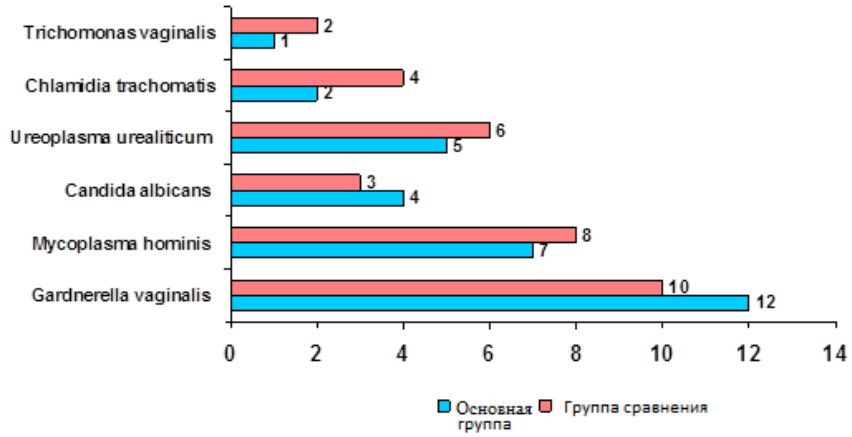


Рис. 3. Выявленные инфекции в группах при ПЦР-диагностике

Оценка эффективности проводимой терапии в группах сравнения включала анализ следующих факторов: динамика клинических симптомов, изменения морфологической характеристики эндометрия. При анализе динамики клинических проявлений на фоне комплексной терапии, включающей иммуномодулирующий и репаративный препарат Деринат (раствор 15 мг/мл) было установлено, что положительная динамика наступает в более короткие сроки. В основной группе на фоне терапии препаратом Деринат®(раствор 15 мг/мл) выявлено достоверное снижение интенсивности кровянистых выделений во время менструации, купирование болевого синдрома в 75% ($p<0,05$) случаев по сравнению с группой пациенток, получающих общепринятую схему лечения (60%).

При ультразвуковом исследовании были выявлены: уменьшение размеров матки до нормальных величин, увеличение эндометрия в фазе секреции до нормальных показателей, снижение эхогенности и повышение однородности его структуры в обеих группах.

Анализ динамики допплерометрических показателей кровотока в сосудах матки выявил достоверное улучшение кровоснабжения миометрия и эндометрия в группе комбинированной терапии с препаратом Деринат®, проявлявшееся в снижении показателей ИР и улучшении визуализации базальных и спиральных артерий (табл. 2, рис. 4). Значение ИР в правой и левой маточных артериях было равноценным.

Таблица 2

Допплерометрические показатели кровотока в миометрии и эндометрии на фоне проводимой терапии в группах

Группа		Маточные артерии	Спиральные артерии
		ИР	ИР
Основная (n=24)	До лечения	1,09±0,4	0,69±0,01
	Через 6 месяцев	0,79±0,01 (p<0,05)	0,58±0,06 (p<0,01)
Сравнения (n=25)	До лечения	1,07±0,09	0,7±0,03
	Через 6 месяцев	0,89±0,05	0,68±0,02

p – индекс достоверности по сравнению с группой сравнения.

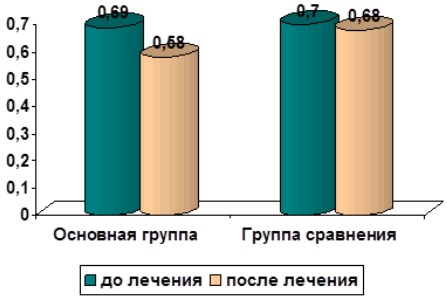


Рис. 4. Динамика индекса резистентности в спиральных артериях

При гистероскопическом исследовании нами была выявлена следующая положительная динамика. В основной группе пациенток, получавших лечение препаратом Деринат, при визуализации слизистой диагностировались: нормальная слизистая, отсутствие гиперемии с протоками желез белого цвета и очаговой гипертрофии слизистой. При стандартной схеме лечения нами также отмечалась

положительная динамика, однако в 4 (16%) случаях была выраженная гиперемия.

Контрольное обследование пациенток, проводимое в лютеиновую фазу, следующего менструального цикла после лечения, позволило выявить, что в отсутствие инфекционных агентов в эндометрии очаговая лимфо- и лейкоцитарная инфильтрации с вовлечением желез сохранялись у 4 (16%) женщин группы сравнения; отставание секреторных преобразований эндометрия на 2-4-й день наблюдалось у одной (4%) пациентки основной группы и у 8 (32%) женщин группы сравнения.

При морфологическом исследовании эндометрия нами у 92% пациенток основной группы и у 80% женщин группы сравнения было отмечено полное восстановление нормальной структуры эндометрия в виде исчезновения воспалительных инфильтратов в функциональном слое; в строме присутствовала рассеянная инфильтрация лимфоцитами с присутствием единичных макрофагов.

Также на фоне стандартной терапии у большинства пациенток группы сравнения (56% случаев в сравнении с 37,5% в основной группе) был выявлен рост грибковой микрофлоры, что свидетельствует о снижении иммунной реакции организма на фоне проводимой антибактериальной терапии без иммунокоррекции. У всех пациенток отмечалось сокращение частоты встречаемости условно-патогенной микрофлоры в полости матки, однако в группе сравнения через 6 месяцев у 9 пациенток условно-патогенная микрофлора была выявлена вновь. Проведенное исследование свидетельствует о том, что применение иммуномодулирующего препарата Деринат® (раствор 15 мг/мл) в комплексе со стандартной терапией повлияло на эффективность и элиминацию патогенной и условно-патогенной микрофлоры.

Заключение

Таким образом, полученные данные говорят об эффективности терапии с включением иммуномодулирующего и репаративного препарата Деринат (раствор для внутримышечного введения 15 мг/мл), который способствует более длительному положительному эффекту терапии, что свидетельствует о значительном фармакологическом потенциале и доказывает возможность применения препарата в комплексном лечении хронического эндометрита. Таким образом, высокая клиническая эффективность препарата Деринат, обладающего репарирующим и иммуномодулирующим действиями, направленными на восстановление основных звеньев иммунитета и нормализацию репаративных процессов, подтвержденная в значительном числе исследований, позволяет рекомендовать его для широкого применения в комплексной терапии хронического рецидивирующего эндометрита у женщин репродуктивного возраста.

Сведения об авторах статьи:

Антропова Елена Юрьевна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2 ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России. Адрес: 420011, г. Казань, ул. Муштари, 11. E-mail: antropoval@mail.ru.

Мазитова Мадина Ирековна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2 ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России. Адрес: 420011, г. Казань, ул. Муштари, 11. Тел./факс: 8(843)555-73-03

ЛИТЕРАТУРА

1. Мальцева, Л.И. Хронический эндометрит и тазовая боль / Л.И. Мальцева, Г.Р. Смолина, Е.Ю. Юпатов// Акушерство, гинекология и репродукция. – 2012. – № 6. – С.26-30.
2. Рудакова, Е.Б. Хронический эндометрит: от современного диагностического подхода к оптимизации лечения / Е.Б. Рудакова, С.И. Мозговой // Лечащий врач. – 2008. – № 10. – С.29-33.
3. Сидорова, И.С. Патогенез и патогенетически обоснованная терапия хронического эндометрита: клиническая лекция / И.С. Сидорова, И.О. Макаров, А.Л. Унанян// Акушерство, гинекология и репродукция. – 2010. – № 3. – С. 21-24.
4. Сухих, Г.Т. Хронический эндометрит: руководство / Г.Т. Сухих, А.В. Шуршалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 64 с.
5. Филатов, О.Ю. Морфофизиологические принципы иммунологического действия ДНК эукариот / О.Ю. Филатов, О.В. Кашаева, Д.Ю. Бугримов, А.А. Климович// Российский иммунологический журнал. – 2013. – № 7. – С.385-390.

A. A. Klimovich. The probable mechanism of reparative effect of eukaryotic DNA oligonucleotides as agonists Toll-like receptors 9 on the model of drug Derinat® // URL: http://www.researchgate.net/publication/278405737.

6. Accelerated wound healing mediated by activa-tion of Toll-like receptor 9 / T. Sato [et al.] // Wound Repair Regen. – 2010. – Vol. 18. – № 6. – P. 586-593.

УДК 616.366-002
© О.В. Верзакова, И.В. Верзакова, 2017

О.В. Верзакова, И.В. Верзакова

КРОВОТОК В СТЕНКЕ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ЦВЕТОВОГО ДУПЛЕКСНОГО СКАНИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

По Национальным рекомендациям ультразвуковое исследование желчного пузыря является одним из значимых методов диагностики острого холецистита. Эхографические признаки заболевания, включающие увеличение размеров пузыря, изменение структуры и толщины, а также допплерографические признаки гиперваскуляризации его стенки, общеизвестны.

Целью исследования был поиск новых ультразвуковых признаков острого холецистита при проведении цветового дуплексного сканирования (ЦДС) желчного пузыря (ЖП). Проведенный анализ 144 исследований показал наибольшую значимость в диагностике заболевания увеличение максимальной систолической скорости (Vmax) кровотока в ветвях пузырной артерии в стенке желчного пузыря, независимо в каком из 4-х сегментов визуализируется сосуд. При увеличении V max на 80% в сравнении с нормой у лиц с визуализацией сосудов только в I и/или II сегментах ЖП прогностическая ценность положительного результата наличия острого холецистита составляет 93,2%. Нами установлено отсутствие межсегментарных различий в значениях параметра Vmax, что позволяет измерять данные параметры не в каждом сегменте, а только в одном из них. Градиент давления PG имел самые высокие значения во II сегменте и самые низкие в области дна ЖП (IV сегмент). Полученные результаты представлены нами впервые и носят уточняющий характер в методике проведения ЦДС ЖП и оценке параметров кровотока при остром холецистите.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, допплерография, цветовое дуплексное сканирование, кровоток в стенке желчного пузыря, острый холецистит.

O.V. Verzakova, I.V. Verzakova

EVALUATION OF BLOOD FLOW PARAMETERS IN THE GALLBLADDER WALL VIA DOPPLER ULTRASONOGRAPHY IN PATIENTS WITH ACUTE CALCULOUS CHOLECYSTITIS

According to the national clinical guidelines of the Russian Society of Surgeons ultrasound examination of the gallbladder is the one of the most important methods for diagnostic of acute cholecystitis. Sonographic signs of the disease, as an increase in bladder sizes, changes of wall structure and wall thickness, Doppler signs of wall hypervascularization, are well known.

The aim of the study was to find new ultrasound color and power Doppler signs of acute cholecystitis. The analysis of 144 US-procedures showed the greatest importance of increasing of systolic maximum velocity (Vmax) flow in cystic artery branches into the gallbladder wall, regardless of in which of the 4 segments the vessel was visualized. The peak systolic velocity (Vmax) increase by 80% compared with the norm in patients with vessels visualized only in I and/or II gallbladder segments has a positive predictive value of 95% for the diagnosis of acute cholecystitis. Our analysis showed no intersegmental differences in Vmax, that allows us to measure these parameters in one of segments, but not in each of them. PG pressure gradient had the highest values in segment II and the lowest values in segment IV (the fundus of gallbladder). Our results are presented for the first time and have a goal in clarifying the Color and Power Doppler ultrasound procedure of the gallbladder and the estimation of blood flow parameters in acute cholecystitis.

Key words: sonography, ultrasound, color Doppler, power Doppler, acute cholecystitis, gallbladder wall blood flow.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) играет важную роль в диагностике и выборе тактики лечения острого холецистита [1,5]. Характерными признаками заболевания в В-режиме являются изменение размеров, толщины и структуры стенки желчного пузыря [2,7]. Данные же допплерографического исследования кровотока в органе противоречивы [3,4,8,9,10]. Целью исследования был поиск новых ультразвуковых признаков острого холецистита при проведении цветового дуплексного сканирования (ЦДС) желчного пузыря (ЖП).

Материал и методы

Нами проведено исследование желчного пузыря методом цветового дуплексного сканирования (ЦДС) у 144 больных острым калькулезным холециститом (ОКХ) с целью поиска дополнительных признаков к известным ультразвуковым признакам заболевания. Средний возраст больных составил 57,3±14,3 года. Женщин было 66,7%, мужчин – 33,3 %. Большинство пациентов женского пола относились к возрастной группе 50-59 лет (53,1%), мужского пола – к группе 60 и более лет (50,0%). Следует отметить, что острый холецистит довольно часто встречался у молодых пациентов в возрасте 30-39 лет (15,3%). В соответствии с классификацией острого холецистита по клиническим рекомендациям Российского общества хирургов [5] обструктивная форма диагностирована у 40,3% (58) больных, флегмонозная – у 36,8% (53), гангренозная форма – у 22,9% (33). Контрольная группа (КГ) состояла из 100 здоровых добровольцев различных возрастных категорий.

Метод ЦДС включал исследование желчного пузыря в В-режиме с получением серошкального двумерного изображения, допплеровского исследования в режимах цветного допплеровского картирования (ЦДК) и импульсно-волнового допплера (ИВД). Оцениваемые параметры: 1) в В-режиме – длина

(А), ширина (В), соотношение длины и ширины (А/В), объем, площадь, толщина стенки ЖП; 2) в режиме ЦДК – локализация цветового локуса от сосуда в соответствии с сегментарной классификацией отделов ЖП [8,11]; 3) в режиме ИВД – артериальный или венозный типы кровотока и стандартные допплерографические параметры кровотока в артериях [6]: максимальная систолическая скорость – Vmax, минимальная диастолическая скорость – Vmin, индекс резистентности – RI, пульсационный индекс – PI, градиент давления – PG.

Верификация заболевания при проведении оперативного, лапароскопического, пункционного вмешательств основывалась на заключении морфологического и гистологического исследований удаленного желчного пузыря или его биоптата, а в его отсутствии – на клинической картине, лабораторных данных и результатах других инструментальных методов исследования.

В работе был использован детерминационный анализ. Результаты исследования статистически обрабатывались по общепринятым методикам. Определяли среднее значение показателя, среднеквадратичное отклонение, ошибку средней величины. Достоверность различий оценивали с помощью вычисления критерия Стьюдента по таблицам вероятности. За достоверно значимый уровень различий принималась вероятность 95% ($p<0,05$). Прогностическая ценность положительного результата использовалась в оценке информативности диагностических признаков (диагностических тестов).

Результаты и обсуждение

Результаты анализа параметров желчного пузыря в В-режиме у больных ОКХ представлены в табл. 1. В пользу острого холецистита указывает увеличение длины и ширины желчного пузыря, толщины его стенки, площади и объема, а также снижение величины соотношения длины и ширины (А/В). Все параметры статистически достоверно отличаются от показателей в контрольной группе с вероятностью различий 95% ($p<0,05$). Ультразвуковые признаки ЖП в пользу ОКХ, представленные в табл.1, общеизвестны и широко освещены в литературе [2,7], что позволяет констатировать, что нами не получено новых серошкальных параметров изучаемого заболевания.

Параметры кровотока по сосудам желчного пузыря представлены в табл.2. При сравнении показателей КГ при ОКХ имеет место повышение Vmax и Vmin, значения которых статистически достоверно отличаются с вероятностью различий 99% и 95% ($p< 0,01$ и $p< 0,05$).

Таблица 1

Средние значения ультразвуковых параметров желчного пузыря у пациентов с ОКХ и достоверность различий с контрольной группой

Ультразвуковые параметры ЖП	ОКХ (n = 144)		КГ (n = 100)		t и p при сравнении групп
	M	mM	M±δ	mM	
Длина (А), мм	96,6±21,2	3,1	68,6±8,7	2,9	t = 6,6; p< 0,05
Ширина (В), мм	36,6±9,1	1,3	21,3±5,0	1,6	t = 7,4; p< 0,05
Площадь, см^2	29,0±11,8	1,9	11,4±3,1	1,0	t = 8,2; p< 0,05
Объем, мл	73,3±46,0	7,6	13,7±4,9	1,6	t = 7,7; p< 0,05
Толщина стенки, мм	4,6±2,9	0,4	1,9±4,9	0,3	t =5,4; p< 0,05
Соотношение длины и ширины (А/В)	2,6±0,7	0,1	3,5±0,8	0,26	t =3,2; p< 0,05

Примечание. M – среднее арифметическое; mM – ошибка средней арифметической; δ – сигмальное отклонение; t – критерий Стьюдента; p – уровень значимости (достоверности различий); p< 0,05 – статистически достоверное различие с вероятностью 95%.

Таблица 2

Средние количественные значения параметров кровотока по пузырной артерии в стенке ЖП у больных ОКХ в сравнении с КГ

Показатель	Группы				t и p при сравнении среднего значения показателя между группами
	КГ (n=100)		ОКХ (n=144)		
	M±δ	mM	M±δ	mM	
Vmax, см/с	13,0±2,4	1,3	29,0±12,7	1,47	t - 8,14; p< 0,01
Vmin, см/с	6,1±2,3	0,89	9,0±6,3	0,74	t - 2,54; p< 0,05
RI	0,63±0,03	0,01	0,68±0,13	0,15	t - 0,33; p> 0,05
PI	1,40±0,5	0,19	1,53±0,8	0,17	t - 0,51; p> 0,05
PG, мм рт.ст.	0,14±0,08	0,03	0,44±0,29	0,06	t - 4,47; p< 0,01

Преимущественное повышение Vmax в сравнении с Vmin, значения которых возросли в 2,2 раза и в 1,5 раза соответственно, обуславливает высокий уровень PG, который в сравнении с показателями КГ увеличился в 3,1 раза.

Цветовые локусы визуализировались в I сегменте ЖП у 13 больных (9,0 %), во II – у 46 (32,0%), в III – у 59 (41,0%), в IV – у 26 (18,0%). Таким образом, у большинства больных ОКХ (59 %) кровоток визуализировался в III и IV сегментах ЖП, что не встречается у

здоровых лиц [3], в связи с чем данный признак можно расценивать как дифференциальный критерий между острым и неострым холециститом. Мы считаем, что определение кровотока в режиме ЦДК в III и IV сегментах желчного пузыря обусловлено увеличением числа сосудов и расширением их просвета в фазу артериальной гиперемии в рамках инфильтративного компонента острого воспалительного процесса в стенке пузыря, расцениваемых в литературе по ультразвуковой диагностике как признак гиперваскуляризации [3,6].

У 41% больных во время проведения ЦДС сосуды определялись только в I и/или II сегментах ЖП, что не позволяло по общепринятым критериям дифференцировать ультразвуковую картину острого холецистита от нормы.

Однако анализ количественных значений кровотока в стенке желчного пузыря у данных больных в сравнении с контрольной группой показал повышение Vmax на 80% ($p< 0,05$). Другие показатели кровотока, такие как Vmin, RI, PI, PG, хотя и имели тенденцию к увеличению значений, но достоверно не отличались от показателей здоровых лиц (табл.3).

Таким образом, в случае направительного диагноза острый холецистит и визуализации ветвей пузырной артерии в стенке желчного пузыря только в I и/или II сегментах повышение максимальной систолической скорости кровотока является главным допплерографическим признаком в пользу острого воспалительного процесса. Прогностическая ценность положительного результата наличия острого холецистита по признаку увеличения V max на 80% в сравнении с нормой у лиц с визуализацией сосудов только в I и/или II сегментах ЖП составляет 93,2%.

Таблица 3

Средние количественные значения кровотока в стенке ЖП у больных ОКХ при визуализации сосудов только в I и/или II сегментах в сравнении с КГ

Показатель	Группы				t и p при сравнении среднего значения показателя между группами
	КГ n=100		ОКХ, (пузырная артерия только в I и/или II сегменте), n=59		
	M±δ	mM	M±δ	mM	
V max, см/с	13,0±2,4	1,3	23,5±5,3	4,6	t - 2,2; p< 0,05
Vmin, см/с	6,1±2,3	0,89	7,5±3,9	1,2	t – 0,94; p> 0,05
RI	0,63±0,03	0,01	0,66±0,13	0,04	t – 0,73; p> 0,05
PI	1,4±0,5	0,19	1,9±1,3	0,75	t - 0,64; p> 0,05
PG, мм рт.ст.	0,14±0,08	0,03	0,31±0,3	0,15	t - 1,11; p> 0,05

Таблица 4

Количественные значения параметров кровотока в пузырной артерии в стенке желчного пузыря у больных острым холециститом

Показатель	I сегмент	II сегмент	III сегмент	IV сегмент
V max, см/с	29,95±16,85 mM = 6,88	27,7±12,99 mM =2,71	29,64±11,55 mM =2,15	26,31±13,56 mM = 3,76
	t-0,3 p > 0,05	t-0,56 p > 0,05		t-0,77 p > 0,05
	При сравнении I и IV сегментов t-0,64 p > 0,05			
Vmin, см/с	10,95±9,52 mM = 3,89	8,56±6,12 mM =1,28	9,57±5,87 mM =1,13	6,25±3,73 mM = 1,03
	t-0,58 p > 0,05	t-0,59 p > 0,05		t-0,85 p > 0,05
	При сравнении I и IV сегментов t-1,17 p > 0,05			
RI	0,65±0,15 mM =0,06	0,69±0,10 mM =0,02	0,67±0,14 mM =0,03	0,71±0,14 mM =0,04
	t-0,63 p > 0,05	t-0,12 p > 0,05		t-0,28 p > 0,05
	При сравнении I и IV сегментов t-0,39 p > 0,05			
PI	2,05±1,17 mM =0,68	1,63±0,85 mM =0,27	1,20±0,58 mM =0,26	1,08±0,03 mM =0,02
	t-0,57 p > 0,05	t-1,15 p > 0,05		t-0,46 p > 0,05
	При сравнении I и IV сегментов t-1,43 p > 0,05			
PG, мм рт.ст.	0,45±0,23 mM =0,18	0,74±0,16 mM =0,37	0,51±0,28 mM =0,09	0,22±0,13 mM =0,08
	t-0,7 p > 0,05	t-0,60 p > 0,05		t-2,41 p < 0,05
	При сравнении I и IV сегментов t-1,17 p > 0,05			

Нами определены средние значения количественных параметров кровотока в каждом сегменте ЖП (табл. 4). Значения V max,V min и PI имели тенденцию к снижению от I к IV сегменту, однако различия были статистически не достоверны ($p > 0,05$). Градиент давления PG имел самые высокие значения во II сегменте и самые низкие в области дна ЖП (IV сегмент), что, по нашему мнению, обусловлено ответной реакцией сосуда на оказываемое изнутри давление на стенку пузыря увеличенным объемом желчи, при котором основное воздействие приходится на данную область. Снижение PG от II к IV и от III к IV сегменту статистически достоверно. Отсутствие достоверных различий в значениях

Vmax и Vmin между сегментами ЖП позволяет измерять данные параметры не в каждом сегменте, а только в одном из них. В то же время Vmax была повышена в любом из сегментов ЖП.

Мы еще раз подтвердили данные о том, что для диагностики острого холецистита важно выявить повышение скорости кровотока, независимо в каком сегменте лоцируется сосуд, – в I, II или III, IV. Полученные нами результаты впервые представлены и носят уточняющий характер проведения ЦДС ЖП и оценки параметров кровотока при ОКХ.

Выводы

1. Ультразвуковыми признаками острого холецистита в В-режиме являются: увеличение длины и ширины желчного пузыря, толщины его стенки, площади и объема, а также снижение величины соотношения его длины и ширины (A/B).

2. Главным допплерографическим критерием острого холецистита является увеличение максимальной систолической скорости (Vmax) кровотока в ветвях пузырной артерии в стенке желчного пузыря, независимо в каком из 4-х сегментов визуализируется сосуд.

3. Достоверного различия в значениях максимальной систолической скорости (Vmax) кровотока в ветвях пузырной артерии между сегментами желчного пузыря не получено, что обуславливает возможность измерения данного параметра только в одном из сегментов.

Сведения об авторах статьи:

Верзакова Ольга Владимировна – ассистент, заочный аспирант кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, ядерной медицины и радиотерапии с курсами ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: olga_verzakova@yahoo.com.

Верзакова Ирина Викторовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии, ядерной медицины и радиотерапии с курсами ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес:450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Выбор мини-инвазивных хирургических методов лечения больных желчнокаменной болезнью / В.М. Тимербулатов [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2008. – № 1. – С.21-26.
2. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / под ред. В.В. Митькова. – М.: Видар, 2003. – С. 133-194.
3. Митьков, В.В. Допплерография в диагностике заболеваний печени, желчного пузыря, поджелудочной железы и их сосудов. – М.: Издательский дом Видар-М, 2000. – 152 с.
4. Мусаева, М.Д. Значение допплеровских методик исследования в диагностике заболеваний желчного пузыря: дисс. …канд. мед. наук. – М.: РМАПО, 1996. – 135 с.
5. Национальные рекомендации «Острый холецистит». – 2015 г [Электронный ресурс] / URL: http://общество-хирургов.рф/upload/acute_cholecystitis.pdf
6. Основы ультразвукового исследования сосудов / В.П. Куликов. – М.: Издательский дом Видар-М, 2015. – 392 с.
7. Тимербулатов В.М. Ультразвуковая диагностика острого холецистита и его осложнений / В.М. Тимербулатов, И.В. Верзакова // Анналы хирургической гепатологии. – 2008. – Т. 13, № 1. – С.76-82.
8. Color Doppler sonography of the cystic artery: comparison of normal controls and patients with acute cholecystitis / R.B. Jeffrey [et al.] // J. Ultrasound Med. - 1995. - V.14. - P.33-36.
9. Paulson E.K. Diagnosis of cholecystitis with color Doppler sonography: significance of arterial flow in thickened gallbladder wall / E.K. Paulson, M.A. Kliewer, B.S. Hertzberg // AJR. – 1994. – V.162. – P.1105-1108.
10. Schiller V.L. Color Doppler imaging of the gallbladder wall in acute cholecystitis: sonographic-patho-logic correlation / V.L. Schiller, R.R. Turner, D.A. Sarti //Abdom. Imaging. – 1996. – V. 21. – P. 233-237.
11. The Visual Dictionary of the Human Body. N.Y.; Sydney etc.: Dorling Kindersley, 1997. – P.64.

УДК 616.366-002
© О.В. Верзакова, И.В. Верзакова, 2017

О.В. Верзакова, И.В. Верзакова

РЕГИОНАЛЬНАЯ ГЕМОДИНАМИКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ХОЛЕЦИСТИТЕ И СОСТОЯНИЯХ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ БЕЗ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ЦВЕТОВОГО ДУПЛЕКСНОГО СКАНИРОВАНИЯ

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

Целью исследования явилась разработка дифференциальных критериев хронического калькулезного и бескаменного холецистита и состояний желчного пузыря, не имеющих признаков хронического воспалительного процесса в его стенке, на основе изменений региональной гемодинамики методом цветового дуплексного сканирования (ЦДС). Полученные результаты свидетельствуют о низких значениях максимальной систолической скорости кровотока в стенке желчного пузыря на фоне повышения регидности артериальных стенок и внутрисосудистого давления при хроническом калькулезном холецистите в отличие от бескаменного холецистита и других невоспалительных изменений органа. Использование комплекса допплерографических показателей гемодинамических нарушений в стенке желчного пузыря позволяет оценить степень фиброза органа при хронических воспалительных процессах. На основе результатов ЦДС в случае холецистолитиаза воз-

можно дифференцировать так называемое носительство камней от хронического калькулезного холецистита и согласно Римским критериям отбора больных желчно-каменной болезнью на оперативное вмешательство решить вопрос о целесообразности холецистэктомии.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, допплерография, цветовое дуплексное сканирование, кровоток в стенке желчного пузыря, хронический холецистит.

O.V. Verzakova, I.V. Verzakova

REGIONAL HEMODINAMICS IN CASE OF CHRONIC CHOLECYSTITIS AND OTHER GALL-BLADDER CONDITIONS WITHOUT CHRONIC INFLAMMATION ACCORDING TO DOPPLER SONOGRAPHY

The aim of the study was to develop differential criteria based on regional hemodynamic changes via Color Doppler and Power Doppler scanning in case of chronic calculous cholecystitis, chronic acalculous cholecystitis and conditions of the gallbladder with no signs of a chronic inflammatory process in the wall. The results indicate low values of peak systolic flow velocity in the gallbladder wall by reason of increased rigidity of arterial walls and intravascular pressure in patients with chronic calculous cholecystitis, in contrary to acalculous cholecystitis and other non-inflammatory changes of the organ. The use of the complex of Doppler indicators of hemodynamic disturbances in gallbladder wall allows us to differentiate a degree of organ fibrosis in chronic inflammatory processes. Also in cases of cholecystolithiasis this approach makes possible to differentiate stones “carriage” without requiring cholecystectomy (according to the Rome selection criteria for surgery in patients with cholelithiasis), and chronic calculous cholecystitis with significant indications for cholecystectomy.

Key words: ultrasound, sonography, color Doppler, power Doppler, chronic cholecystitis, gallbladder wall blood flow.

Диагностика хронического холецистита строится на выявлении клинических симптомов, лабораторных данных и косвенных ультразвуковых признаков заболевания. Ультразвуковая картина (эхосемиотика) холециститов разработана на заре развития ультразвуковой диагностики [1]. По данным литературы, диагностически значимыми эхографическими критериями заболевания являются увеличение толщины стенки желчного пузыря и ее гиперэхогенная структура, возможное изменение внутреннего содержимого в виде сладжа, конкрементов, а также уменьшение размеров органа при формировании вторично сморщенного желчного пузыря [1,2]. В литературе за последние годы имеются единичные работы по ультразвуковой диагностике хронического холецистита, в которых уточняется проявление известных признаков заболевания в конкретных группах пациентов, например у беременных женщин [3]. Изучению гемодинамики в желчном пузыре посвящены статьи, указывающие на усиление кровотока в желчном пузыре при остром холецистите [5,6,11], однако мы не встретили сведений о возможности дифференциации различных форм хронического холецистита от невоспалительных состояний органа на основе изменений гемодинамики по региональным сосудам.

Целью нашего исследования явился анализ изменений региональной гемодинамики методом цветового дуплексного сканирования (ЦДС) при хроническом холецистите в сравнительном аспекте с пациентами, не имеющими признаков хронического воспалительного процесса желчного пузыря (ЖП).

Материал и методы

Для достижения цели у 201 человека было проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) ЖП в В-режиме сканирования (серошкальное изображение) и ЦДС сосудов, кровоснабжающих орган. Исследования проводились на базе ГБУЗ РБ БСМП и ГБУЗ РБ ГКБ № 21 г. Уфы. Все обследованные лица подразделены на 3 группы. Критерием включения в группы исследования была визуализация кровотока в стенке желчного пузыря. В 1-ю группу вошли 84 больных с диагнозом хронический калькулезный холецистит (ХКХ), госпитализированных в стационар на оперативное лечение. Во 2-ю группу отнесены 52 пациента с диагнозом хронический бескаменный холецистит (ХБХ), обратившихся по поводу заболеваний, не связанных с желчным пузырем, которым в процессе обследования установлен указанный диагноз в качестве сопутствующего заболевания. В 3-ю группу включены 65 человек, не имеющих жалоб, клинических симптомов и изменений лабораторных показателей, указывающих на хронический воспалительный процесс в желчном пузыре. У этих больных в процессе УЗИ выявлены различные варианты изогнутого желчного пузыря или дискинезия желчевыводящих путей по гипокинетическому варианту (ДЖВП). Третья группа использовалась нами в качестве группы сравнения.

В группе больных ХКХ (1-я группа) мужчин было 21 (25,0%), женщин – 63 (75,0%). Во 2-ю группу (ХБХ) включены 12 (23,1%) мужчин и 40 (76,9%) женщин. В 3-й группе пациентов с изогнутыми желчными пузырями и ДЖВП (группа сравнения) были 17 (26,2%) мужчин и 48 (73,8%) женщин. Возраст больных варьировал от 23 до 73 лет. Во всех группах среди мужчин преобладали лица в возрасте 50-59 лет (в 1-й – 42,9%, во 2-й – 50,0%, в 3-й – 47,0%), среди женщин – в возрасте 50-69 лет (в 1-й – 47,4%, во 2-й – 50,0%, в 3-й – 56,2%). Таким образом, все три

группы были сопоставимы по половой и возрастной структурам. В случаях оперативного вмешательства верификация заболевания основывалась на морфологическом и гистологическом заключениях удаленного желчного пузыря. При отсутствии оперативного вмешательства – на клинической картине, лабораторных данных и результатах других инструментальных методов исследования. Возрастной и половой состав обследованных больных представлен на рис. 1,2.

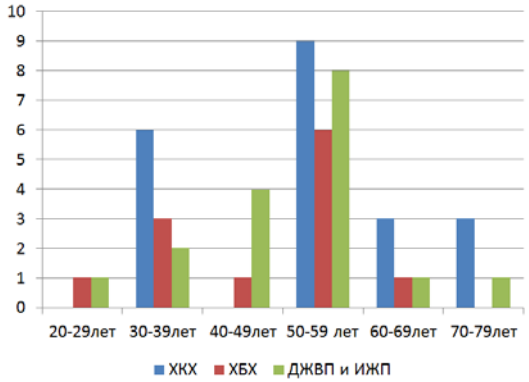


Рис. 1. Возрастной состав обследованных лиц мужского пола в группах исследования

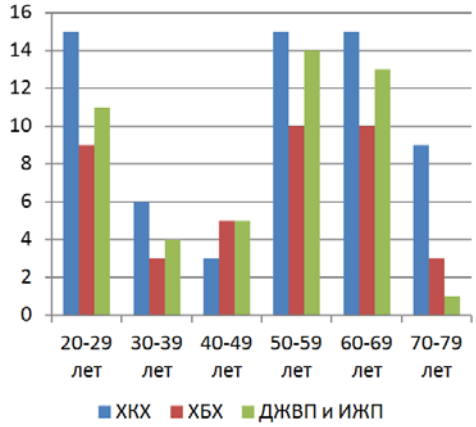


Рис. 2. Возрастной состав обследованных лиц женского пола в группах исследования

ЦДС проводилось с изучением гемодинамики по ветвям пузырной артерии в стенке ЖП. При оценке кровотока в стенке ЖП определялась локализация цветового локуса от артерии в соответствии с сегментарной классификацией отделов ЖП, в котором выделяют 4 сегмента от I в области шейки до IV в области дна [7,10]. В импульсно-волновом режиме констатировался тип кровотока: артериальный или венозный. При этом оценивались стандартные допплерографические параметры кровотока в артериях: максимальная систолическая скорость – V max, минимальная диастолическая скорость – Vmin, индекс резистентности – RI, пульсационный индекс – PI. Дополнительно изучался градиент давления – PG (рис.3, 4).

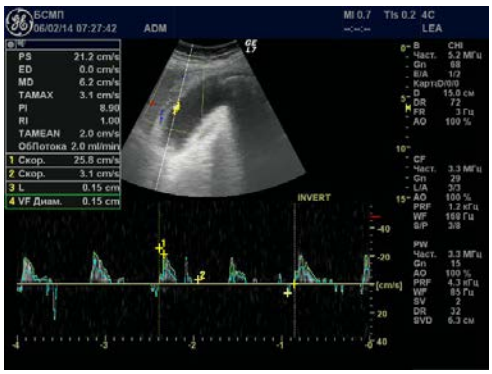


Рис. 3. Цветовое дуплексное сканирование желчного пузыря у пациентки с хроническим калькулезным холециститом: цветовой локус в стенке I сегмента желчного пузыря и количественные показатели кровотока в ветви пузырной артерии

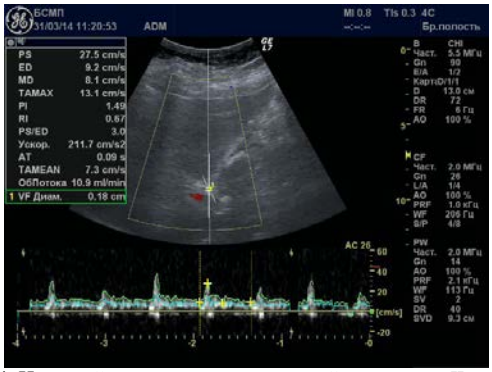


Рис. 4. Цветовой локус от ветви пузырной артерии во II сегменте желчного пузыря и допплеровские параметры кровотока в артерии

В работе был использован детерминационный анализ. Результаты исследования статистически обрабатывались по общепринятым методикам. Определяли среднее значение показателя, среднеквадратичное отклонение, ошибку средней величины. Достоверность различий оценивали с помощью вычисления критерия Стьюдента по таблицам вероятности.

Результаты и обсуждение

Как показал анализ допплерографических параметров гемодинамики в артериях стенки ЖП, при ХКХ в отличие от пациентов с ДЖВП и с изогнутым ЖП без признаков хронического воспалительного процесса имеют место достоверно более низкие значения максимальной систолической скорости кровотока и более высокие параметры пульсационного индекса ($p< 0,05$). При этом градиент давления (PG) в группе ХКХ был достоверно низким в сравнении с пациентами с ДЖВП и изогнутыми ЖП без признаков хронического воспалительного процесса ($p< 0,05$). Как известно, PG растет при повышении разницы между внутрисосудистым кровяным давлением в систолу и диастолу (например при стенозе). В соответствии с законом Пуазейля снижение PG происходит при повышении внутрисосудистого давления и

сопротивления кровотоку, в том числе на фоне снижения эластичности и повышения регидности стенок сосуда [9]. Полученные результаты у больных с ХКХ свидетельствуют о снижении кровотока в ветвях пузырной артерии в стенке желчного пузыря на фоне повышения регидности стенок сосудов и увеличения внутрисосудистого давления в сравнении с невоспалительными процессами в желчном пузыре (табл.1). Низкие значения градиента давления у больных ХКХ в сравнении со значениями больных ХБХ, по нашему мнению, обусловлены более выраженным фиброзом стенки. Описанные допплерографические признаки являются дифференциальными критериями между хроническим воспалительным процессом в стенке ЖП и состояниями без него.

Таблица 1

Показатели кровотока по ветвям пузырной артерии в стенке ЖП при ХКХ и состояниях без признаков хронического воспаления

Показатели	Группы							
	Хронический калькулезный холецистит		t и p при сравнении соседних групп	Изогнутый ЖП, ДЖВП		t и p при сравнении соседних групп	Хронический бескаменный холецистит	
	M	mM		M	mM		M	mM
V max, см/с	17,0	1,6	t - 3,7 p< 0,05	23,0	0,3	t - 0,49 p> 0,05	23,7*	1,4
Vmin, см/с	6,8	2,0	t= 1,1 p> 0,05	10,5	2,7	t= 1,07 p> 0,05	7,6	0,35
RI	0,70	0,01	t= 1,49 p> 0,05	0,58	0,08	t= 1,4 p> 0,05	0,69	0,02
PI	3,76	0,12	t= 16,8 p< 0,05	1,14	0,1	t= 0,17 p> 0,05	1,28*	0,8
PG, мм рт.ст.	0,1	0,008	t= 3,1 p< 0,05	0,26	0,05	t= 0,1 p> 0,05	0,26*	0,03

Примечание. M – среднее арифметическое; mM – ошибка средней арифметической; t – критерий Стьюдента; p – уровень значимости (достоверности различий); p< 0,05 – статистически достоверное различие с вероятностью 95%. * Статистически достоверное различие с вероятностью 95% (p< 0,05) количественных значений кровотока при ХБХ в сравнении с ХКХ.

В то же время при анализе гемодинамики по ветвям пузырной артерии в стенке желчного пузыря у больных с ХБХ показатели мало отличались от таковых при изогнутом ЖП и ДЖВП по гипокинетическому варианту и достоверно отличались по тем же параметрам (Vmax, PI, PG) от больных с ХКХ.

Полученные нами результаты позволяют сделать вывод о том, что либо степень фиброза стенки желчного пузыря как проявление хронического воспалительного процесса при ХКХ значимо выше, чем при ХБХ, либо изменение гемодинамики при данных заболеваниях может быть обусловлено другими причинами (например уровнем внутрипузырной гипертензии). Однако, учитывая данные сравнения серошкальных параметров ЖП при ХКХ и ХБХ (табл. 2), указывающих на отсутствие достоверных различий длины, ширины, площади и объема пузыря, нет оснований считать, что изменение гемодинамики в стенке пузыря обусловлено различным уровнем внутрипузырного давления.

Таблица 2

Серошкальные параметры желчного пузыря при хронических калькулезном и бескаменном холециститах

Группы	Параметры											
	Длина (A) ЖП, мм		Ширина (B) ЖП, мм		Объем ЖП, мл		Площадь ЖП, кв.см		Соотношение A/B		Толщина стенки ЖП, мм	
	M	mM	M	mM	M	mM	M	mM	M	mM	M	mM
ХКХ (n=84)	69,8	6,1	29,9	2,5	35,4	6,85	16,2	2,68	2,3	0,14	2,6	0,33
ХБХ (n=52)	64,1	7,1	27,9	3,7	29,5	10,3	13,7	2,5	2,54	0,5	2,9	0,4
Показатели достоверности различий параметра при сравнении ХКХ и ХБК	t= 0,6 p> 0,05		t= 0,5 p> 0,05		t= 0,5 p> 0,05		t= 0,7 p> 0,05		t= 0,4 p> 0,05		t= 0,6 p> 0,05	

Заключение

Таким образом, различие в показателях гемодинамики в стенке ЖП при ХКХ и ХБХ обусловлено разной степенью фиброза стенки. Комплекс допплерографических показателей гемодинамических нарушений в стенке ЖП, характерный для ХКХ, включает: снижение в сравнении с невоспалительными заболеваниями значения Vmax в ветвях пузырной артерии в стенке ЖП; увеличение PI, свидетельствующее о повышении регидности стенок артерий; снижение уровня PG как результат увеличения внутрисосудистого давления при снижении эластических свойств артериальных стенок.

Комплекс допплерографических показателей гемодинамических нарушений в стенке желчного пузыря, характерный для ХБХ, включает: увеличенные в сравнении с ХКХ и одинаковые с невоспалительными заболеваниями значения Vmax в ветвях пузырной артерии в стенке ЖП; отсутствие изменения PI, свиде-

тельствующее о тонусе артериальных стенок в норме; повышение уровня PG как результат увеличения притока крови при сохранности эластических свойств артериальных стенок в ветвях пузырной артерии в стенке ЖП.

Идентичный представленному для ХБК комплекс допплерографических показателей гемодинамических нарушений в стенке ЖП характерен для лиц с изогнутыми ЖП и ДЖВП по гипокинетическому варианту. Впервые разработанные нами и подтвержденные методом ЦДС допплерографические критерии отличия ХКХ, ХБХ и состояний ЖП без хронического воспалительного процесса (изогнутый ЖП, ДЖВП) позволяют оценить степень фиброза органа при хронических воспалительных процессах, использовать их в ультразвуковой диагностике в качестве дополнительных дифференциальных признаков указанных заболеваний и соответствуют общеизвестным патоморфологическим сведениям о хроническом воспалительном процессе в стенке ЖП. На основе результатов ЦДС в случае холецистолитиаза возможно дифференцировать так называемое носительство камней от хронического калькулезного холецистита и согласно Римским критериям отбора больных желчнокаменной болезнью на оперативное вмешательство необходимо решить вопрос о целесообразности холецистэктомии [4,8].

Сведения об авторах статьи:

Верзакова Ольга Владимировна – ассистент, заочный аспирант кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, ядерной медицины и радиотерапии с курсами ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: olga_verzakova@yahoo.com.

Верзакова Ирина Викторовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии, ядерной медицины и радиотерапии с курсами ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес:450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брюховецкий, Ю.А. Ультразвуковое исследование желчно-выводящей системы // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. – 1994. – № 2. – С. 101-126.
2. Брюховецкий, Ю.А. Ультразвуковое исследование желчевыводящей системы // Практическое руководство по ультразвуковой диагностике / под ред. В.В. Митькова. – М.: Видар, 2003. – 720 с.
3. Внутрипеченочный холестаз беременных / Л.Ф. Саитова [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2015. – № 6. – С. 80-83.
4. Выбор мини-инвазивных хирургических методов лечения больных желчнокаменной болезнью/ В.М. Тимербулатов [и др.]// Медицинский вестник Башкортостана. – 2008. – № 1. – Т.3. – С.21-26.
5. Гемодинамическая дисфункция при травматическом шоке и острый бескаменный холецистит / Н.Ф. Федоров [и др.] //Анналы хирургической гепатологии. – 2009. – Т.14, № 1. – С.63-67.
6. Митьков В.В. Возможности допплеровских методик исследования в диагностике воспалительных заболеваний желчного пузыря / В.В. Митьков, М.Д. Митькова, Р.Б. Мумладзе // Ультразвуковая диагностика. – 2000. – № 1. – С.5-14.
7. Митьков, В.В. Допплерография в диагностике заболеваний печени, желчного пузыря, поджелудочной железы и их сосудов. – М.: Издательский дом Видар-М, 2000. – 152 с.
8. Национальные рекомендации «Острый холецистит». – 2015 г [Электронный ресурс] / URL: http://общество-хирургов.рф /upload/acute_cholecystitis.pdf
9. Основы ультразвукового исследования сосудов / В.П. Куликов. – М.: Издательский дом Видар-М, 2015. – 392 с.
10. Color Doppler sonography of the cystic artery: comparison of normal controls and patients with acute cholecystitis / R.B. Jeffrey [et al.] // J. Ultrasound Med. – 1995. – V.14. – P.33-36.
11. Schiller V.L. Color Doppler imaging of the gallbladder wall in acute cholecystitis: sonographic-patho-logic correlation / V.L. Schiller, R.R. Turner, D.A. Sarti //Abdom. Imaging. – 1996. – V. 21. – P. 233-237.

УДК 617.576-089
© Коллектив авторов, 2017

И.З. Гарапов, Б.Ш. Минасов, М.М. Валеев, Э.М. Бикташева

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭСТЕТИЧЕСКИХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЗАКРЫТИЯ ОБШИРНЫХ ДЕФЕКТОВ ПОКРОВНЫХ ТКАНЕЙ ПЕРВОГО ПАЛЬЦА КИСТИ

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

Проведен сравнительный анализ хирургического лечения двух групп пациентов с обширными дефектами покровных тканей первого луча кисти: оперированных кровоснабжаемыми (1-я группа – основная, 36 пациентов) и некровоснабжаемыми кожными лоскутами (2-я группа – контрольная, 32 пациента). Критериями подбора групп послужили: пол и возраст пациентов; отсутствие сопутствующих заболеваний; механизм и давность травмы; размеры и локализация дефекта. Отдаленные результаты изучены в сроки от года до 15 лет. При оценке результатов оперативного лечения учитывали следующие данные: приживление аутотрансплантата, его пластические свойства, устранение деформации и контрактуры, качество рубца, сроки и степень восстановления функциональных стереотипов, всех видов чувствительности и кровоснабжения пальца. Отличный и хороший результаты получены у 28 (77,8%) пациентов основной и у 10 (31,3%) пациентов контрольной группы, удовлетворительный – у 8 (22,2%) основной и у 13 (40,6%) пациентов контрольной группы, неудовлетворительный – у 9 (28,1%) пациентов только контрольной группы.

Ключевые слова: первый палец кисти, дефект покровных тканей, кожная пластика, кожно-фасциальный лоскут, микрохирургия, лучевая артерия, реконструктивно-пластическая хирургия.

I.Z. Garapov, B.Sh. Minasov, M.M. Valeev, E.M. Biktasheva

COMPARATIVE ANALYSIS OF AESTHETIC AND FUNCTIONAL OUTCOMES OF CLOSURE OF EXTENSIVE DEFECTS OF SOFT TISSUES OF THE HAND FIRST FINGER

Comparative analysis of surgical treatment of two groups of patients with extensive defects of soft tissues of the first ray of the hand was conducted. Patients of Group I (n =36) were operated on using blood supplied skin flaps. Skin flaps without blood supply were used for control Group II (n=32). The inclusion criteria consisted of gender and age of patients; absence of concomitant diseases; the mechanism and duration of injury, the size and localization of defects. Long-term follow-up studies were performed over the period of one year to fifteen years. When evaluating the outcomes of surgical treatment, the following data were taken into account: engraftment of the autograft, its plastic properties, elimination of deformations and contractures, quality of the scar, the restoration terms and degree of functional stereotypes of all kinds of sensitivity and blood supply to the finger. Excellent and good results were obtained in 28 (77.8 %) patients of Group I and in 10 (31,3%) patients of the control group, fair results – in 8 (22,2%) patients of Group I and 13 (40,6%) controls, poor – in 9 (28,1%) patients of the control group alone.

Key words: the first finger of the hand, a soft-tissue defect, skin grafting, skin and fascial flap, microsurgery, radial artery, reconstructive plastic surgery.

Травматические повреждения покровных тканей кисти – это тяжелые поражения, характеризующиеся обширными разрушениями опорных тканей и развитием последовательной несостоятельности всех анатомических элементов, вызывающие каскад аутоиммунных процессов, изменяющие стереотип движений пациентов и приводящие к нарушениям кинематических реакций [1,5,8,9,10].

Открытые повреждения кисти составляют от 50 до 70 % всех ее травм, а в 6 – 12,5% случаев среди всех травм кисти являются причинами первичной инвалидности. Некорректный выбор тактики лечения при открытых повреждениях кисти встречается в 28-75% случаев, что приводит к повторным оперативным вмешательствам, увеличению длительности лечения, ухудшению эстетических и функциональных результатов лечения, а порой даже к инвалидизации. Обширные дефекты покровных тканей кисти способствуют нарушению психоэмоционального состояния пациентов, порождают чувство бесперспективности, неполноценности, неуверенности, уменьшают духовные и трудовые возможности личности, что часто приводит к развитию интеркуррентных заболеваний в психосоматической сфере [4, 8, 10].

Пациенты с травмами первого пальца кисти, особенно сопровождающиеся обширными повреждениями покровных тканей ввиду особенностей анатомии и значимости при функционировании кисти, составляют отдельную группу. Диапазон возможностей традиционных методов кожной пластики при обширных дефектах покровных тканей кисти, в том числе первого пальца, ограничен, вследствие чего ухудшаются эстетические и функциональные результаты лечения пациентов [2,3,6,7].

Цель исследования – провести сравнительный анализ эстетических и функциональных результатов хирургического лечения пациентов с обширными дефектами покровных тканей первого пальца кисти кровоснабжаемыми и некровоснабжаемыми лоскутами.

Материал и методы

Основу настоящей работы составили наблюдения за 68 пациентами с обширными дефектами покровных тканей первого пальца кисти, находившимися на лечении в клинике травматологии и ортопедии Башкирского государственного медицинского университета. Всем пациентам выполнены оперативные вмешательства по восстановлению целостности покровных тканей первого пальца различными видами кожной пластики. Из общего числа пациентов мужчин было 62 (91,2%), женщин – 6 (8,8%). Возраст варьировал от 2 месяцев до 67 лет. Обширные дефекты покровных тканей являлись следствием непосредственного травматического воздействия (59 случаев); инфекционного осложнения первичной хирургической обработки ран, шва сухожилий и остеосинтеза костей (9 случаев). Площади тканевых дефектов составили от 6 до 40 $см^2$, глубина – все слои кожи и подкожная клетчатка. Обследование пациентов проводили по общепринятой методике клинического обследования. Проводили клиническое и биохимическое исследования крови, определяли группу крови и резус-фактор, общий анализ крови, мочи. При проведении микрохирургических операций ввиду их длительности, сложности и травматичности у всех пациентов обследовали свертывающую систему крови (фибриноген, протромбиновый индекс, АЧТВ), при необходимости анализировали тромбоэластограмму, исследовали функцию печени (креатинин, мочевина, билирубин), определяли уровень сахара крови. Обследовали кровь на ВИЧ-инфекцию, HBsAg и реакцию Вассермана. В сомнительных и сложных случаях амбулаторно привлекали к обследованию анестезиологов, которые при необходимости проводили дополнительные исследования функции внешнего дыхания, РЭГ, ЭЭГ,

показателей факторов свертывающей и противосвертывающей систем, уровня гормонов.

Для закрытия обширных дефектов покровных тканей были использованы следующие виды кожной пластики: расщепленным кожным лоскутом, полнослойным кожным лоскутом, т.е. некровоснабжаемыми аутотрансплантатами и лоскутом, кровоснабжаемым из бассейна лучевой артерии.

Нами проведен сравнительный анализ хирургического лечения двух групп пациентов с обширными дефектами покровных тканей первого пальца кисти: оперированных кровоснабжаемыми (1-я группа – основная, 36 пациентов) и некровоснабжаемыми лоскутами (2-я группа – контрольная, 32 пациента). При подборе исследуемых групп учитывались пол и возраст пациентов; отсутствие сопутствующих заболеваний; механизм и давность травмы; размеры и локализация дефекта.

В основной группе пациентов для реконструкции обширных дефектов покровных тканей первого пальца кисти использовали островковый лоскут, кровоснабжаемый из бассейна лучевой артерии предплечья в традиционном варианте, который в хирургии кисти считается золотым стандартом. Лоскуты формировали на дистальной сосудистой ножке с ретроградным кровотоком. В ходе планирования операций считаем обязательным целенаправленное предоперационное обследование на проходимость магистральных артерий оперируемого предплечья и артериальной ладонной дуги кисти. В сомнительных случаях при интерпретации данных неинвазивных методов диагностики проводили ангиографию магистральных артерий оперируемого сегмента конечности. Периферическую сосудистую ножку лоскута выделяли до уровня основания первой пястной кости. Лоскут ротировали к периферии. Донорский дефект закрывали местными тканями.

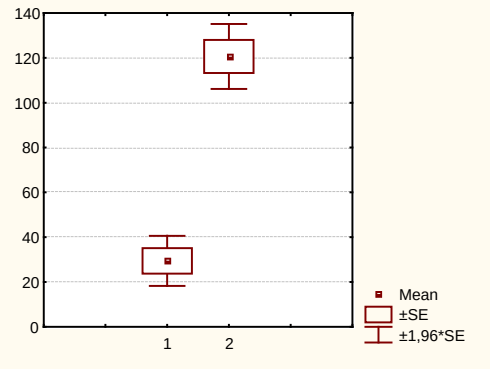
Результаты и обсуждение

Результаты хирургического лечения пациентов с обширными дефектами покровных тканей первого пальца кисти оценивались по следующих параметрам: приживление аутотрансплантата, его пластические свойства, устранение деформации и контрактуры, качество рубцов, их влияния на функцию сочленяющихся сегментов, полноценность восстановления амплитуды движений в суставах первого пальца, сила кисти и основные виды захвата кисти. Амплитуду движений в суставах первого пальца измеряли с помощью угломера, силу мышц кисти – с помощью кистевого экспандера в изометрическом режиме. Степень восстановления различных видов захвата кисти оценивали в сравнении с контралатеральной конечностью. Определение достоверности отличий при определении захватов кисти проводили с использованием критерия Мак-Немара, который подобно парному критерию Стьюдента часто используется для выявления изменений в наблюдениях типа «до – после», когда интересующий нас признак принимает одно из двух значений («есть – нет»).

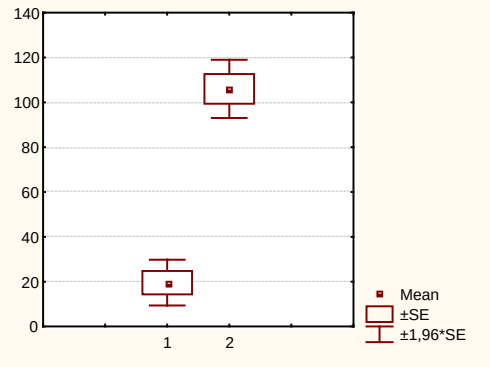
Повреждения покровных тканей первого пальца кисти обуславливают нарушения регионарного и местного кровообращений. Глубина качественных и количественных показателей этого процесса, как правило, увязывалась с тяжестью травмы и осложнениями. Для оценки состояния регионарного и местного кровообращений использовались следующие методы: ультразвуковая допплерография магистральных артерий, термография, исследование микроциркуляции лазерным анализатором капиллярного кровотока. Качественные и количественные характеристики электрофизиологических показателей, отражающих состояние регионарного и местного кровообращений верхних конечностей после травмы и восстановительно-реконструктивных вмешательств, анализировались в динамике в сравнении с симметричной конечностью.

Полученные данные показали, что отличный и хороший результаты наблюдались у 28 (77,8%) пациентов основной и у 10 (31,3%) контрольной групп, удовлетворительный – у 8 (22,2%) пациентов основной и у 13 (40,6%) контрольной групп, неудовлетворительный – у 9 (28,1%) человек контрольной группы. В основной группе аутотрансплантаты полностью прижились. В четырех случаях имелись расхождения краев раны и незначительные краевые некрозы аутотрансплантатов, что не повлияло на исход лечения. В трех случаях донорские раны зажили вторичным натяжением, что значительно не повлияло на функционирование оперированной конечности.

При проведении статистического анализа исходов лечения исследуемых групп пациентов с обширными дефектами покровных тканей первого пальца кисти мы учитывали степень восстановления амплитуды движений в суставах первого луча, основных видов захвата кисти, силы травмированной кисти. При оценке исходов хирургического лечения пациентов с обширными дефектами покровных тканей первого луча пальца отмечено достоверное увеличение объема движений (рис. 1, 3), силы кисти (рис. 2,4) и эффективности основных видов захвата (табл. 1,2).



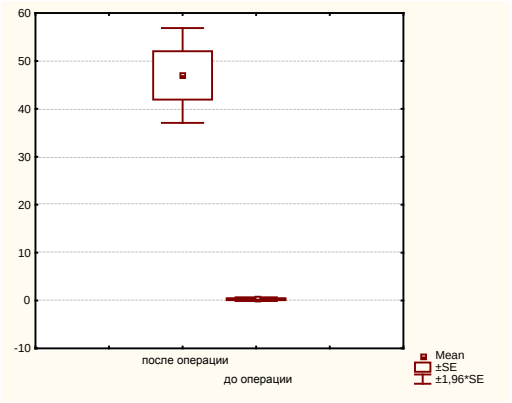
а (Sign тест: Z= 7,08; p<0,001)



б (Sign тест: Z= 7,15; p<0,001)

Рис. 1. Динамика сгибания (а) и разгибания (б) пальцев кисти до (1) и после (2) пластики обширных дефектов покровных тканей первого пальца кисти некровоснабжаемыми лоскутами

Рубцы покровных тканей как неизбежное следствие любой открытой травмы или операции, особенно при локализации в так называемых функционально активных зонах конечностей, составляют одну из серьезных проблем в травматологии и ортопедии.



Sign тест: Z= 7,14; p<0,001

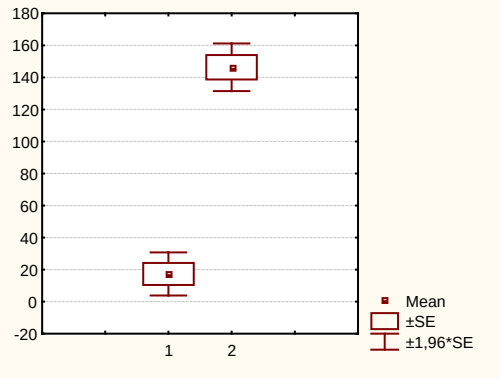
Рис. 2. Динамометрия до и после оперативного лечения

Нередко рубцы, особенно гипертрофические, подвергаются значительной ретракции, ограничивая амплитуду движений в суставах, в частности кисти, и порой являются основанием для реконструктивной операции. Эстетическая характеристика рубца преимущественно субъективна, с другой стороны, это состояние объективное, так как может быть оценено с помощью объективных критериев: насколько рубец заметен для окружающих и в какой степени он изменяет восприятие контуров кисти, т.е. эстетически приемлемые и эстетически не приемлемые кожные рубцы.

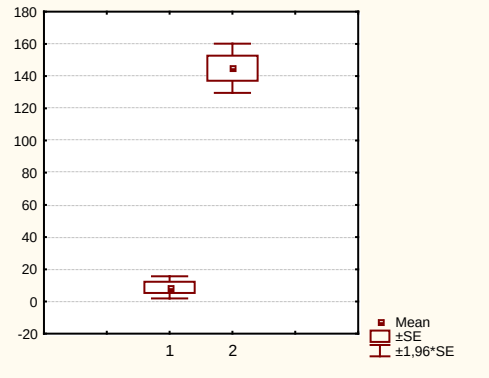
Таблица 1

Показатели захвата кисти до и после пластики обширных дефектов покровных тканей первого пальца кисти некровоснабжаемыми кожными лоскутами

Щипковый захват (χ^2 Мак-Немара (A/D) 16,41, p=0,029; (B/C) 26,04, p<0,001)		
До лечения	После лечения	
	Захвата нет	Захват есть
Захвата нет	1	28
Захват есть	0	21
Межпальцевый захват (χ^2 МакНамара (A/D) 24,04, p<0,001; (B/C) 22,04, p<0,001)		
	Захвата нет	Захват есть
Захвата нет	0	24
Захват есть	0	26
Плоскостной захват (χ^2 МакНамара (A/D) 28,26, p<0,001; (B/C) 14,06, p<0,001)		
	Захвата нет	Захват есть
Захвата нет	1	16
Захват есть	0	33
Крючковый захват (χ^2 МакНамара (A/D) 36,03, p<0,001; (B/C) 6,75, p=0,009)		
	Захвата нет	Захват есть
Захвата нет	0	11
Захват есть	1	38
Цилиндрический захват (χ^2 МакНамара (A/D) 14,09, p<0,001; (B/C) 25,04, p<0,001)		
	Захвата нет	Захват есть
Захвата нет	2	27
Захват есть	0	21
Шаровый захват (χ^2 МакНамара (A/D) 13,14, p=0,003; (B/C) 26,04, p<0,001)		
	Захвата нет	Захват есть
Захвата нет	2	28
Захват есть	0	20



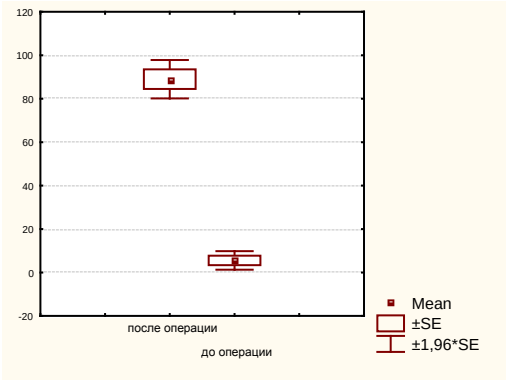
а (Sign тест: Z= 6,17; p<0,001)



б (Sign тест: Z= 6,17; p<0,001)

Рис. 3. Динамика сгибания (а) и разгибания (б) пальцев кисти до (1) и после (2) пластики обширных дефектов покровных тканей первого пальца кисти кровоснабжаемыми кожными трансплантатами

При планировании операций по восстановлению полноценных покровных тканей на конечностях, в частности на кисти, мы учитываем тот факт, что образование рубцов – это неотъемлемое последствие любой хирургической операции, оставляющей на теле рубец на всю жизнь.



Sign тест: Z= 6,17; p<0,001

Рис. 4. Динамометрия до и после оперативного лечения

Некровоснабжаемые кожные лоскуты не отвечают всем требованиям, предъявляемым к полноценным пластическим материалам. Островковые кожные лоскуты с антеградным или ретроградным кровотоками, все чаще используются для замещения обширных дефектов мягких тканей различных сегментов конечностей ввиду того, что с целью васкуляризации не требуют навыков микрохирургической техники. Поэтому в последние годы многие хирурги при реконструкции покровных тканей различных сегментов конечностей, в частности кисти, предпочитают в качестве пластического материала использовать островковые кожные лоскуты с осевым типом кровоснабжения. На кисти наиболее часто используется лоскут, кровоснабжаемый из бассейна лучевой артерии предплечья.

Таблица 2

Показатели захвата кисти до и после пластики обширных дефектов покровных тканей первого пальца кисти кровоснабжаемыми кожными трансплантатами

Щипковый захват (χ^2 Мак-Немара (A/D) 1,50, p=0,220; (B/C) 33,03, p<0,001)		
До лечения	После лечения	
	Захвата нет	Захват есть
Захвата нет	5	35
Захват есть	0	1
Межпальцевый захват (χ^2 МакНамара (A/D) 0,13, p=0,724; (B/C) 31,03, p<0,001)		
	Захвата нет	Захват есть
Захвата нет	4	33
Захват есть	0	4
Плоскостной захват (χ^2 МакНамара (A/D) 3,50, p=0,061; (B/C) 25,04, p<0,001)		
	Захвата нет	Захват есть
Захвата нет	3	27
Захват есть	0	11
Крючковый захват (χ^2 МакНамара (A/D) 6,67, p=0,009; (B/C) 24,04, p<0,001)		
	Захвата нет	Захват есть
Захвата нет	2	26
Захват есть	0	13
Цилиндрический захват (χ^2 МакНамара (A/D) 2,29, p=0,131; (B/C) 32,03, p<0,001)		
	Захвата нет	Захват есть
Захвата нет	1	34
Захват есть	0	6

продолжение таблицы 2

Шаровый захват (χ^2 МакНамара (A/D) 0,083, p<0,773; (B/C) 23,31, p<0,001)		
	Захвата нет	Захват есть
Захвата нет	7	28
Захват есть	1	5
Противопоставление (χ^2 МакНамара (A/D) 1,50, p=0,220; (B/C) 33,02, p<0,001)		
	Захвата нет	Захват есть
Захвата нет	1	35
Захват есть	0	40

Клинический пример (рис. 5). Пациент Д. 25 лет получил на производстве открытый перелом основной фаланги с травматической отслойкой покровных тканей первого пальца левой кисти. В экстренном порядке выполнены первичная хирургическая обработка раны и продольный остеосинтез спицей Киршнера. Через 7-9 дней после травмы наступил некроз мягких тканей вокруг раны основной фаланги. Кровообращение дистального сегмента пальца ухудшалось, так как имелось повреждение конечных тыльных ветвей лучей артерии. Наступала угроза вторичного тромбоза единственно сохранившейся ладонной пальцевой артерии бассейна. Выполнена операция – некрэктомия, накостный остеосинтез основной фаланги, закрытие дефекта покровных тканей пальца ротированным лоскутом, кровоснабжаемым из бассейна лучевой артерии предплечья. Послеоперационный период протекал без осложнений: раны зажили первичным натяжением, кожный лоскут полностью прижился, наступило сращение основной фаланги пальца.

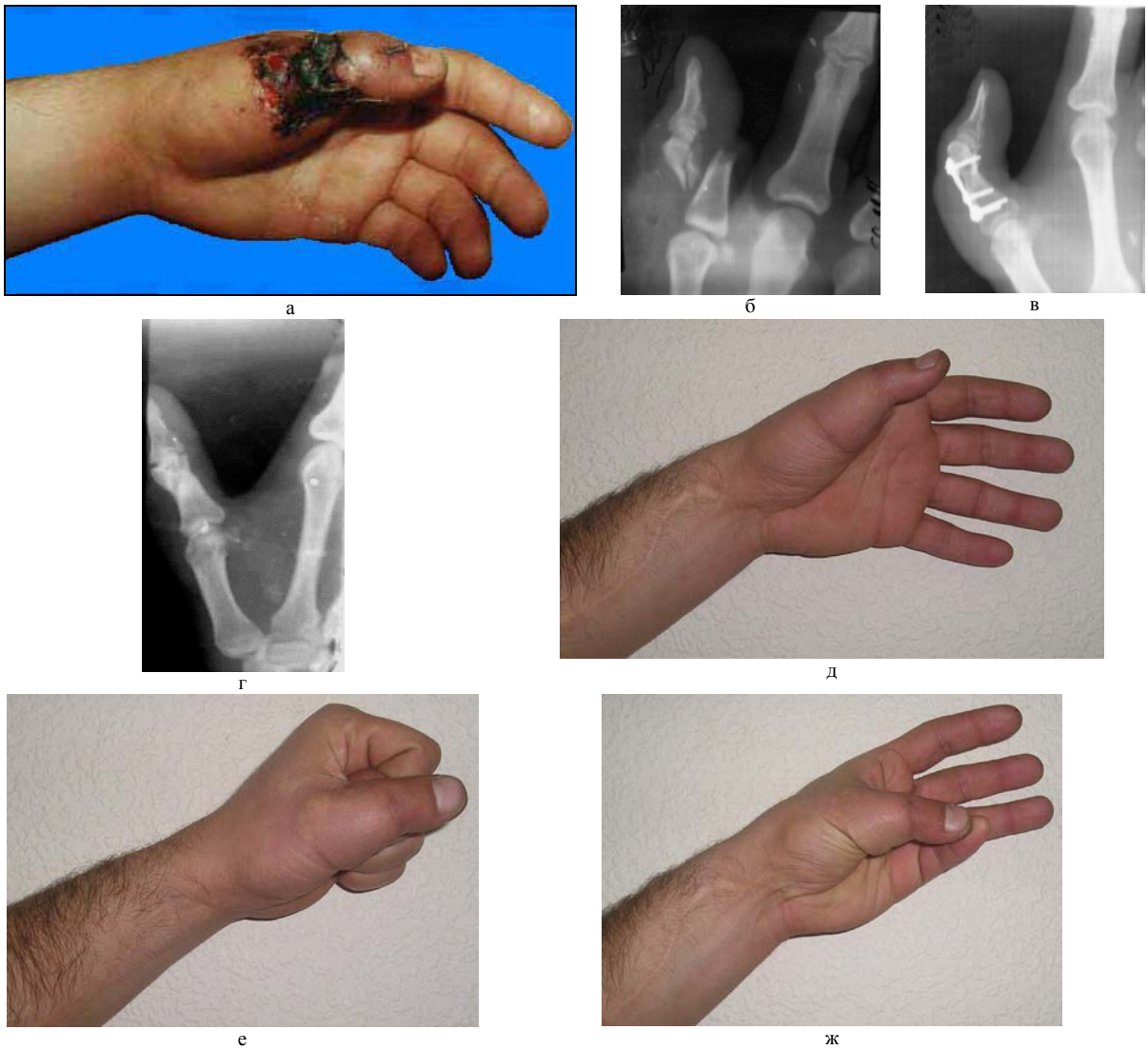


Рис. 5. Пациент Д., 25 лет. Диагноз: открытый перелом основной фаланги, травматическая отслойка покровных тканей первого пальца левой кисти: а – до операции; б – рентгенограмма кисти до операции; в – накостный остеосинтез основной фаланги пальца; г, д, е, ж – отдаленный результат лечения

В последующем, через 4 месяца, выполнено удаление металлоконструкции. При осмотре через 13 лет после травмы кожный покров пальца эстетически приемлем, движения в суставах пальца в полном объеме, все виды захвата кисти сохранены.

Выводы

1. При восстановлении мягких тканей первого пальца кисти необходимо не только максимальное и полноценное восстановление функциональной возможности, но и эстетической привлекательности травмированной кисти.

2. Использование островкового лоскута, кровоснабжаемого из бассейна лучевой артерии предплечья, при обширных дефектах мягких тканей первого пальца кисти позволяет улучшить эстетические и функциональные результаты хирургического лечения пациентов.

Сведения об авторах статьи:

Гарапов Ильнур Зиннурович – аспирант кафедры травматологии и ортопедии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Минасов Булат Шамильевич – д.м.н., зав. кафедрой травматологии и ортопедии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Валеев Марат Мазгарович - д.м.н., профессор кафедры травматологии и ортопедии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: valeevmm@rambler.ru.

Бикташева Элина Маратовна – аспирант кафедры травматологии и ортопедии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адани, Р. Микрохирургическая реконструкция травмированного большого пальца / Р. Адани, Э. Морандини // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2013. – № 1. – С. 14-20.
2. Байтингер, В.Ф. Кровоснабжение кожи венозных лоскутов / В.Ф. Байтингер, А.Н. Дзюман, О.С. Курочкина // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2012. – № 3. – С. 43-50.
3. Винник, С.В. Покровные дефекты пальцев и кисти / С.В. Винник, К.П. Пшениснов, И.О. Голубев, Е.А. Афонина// Курс пластической хирургии. – Рыбинск: Рыбинский дом печати, 2010. – С. 1187-1230.
4. Валеев, М.М. Реконструкция функциональных возможностей кисти с травматическим дефектом первого пальца на основе микрохирургических технологий / М.М. Валеев, И.З. Гарапов, Э.М. Бикташева // Практическая медицина. – 2015. – № 6. – С. 127-129.
5. Задний межкостный лоскут предплечья в реконструкции кисти / И.О. Голубев [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2015. – № 1. – С. 66-71.
6. Кутянов, Д.И. Современные принципы и тенденции использования осевых кровоснабжаемых лоскутов в реконструктивной хирургии конечностей / Д.И. Кутянов, Л.А. Родоманова // Травматология и ортопедия России. – 2015. – № 1. – С. 106-117.
7. Применение островковых и перфорантных лоскутов для замещения дефектов покровных тканей кисти / В.С. Мельников [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2014. – № 3. – С. 39-43.
8. Родоманова, Л.А. Реконструктивные микрохирургические операции при травмах конечностей: руководство для врачей / Л.А. Родоманова, А.Ю. Кочиш. – СПб.: РНИИТО, 2012. – 116 с.
9. Digital artery perforator flaps for fingertip reconstructions / I. Koshima [et al.] // Plast. Reconstr. Surg. – 2006. – № 118. – P. 1579-1584.
10. New workhorse flaps in hand reconstruction / J.B. Friedrich [et al.] // Hand. – 2012. – № 7 (1). – P. 45-54.

УДК 616.65–006.66:51–76
© Коллектив авторов, 2017

Т.В. Шатылко[1], В.М. Попков[1], А.Ю. Королев[1],
Р.Н. Фомкин[1], В.В. Кудряшов[2], В.З. Галимзянов[2]

МЕСТНАЯ АНЕСТЕЗИЯ ПРИ ТРАНСРЕКТАЛЬНОЙ БИОПСИИ ПРОСТАТЫ

[1]ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов
[2]ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

Целью исследования явилось сравнение методов анестезии при трансректальной биопсии простаты. В исследовании участвовали 150 пациентов, которым выполнялась биопсия простаты. Обезболивание проводилось одним из трех методов: интраректальное введение геля с анестетиком (группа I), перипростатическая блокада (группа II) и блокада тазового сплетения (группа III). Каждый пациент оценивал болезненность по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Регистрировались все осложнения биопсии.

Медиана оценки болезненности по ВАШ была значимо ниже в группах II и III по отношению к группе I ($p < 0.05$). Показатели в группах II и III между собой практически не отличались. Частота выявляемости рака оказалась выше в группах II и III, составляя 44% и 42% соответственно. Это значимо выше, чем выявляемость рака в группе I (22%; $p < 0,05$).

Таким образом, проводниковые методы анестезии при биопсии простаты оказались более эффективными, чем топическое нанесение лидокаинсодержащего геля. Перипростатическая блокада не отличалась по эффективности от блокады тазового сплетения.

Ключевые слова: рак простаты, биопсия простаты, обезболивание, перипростатическая блокада, блокада тазового сплетения, выявляемость рака, осложнения.

T.V. Shatylko, V.M. Popkov, A.Yu. Korolev,
R.N. Fomkin, V.V. Kudryashov, V.Z. Galimzyanov

LOCAL ANESTHESIA DURING TRANSRECTAL PROSTATE BIOPSY

The aim of the study was the comparison of methods of anesthesia during transrectal prostate biopsy. The study included 150 patients chosen for prostate biopsy procedure. Anesthesia was performed by one of three methods: intrarectal introduction of a gel anesthetic (group I), periprostatic blockade (group II) and the blockade of the pelvic plexus (group III). Each patient was assessed for pain by visual analogue scale (VAS). All complications after the biopsy were registered.

The median rating of pain at VAS was significantly lower in groups II and III compared to group I ($p < 0.05$). Indicators in groups II and III were almost identical. The frequency of cancer detection was higher in groups II and III, accounting for 44% and 42%, respectively. This is significantly higher than the cancer detection rate in group I (22%; $p < 0,05$).

Thus, conduction methods of anesthesia for prostate biopsy was more effective than topical application of lidocaine-containing gel. Periprostatic blockade did not differ in effectiveness from the blockade of the pelvic plexus.

Key words: prostate cancer, prostate biopsy, analgesia, periprostatic block, pelvic plexus block, cancer detection rate, complications.

Биопсия простаты – ключевой этап в ведении пациентов с подозрением на рак предстательной железы (РПЖ). От правильного выполнения этой рутинной процедуры зависит корректная диагностика РПЖ, которая во многом определяет дальнейшую судьбу пациента.

В большинстве случаев забор биопсийного материала выполняется специальной режущей иглой. Трансуретральная резекция (ТУР) предстательной железы также может считаться своеобразной формой биопсии, так как это вмешательство подразумевает получение срезов ткани с обязательным последующим патогистологическим исследованием. Действительно, в некоторых случаях ТУР простаты действительно приводит к обнаружению инцидентального рака, кодифицируемого как T1a-T1b в классификации TNM. Тем не менее диагностическая роль ТУР простаты ограничена тем, что при ней резецируется парауретральная ткань, а РПЖ в большинстве случаев развивается в периферических отделах органа. Полноценная эндоскопическая резекция ткани на периферии простаты невозможна ввиду риска перфорации так называемой хирургической капсулы. Поэтому, несмотря на соблазн провести операцию с лечебно-диагностической целью, на первом этапе в дифференциальной диагностике РПЖ и аденомы простаты должна проводиться пункционная биопсия, которая может выполняться трансректальным или трансперинеальным доступами. Несмотря на то, что при трансперинеальной биопсии легче соблюсти принципы асептики и антисептики, она не получила широкого распространения из-за большей травматичности. Кроме того, кожа промежности очень чувствительна, из-за этого трансперинеальная пункция невыполнима без обширной инфильтрации мягких тканей раствором местного анестетика. Как правило, в настоящее время трансперинеальная биопсия выполняется через координатную решетку для разметки предстательной железы перед началом брахитерапии или фокального лечения РПЖ [1, 2].

Наибольшее распространение получила методика трансректальной биопсии (ТРБ) простаты. Ранее эта манипуляция производилась параллельно с пальцевым ректальным исследованием, что позволяло прицельно пунктировать подозрительные участки плотной консистенции. Классической схемой биопсии предстательной железы под контролем пальца является так называемая секстантная биопсия, при которой происходит забор материала из 6 точек. В современной урологической практике секстантная ТРБ простаты с пальцевым контролем является неприемлемой ввиду своей низкой чувствительности, что особенно важно для контингента пациентов, которым может быть выполнена радикальная простатэктомия. Более чем у 50% кандидатов для радикального лечения РПЖ никаких изменений при пальпации предстательной железы не обнаруживается. На настоящий день оптимальным вариантом морфологической верификации диагноза РПЖ является ТРБ простаты с ультразвуковым наведением в различных модификациях, включая совмещение с магнитно-резонансной томографией (МРТ-fusion) [3].

Даже если оставить спорные вопросы о показаниях к первичной и повторной биопсии предстательной железы, существуют технические аспекты выполнения данной манипуляции, которые нуждаются в дальнейшем изучении и стандартизации. Одним из таких аспектов является анестезия, грамотное осуществление которой является ключевым компонентом успеха любого инвазивного медицинского вмешательства, особенно выполняющегося на органах урогенитальной системы [4].

По ряду причин стало практически повсеместным мнение, что для ТРБ простаты обезболивание не требуется: во-первых, локальное введение анестетика в слизистую прямой кишки является более трудоемким; во-вторых, считается, что над зубчатой линией прямой кишки болевые рецепторы отсутствуют. С этим мнением нельзя согласиться,

так как болезненной является сама пункция предстательной железы. Не следует исключать также возможность различных анатомических вариантов иннервации прямой кишки и анального канала, при которых трансректальная биопсия может быть выраженно болезненной, особенно при заборе материала из апикальной части простаты [5]. Неадекватная анестезия при ТРБ простаты может сказаться на качестве и количестве биопсийного материала, а также на частоте геморрагических осложнений. Надо учитывать и то, что некоторые пациенты могут отказаться от выполнения повторной биопсии предстательной железы, если первая процедура оказалась для них некомфортной [6].

Известен способ анестезии, заключающийся во введении в прямую кишку геля, содержащего местный анестетик (например «Инстиллагель»). Более совершенным методом является проводниковая анестезия путем введения 1% раствора лидокаина в область сосудисто-нервных пучков. Этот метод известен как метод Everest из-за визуального сходства ультрасонографической картиной места вкола иглы в сагиттальной проекции с видом заснеженной горной вершины [7]. В 2009 году H. Akpinar et al. предложили новый способ, основанный на блокаде тазового нервного сплетения, и ряд исследователей в дальнейшем подтвердили его эффективность [8]. Целью нашего исследования было сравнение этих методов.

Материал и методы

Исследование имело проспективный характер. В него было включено 150 пациентов, которым выполнялась ТРБ предстательной железы в онкологическом отделении Клинической больницы им. С.Р. Миротворцева СГМУ в 2015-2016 гг. Все пациенты перед биопсией заполняли форму информированного согласия на проведение данной процедуры. Показаниями к ТРБ было повышение уровня простатспецифического антигена (PSA > 4.0 нг/мл) и/или подозрение на РПЖ при пальцевом ректальном исследовании, что совпадало с критериями включения в исследование.

Критериями исключения были предшествующие биопсии простаты, аллергия на ксилокаин / лидокаин, нарушения функционирования системы гемостаза, хронические заболевания прямой кишки и анального канала, неврологические заболевания (включая диабетическую нейропатию) и глубокие когнитивные нарушения, подразумевающие неспособность оценить свое состояние по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Для антибиотикопрофилактики применялся ципрофлоксацин в стандартной дозировке перорально в день биопсии.

ТРБ выполнялась под УЗ-контролем на аппарате B-K Medical Pro Focus 2202 с использованием автоматического инструмента для биопсии ProMag. Все манипуляции выполнялись одним специалистом-урологом, прошедшим обучение по специальности «Ультразвуковая диагностика», с опытом выполнения более 500 трансректальных биопсий.

Пациент располагался в положении на левом боку с коленями, максимально приведенными к животу. Обезболивание проводилось одним из трех методов: в I группе пациентов – интраректальное введение геля с анестетиком («Катеджель» с лидокаина гидрохлоридом), во II группе – перипростатическая блокада по методике Everest в проекцию сосудисто-нервного пучка простаты под УЗ-наведением с помощью длинной аспирационной иглы с наконечником типа Chiba (по 5 мл 1% раствора лидокаина билатерально); в III группе – блокада тазового нервного сплетения по методике Akpinar et al. под УЗ-наведением с помощью длинной аспирационной иглы с наконечником типа Chiba (по 2 мл 2% раствора лидокаина билатерально).

Выбор метода анестезии производился случайным образом с помощью генератора случайных чисел (http://random.org); в каждую группу включалось максимально по 50 пациентов.

Забор биопсийного материала осуществлялся из 12 точек с помощью 25 см режущей иглы типа tru-cut и автоматического биопсийного пистолета ProMag. Каждого пациента просили оценить интенсивность болевых ощущений во время процедуры с помощью десятисантиметровой визуальной аналоговой шкалы (ВАШ).

Регистрировались все осложнения, включая артериальную гипотензию, гематурию, ректоррагию, уретроррагию, гемоспермию, симптомы со стороны нижних мочевыводящих путей (СНМП), фебрильную инфекцию и др. Между группами сравнивались медиана балла по ВАШ, выявляемость рака и частота осложнений.

Для статистического анализа использовался непараметрический тест Краскелла – Уоллиса и тест хи-квадрат. При значении p менее 0,05 различия считались статистически значимыми.

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациентов составил 65,1±8,5 года. Средний объем предстательной

железы – 57,9±3,0 см^3, а уровень PSA – 14,4±10,2 нг/мл.

Характеристика пациентов в группах I, II и III представлена в табл. 1.

Статистической разницы результатов пальцевого ректального исследования между группами не зафиксировано (p > 0,5). По возрасту, объему простаты и уровню PSA группы также были сопоставимы (p > 0,5 для всех параметров).

Медиана оценки болезненности по ВАШ была статистически значимо ниже в группах II и III по отношению к группе I (p < 0,05). В то же время показатели групп II и III между собой практически не отличались (медиана 1.1 против 1.3 соответственно). Частота выявляемости РПЖ оказалась выше в группах II и III, составляя 44% и 42% соответственно. Это статистически значимо выше, чем выявляемость РПЖ в группе I (22%; p < 0,05).

Таблица 1

Характеристика пациентов исследуемых групп

Показатель	Группа			p
	I	II	III	
Возраст, лет	64,9±8,5	65,0±8,4	64,7±9,0	> 0,5[a]
PSA, нг/мл	13,9±9,5	14,0±8,9	13,9±9,7	> 0,5[a]
Объем простаты, мл	58,5±25,5	60,3±28,5	59,4±27,7	> 0,5[a]
Показатель ВАШ, ед.	4,8±2,5	1,1±0,7	1,2±0,5	< 0,05[a]
Выявляемость рака, %	22	44	42	< 0,05[b]

a – тест Краскелла–Уоллиса, b – тест хи-квадрат.

Сумма баллов Глисона в случае обнаружения РПЖ не отличалась между группами. Так, частота выявления рака с индексом 3±3 составила 52%, 48% и 50% в группах I, II и III соответственно (p > 0,5).

В исследуемых группах наблюдались такие осложнения, как гематурия, ректоррагия, усугубление СНМП и вазовагальная реакция. Все осложнения успешно купированы консервативно. Частота развития осложнений представлена в табл. 2.

Биопсия простаты прошла развитие от процедуры под контролем пальца до полифокальной биопсии с ультразвуковым наведением. Несмотря на то, что эту процедуру считают безопасной и минимально инвазивной, во время ее проведения пациенты ощущают значительный дискомфорт [9]. Несколько клинических исследований продемонстрировали, что до 20% пациентов отмечают значительную боль во время пункции предстательной железы и отказываются от повторной биопсии без анестезии. Вследствие этого было предложено множество способов снижения болезненности и улучшения переносимости пациентами этой манипуляции [10].

Боль во время биопсии вызывается, главным образом, введением ультразвукового зонда с насадкой через анальный канал и манипулированием им в прямой кишке, а также прохождением иглы через капсулу предстательной железы, которая насыщена автономными симпатическими и парасимпатическими нервными волокнами.

Таблица 2

Частота осложнений исследуемых группах, %

Осложнения	Группа			p
	I	II	III	
Гематурия	50	40	38	> 0,5
Ректоррагия	28	12	10	> 0,05
СНМП	8	12	14	> 0,5
Вазовагальная реакция	20	0	2	< 0,0005

Примечание. Для сравнения использовался тест хи-квадрат.

Манипуляции ультразвуковым датчиком необходимы для адекватной визуализации и взятия материала из разных областей простаты. Часто РПЖ локализуется в верхушке железы, и именно апикальная биопсия зачастую является самым болезненным этапом [11]. Латерально-направленные биопсии из основания и середины железы приводят к повышению выявляемости РПЖ на 14-17%. При повторных биопсиях особенно важно брать материал из крайне латеральных участков и верхушки, так как эти зоны часто пропускают при первой процедуре. Поэтому вращение датчиком и дополнительные вколы необходимы для того, чтобы трансректальная биопсия была эффективной, но вместе с тем значительно усиливают болезненные ощущения [12].

Berger et al. сообщили о значительном снижении дискомфорта от манипуляций ультрасонографическим зондом при введении лидокаина в проекцию перипростатического нервного пучка. Авторы утверждали, что депонирование лидокаина оказывает влияние на автономную иннервацию стенки прямой кишки. Кроме того, анестезия волокон, обеспечи-

вающих афферентную иннервацию капсулы простаты, может снизить уровень тревожности пациента и делает процедуру более переносимой вследствие снижения спастичности тазовой мускулатуры.

В нашем исследовании медиана оценки по ВАШ была ниже в группах проводниковой анестезии, что подтверждает результаты Berger et al. Кроме того, в группах II и III оказалась выше выявляемость рака. Меньшая болезненность при биопсии может позволить оператору лучше визуализировать и спокойно пунктировать латеральные зоны и верхушку простаты, что может положительно влиять на эффективность выявления РПЖ.

Заключение. Наши результаты продемонстрировали, что проводниковые методы анестезии при биопсии простаты более эффективны, чем топическое нанесение лидокаинсодержащего геля. Вместе с этим оказалось, что эти методы положительно влияют на эффективность и безопасность выполнения процедуры, так как их использование сопровождается повышением выявляемости РПЖ и снижением частоты развития нежелательных явлений – вазовагальной реакции. Тем не менее перипростатическая блокада по Everest, по всей видимости, не отличалась по изучаемым параметрам от блокады тазового сплетения. Для подтверждения полученных данных требуются дополнительные исследования.

Сведения об авторах статьи:

Шатылко Тарас Валерьевич – ассистент кафедры урологии ФГБОУ ВО СГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России. Адрес: 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112. E-mail: shatylko@sar-urology.ru.

Попков Владимир Михайлович – д.м.н., зав. кафедрой урологии, ректор ФГБОУ ВО СГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России. Адрес: 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112.

Королев Александр Юрьевич – к.м.н., ассистент кафедры урологии ФГБОУ ВО СГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России. Адрес: 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112. E-mail: kay1973@bk.ru.

Фомкин Роман Николаевич – к.м.н., доцент кафедры урологии ФГБОУ ВО СГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России. Адрес: 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112. E-mail: rnfomkin@mail.ru.

Кудряшов Валентин Вадимович – ассистент кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: vkudryashov.uro@gmail.com.

Галимзянов Виталий Захитович – д.м.н., профессор кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Effect of intraprostatic local anesthesia during transrectal ultrasound guided prostate biopsy: comparison of 3 methods in a randomized, double-blind, placebo controlled trial / H.Y. Lee [et al.] // J Urol. – 2007. – 178:469-472.
2. Combined periprostatic and intraprostatic local anesthesia for prostate biopsy: a double-blind, placebo controlled, randomized trial / K. Cam [et al.] // J Urol. – 2008. – 180:141-144.
3. Диагностические возможности эндоректальной магнитно-резонансной томографии в стадировании рака предстательной железы / Ю.Г. Аляев [и др.] // Онкоурология. – 2007. – Т. 3. – С. 52-7.
4. Шатылко, Т.В. Пути совершенствования ранней диагностики рака предстательной железы / Т.В. Шатылко, А.Ю. Королев // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2015. – Т. 5. – № 4.
5. Transrectal ultrasonography (TRUS)- guided pelvic plexus block to reduce pain during prostate biopsy: a randomised controlled trial / T. Jindal [et al.] // BJU international. – 2015. – Vol. 115. – №. 6. – 892-896.
6. Intraprostatic local anesthesia with periprostatic nerve block for transrectal ultrasound guided prostate biopsy / L. Bingqian [et al.] // J Urol. – 2009. - 182:479–483.
7. Rueder, H. Sympathic and parasympathetic activation in heart rate variability in male hypertensive patients under mental stress / H. Rueder, R. Seibt, K. Scheuch // J. Hum. Hypertens. – 2004. – Vol. 18, № 5. – P. 307-335.
8. Glass A, Local Anesthesia for the Prostate Gland. In: Saadatniaki Asadolah., editor. Clinical Use of Local Anesthetics. Rijeka: InTech / A. Glass, S. Punnen, K. Shinohara. – 2012. –59-74.
9. Doppler ultrasonography-guided pelvic plexus block before systematic needle biopsy of the prostate: A prospective randomized study / H. Akpınar [et al.] // Urology. – 2009. – 74(2), 267-271.
10. Is it effective to perform two more prostate biopsies according to prostate-specific antigen level and prostate volume in detecting prostate cancer? Prospective study of 10-core and 12-core prostate biopsy / B.I. Yoon [et al.] // Urol J. – 2012. – 9:491-497.
11. Пушкарь, Д.Ю. Биопсия предстательной железы / Д.Ю. Пушкарь, А.В. Говоров. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
12. Optimization of initial prostate biopsy in clinical practice: sampling, labeling and specimen processing / M.A. Bjurlin [et al.] // J Urol. – 2013. – 189:2039-2046.
13. Local anesthesia type affects cancer detection rate in transrectal ultrasound guided prostate biopsy / M.Z. Temiz [et al.] // International Braz J Urol. – 2015. – 41(5), 859-863.

4-7 АПРЕЛЯ

УФА 2017

- II Медицинский Форум

НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН

- Специализированная выставка

+7(347)246 42 44, 246-42-72
med@bvkexpo.ru
www.nzrb.bvkexpo.ru

ВДНХ ЭКСПО
г.Уфа, ул.Менделеева,158

#медфорумуфа #медвыставкауфа

ПРАВИТЕЛЬСТВО РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РБ

БВК БАШКИРСКАЯ ВЫСТАВОЧНАЯ КОМПАНИЯ

ФГБОУ ВО БГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ

НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН

Медицинский форум-выставка

4-7 апреля 2017 г.

г. Уфа

ОРГАНИЗАТОРЫ:
Правительство РБ
Министерство здравоохранения РБ
Башкирская выставочная компания

НАУЧНАЯ ПОДДЕРЖКА:
Башкирский государственный медицинский университет

В апреле 2017 года в городе Уфе состоится Медицинский Форум-выставка «Неделя здравоохранения в Республике Башкортостан».

Это мероприятие **–одно из главных событий** отрасли региона, профессиональная платформа для представления новых технологий, услуг и оборудования. Она объединяет мощную научно-практическую программу и крупнейшую в Уфе специализированную выставку последних достижений в сфере здравоохранения.

Экспозиция будет ориентирована на руководителей медицинской и фармацевтической компаний, главных врачей, специалистов по маркетингу и сбыту. Также выставка будет интересна и полезна всем, кто следит за своим здоровьем и развитием медицинских технологий.

Выставка

Экспозиция представит специализированные товары для медучреждений и медработников: медицинское, лабораторное, диагностическое оборудование, изделия для врачебной практики. Медицинское оборудование и технику представят такие компании как «Амико» (Москва), «Башкирская медицинская техника», Медтехника РБ, «Орбита». Наборы реагентов, лабораторное оборудование, продукцию для врачебной практики и восстановительной медицины продемонстрируют «Вектор-Бест-Агидель», «Гекса-Поволжье», «Диснет» (Москва), КДЛ «Уфа-Тест», «МАКДЕЙЛ-Технологии» (Москва), «МедСил» (Мытищи), «Ремикс-медфарм», Уфимское протезно-ортопедическое предприятие и другие. Среди участников крупные медицинские центры и фармакологические компании.

Для справки. В 2016 году участие в выставке приняли более 130 экспонентов из 17 регионов РФ и Республики Казахстан на площади 5000 кв.м.

Выставка предполагает большую просветительскую работу с населением: лекции, презентации, акции, направленные на профилактику заболеваний и ведения ЗОЖ, а также проведение диагностических исследований и консультаций специалистами.

Для справки. В 2016 году за 4 дня работы выставки в акциях для населения приняли участие свыше 2 тысяч человек, было проведено более 1300 исследований и консультаций.

Форум

В 2017 году запланировано проведение более 70 научно-практических конференций, круглых столов и семинаров по таким направлениям, как медицинская профилактика, онкология, кардиология, реабилитация, в частности: «Актуальные проблемы педиатрии», «Актуальные вопросы по акушерству и гинекологии», «Безопасная и эффективная эксплуатация медицинской техники в медицинских организациях республики. Проблемы и пути из решения», «Метрологическое обеспечение учреждений здравоохранения РБ», «Кардиология и кардиохирургия – один взгляд на проблему», «Современное развитие лабораторной медицины», «Актуальные проблемы пульмонологии», «Актуальные вопросы эндоскопии», «Актуальные вопросы гастроэнтерологии», «Актуальные вопросы врачебно-физкультурной службы», «Ранняя диагностика детского рака», «Актуальные вопросы детской неврологии», «Актуальные вопросы нейрореабилитации» и другие.

Для справки. В 2016 году в 70 мероприятиях деловой программы «Недели здравоохранения в Республике Башкортостан» приняли участие 112 модераторов и 445 спикеров, 8568 слушателей.

Приглашаем принять участие в деловой программе
и выставочной экспозиции медицинского форума-выставки в Уфе!

БВК Башкирская выставочная компания

Тел./факс: (347) 246-42-44, 246-42-72
e-mail: med@bvkexpo.ru, **www.nzrb.bvkexpo.ru**

ВДНХ ЭКСПО

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 57.021
© Коллектив авторов, 2017

Л.Ф. Зайнуллина[1], Г.Р. Валиева[2], Г.Г. Ягафарова[2], Ю.В. Вахитова[1]

ОЦЕНКА ИММУНОТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ АРОМАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

[1]ФГБУН «Институт биохимии и генетики» Уфимского научного центра РАН, г. Уфа
[2]ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет», г. Уфа

В статье представлены результаты исследования влияния 2-метил-4-хлорфеноксиуксусной кислоты, пара-трет-бутилфенола, нафталина, γ-нафталинсульфокислоты на жизнеспособность клеток линии HEK293 (клетки эмбриональной почки человека) и Т-лимфоцитов человека. Оценка действия указанных соединений на функцию иммунокомпетентных клеток человека может быть полезна с точки зрения расширения представлений об иммунотропных свойствах данных ксенобиотиков. Клетки линии HEK293 и мононуклеары периферической крови человека инкубировали с исследуемыми веществами (нафталин, пара-трет-бутилфенол, 2-метил-4-хлорфеноксиуксусная кислота и γ-нафталинсульфокислота) в течение 48 часов, после чего проводили дифференциальный подсчет клеток с использованием трипанового синего в камере Горяева. У всех исследованных соединений отсутствует цитотоксическое действие в диапазоне концентраций 1-100 мкМ в отношении клеток HEK203. Кроме того, показана их способность незначительно угнетать выживаемость митоген стимулированных Т-клеток, причем, наиболее значимо данный эффект проявлялся у 2-метил-4-хлорфеноксиуксусной кислоты.

Ключевые слова: ксенобиотики, 2-метил-4-хлорфеноксиуксусная кислота, пара-трет-бутилфенол, нафталин, γ-нафталинсульфокислота, Т-лимфоциты человека, клетки линии HEK293, жизнеспособность.

L.F. Zaynullina, G.R. Valieva, G.G. Yagafarova, Yu.V. Vakhitova

EVALUATION OF IMMUNO-TOXICOLOGICAL PROPERTIES OF AROMATIC COMPOUNDS

In this paper the effect of 2-methyl-4-chlorophenoxyacetic acid, p-tert-butylphenol, naphthalene, γ-naphthalenesulfonic on viability of HEK293 cells (human embryonic kidney cells) and human T-lymphocytes has been studied. Evaluation of action of these compounds on the immune function of human cells can be useful in terms of expansion of representations about potential immunotropic properties of above mentioned xenobiotics. The HEK293 cell line and mononuclears of human peripheral blood were incubated with tested substances (naphthalene, p-tretbutilfenol, 2-methyl-4-chlorophenoxyacetic acid and γ-naphthalenesulfonic acid) for 48 hours, then subjected to a differential cell count using trypan blue in Goryaev's chamber. All the tested compounds showed no cytotoxicity in a concentration range of 1 - 100 mkM in HEK293 cells. Moreover, the ability of compounds to insignificantly inhibit the survival of mitogen-stimulated T-cells was demonstrated and more prominent effect was observed for 2-methyl-4-chlorophenoxyacetic acid.

Key words: xenobiotics, 2-methyl-4-chlorophenoxyacetic acid, p-tert-butylphenol, naphthalene, γ-naphthalenesulfonic, human T-lymphocytes, HEK293 cell lines, viability.

Ароматические соединения представлены обширной группой веществ, нашедших применение в различных отраслях народного хозяйства. С промышленными ароматическими соединениями взаимодействует значительный контингент работников, занятых в производстве и использовании пестицидов, инсектицидов, сырья для производства лаков, красок, пластификаторов, при синтезе полимерных материалов и др. К числу широко используемых веществ относятся 2-метил-4-хлорфеноксиуксусная кислота, пара-трет-бутилфенол, нафталин, γ-нафталинсульфокислота (см. рисунок).

Рис. Структуры исследованных веществ

В частности, 2-метил-4-хлорфеноксиуксусная кислота (МЦПА) – гербицид, являющийся действующим веществом таких препаратов, как «Пума-Плюс» и «Агритокс» (Bayer AG, Германия) [18]. Пара-трет-бутилфенол применяется в качестве сырья для синтеза фе-

нольных смол, которые используются в производстве лаков, красок и пластификаторов, вулканизирующих агентов [4]. Основная область применения нафталина – производство фталевого ангидрида. Применение нафталина в сельском хозяйстве в настоящее время ограничивается обработкой кондиционных семян пшеницы, ржи, ячменя, овса и овощных культур против мучных клещей. γ-Нафталинсульфокислота повсеместно используется в производстве β-нафтола, нафтиламин-, нафтол- и аминонафтолсульфокислот, а при синтезе сополимерных суперпластификаторов – для создания добавок в бетон [1].

Как известно, иммунная система наиболее чутко реагирует на изменение химического гомеостаза организма. Подавляющее большинство ксенобиотиков так или иначе изменяют иммунологическую реактивность организма. Несмотря на то, что санитарно-токсикологические параметры 2-метил-4-хлорфеноксиуксусной кислоты, пара-трет-бутилфенола, нафталина, γ-нафталинсульфокислоты достаточно хорошо изучены, иммунотропные эффекты указанных веществ охарактеризованы недостаточно. Необходимость акцентировать внимание на иммунотоксикологических свойствах этих ароматических соединений связана с имеющимися в литературе данными об их негативном влиянии на иммунокомпетентные клетки и повышенном риске развития гематологических и лимфопролиферативных заболеваний, в частности неходжкинских лимфом [5,6,7].

В общем комплексе мероприятий, направленных на снижение рисков последствий влияния ароматических соединений как экотоксикантов, важная роль принадлежит биологическим исследованиям, оценивающим влияние химических факторов на организм человека. В литературе имеются сведения о токсичности указанных выше соединений для различных видов животных, а также о результатах исследований, проведенных с использованием различных тканей и клеток человека *in vitro* [8]. Тем не менее оценка опасности этих соединений для здоровья человека остается достаточно противоречивыми, что может быть обусловлено недостатком знаний о механизмах и особенностях биологического и токсикологического действий веществ. Использование различных методических подходов позволяет получить наиболее полное представление об опасности тех или иных соединений. В частности, методы оценки токсичности, дополняющие классические тесты на экспериментальных животных, а именно, модели с использованием культур клеток млекопитающих, находят все более широкое применение в биолого-токсикологических исследованиях [2]. Кроме того, иммунологические методы являются составной частью методических схем по обоснованию допустимых концентраций и уровней вредных химических веществ, что позволит более широко охарактеризовать механизмы их действия, установить критерии оценки вредности и показатели эффективности профилактических мероприятий [3].

В данной работе нами проведено изучение влияния ряда ароматических соединений (2-метил-4-хлорфеноксиуксусной кислоты, пара-трет-бутилфенола, нафталина, γ-нафталинсульфокислоты) на жизнеспособность клеток линии HEK293 и Т-лимфоцитов человека. Отметим, что оценка действия указанных соединений на функцию иммунокомпетентных клеток человека может быть полезна с точки зрения расширения представлений об иммунотропных свойствах данных ксенобиотиков.

Материал и методы

Анализ влияния соединений на жизнеспособность клеток условно-нормальной линии HEK293 (клетки эмбриональной почки человека) и Т-лимфоцитов человека проводили с использованием витального красителя - трипанового синего [9].

Клетки линии HEK293 культивировали в среде ДМЕМ («Биолот», Россия) в присутствии 10% эмбриональной телячьей сыворотки («Invitrogen», США), 2 мМ L-глутамина и 50 мкг/мл гентамицина сульфата.

Фракцию мононуклеаров выделяли из периферической венозной крови условно здоровых доноров – добровольцев (12 человек). Все доноры давали информированное согласие на участие в исследовании. Выделение фракции мононуклеаров проводили по стандартной методике центрифугирования в градиенте плотности фиколла (1,077 г/см^3) [10]. Полученные клетки отмывали дважды (10 мин, 110 g) бессывороточной средой RPMI-1640 («ПанЭко», Россия) в присутствии 2 мМ L-глутамина и 50 мкг/мл гентамицина сульфата. С целью элиминации фракции гранулоцитов и моноцитов клетки далее инкубировали в течение 24-х часов в 48-луночных планшетах («Costar», США) (37^o, 5% CO_2) в полной среде культивирования RPMI-1640 в присутствии 10% эмбриональной телячьей сыворотки. Концентрация клеток в культуре составляла 2×10^6 кл/мл. Мононуклеары стимулировали фитогемагглютинином (10 мкг/мл).

В каждую лунку вносили исследуемые соединения (нафталин, пара-трет-бутилфенол, 2-метил-4-хлорфеноксиуксусная кислота и γ-нафталинсульфокислота) в конечных концентрациях 1, 10 и 100 мкМ (в 0,1 % ДМСО) и инкубировали в течение 48 часов. По окончании инкубации проводили дифференциальный подсчет клеток с использованием 0,1% раствора трипанового синего в камере Горяева с использованием объектива Plan-Apo 40x/0.65 («AxioPlan», Carl Zeiss, Германия). Данные представляли в виде процента живых клеток по отношению к общему числу клеток. Данные, полученные в 3-х независимых экспериментах, выражали в виде среднего значения 3-х измерений для каждой концентрации со стандартной ошибкой среднего по отношению к значениям контроля (0,1% ДМСО), принятого за 100%. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли в рамках стандартного пакета методов статистического анализа Statistica 6.0 для Windows (StatSoft, США), применяя парный критерий Стьюдента.

Работа получила одобрение в Локальном этическом комитете при ФГБУН «Институт биохимии и генетики» Уфимского научного центра РАН.

Результаты и обсуждение

Как следует из полученных данных (табл. 1), все исследованные соединения не оказывали влияния на жизнеспособность клеток HEK293, что свидетельствует об отсутствии цитотоксического действия соединений в отношении этого типа клеток в указанном диапазоне концентраций (от 1 до 100 мкМ).

Таблица 1

Влияние исследуемых веществ на жизнеспособность клеток линии HEK293, процент от контроля

Вещество	Концентрация		
	1 мкм	10 мкМ	100 мкМ
Нафталин	110,2±1,4	105,5±2,1	93,9±0,74
Пара-трет-бутилфенол	112,4±1,7	108,3±1,4	95,8±0,3
МЦПА	105,8±1,8	103,3±1,8	98,6±1,4
γ-Нафталинсульфокислота	96,5±2,2	95,5±2,6	84,9±0,9

Примечание. Данные представлены в виде процента живых клеток по отношению к контрольной группе, выживаемость в которой принята за 100%±стандартная ошибка среднего (n=3).

При изучении влияния ароматических соединений на уровень жизнеспособности нестимулированных Т-лимфоцитов в условиях *in vitro* нами также не было обнаружено прямого цитотоксического эффекта. В то же время эффект нафталина, пара-трет-бутилфенола, 2-метил-4-хлорфеноксиуксусной кислоты и γ-нафталинсульфо-кислоты на жизнеспособность митоген-стимулированных лимфоцитов человека имеет иной характер (табл. 2). Для всех исследованных соединений показана их способность незначительно угнетать выживаемость митогенстимулированных Т-клеток, причем, наиболее значимо данный эффект проявлялся у 2-метил-4-хлорфеноксиуксусной кислоты.

Таблица 2

Влияние исследуемых веществ на жизнеспособность Т-лимфоцитов человека, процент от контроля

Вещество	Концентрация		
	1 мкм	10 мкМ	100 мкМ
Нестимулированные Т-лимфоциты			
Нафталин	106,2±0,2	102,5±1,9	97,2±1,8
Пара-трет-бутилфенол	107,2±1,1	96,5±0,2	91,3±2,6
МЦПА	102,2±2,3	93,3±2,9	89,1±2,4
γ-Нафталинсульфокислота	107,8±0,6	92,2±1,1	90,6±2,5
ФГА-активированные Т-лимфоциты			
Нафталин	86,2±0,7	72,4±1,7	67,6±0,3*
Пара-трет-бутилфенол	97,8±1,6	76,5±0,8	59,3±1,6*
МЦПА	82,6±2,3	63,3±1,9	52,1±0,4*
γ-Нафталинсульфокислота	97,4±1,6	82,8±2,1	47,6±1,9*

Примечание. Данные представлены в виде процента живых клеток по отношению к соответствующему контролю, выживаемость в котором принята за 100%±стандартная ошибка среднего (* p<005 относительно соответствующего контроля; n=3).

Полученные нами данные частично подтверждают литературные сведения. Так, показано, что низкие концентрации нафталина (в диапазоне 50-100 мкМ) не оказывают влияния на выживаемость лимфоцитов человека, тогда как более высокие концентрации (500-1000 мкМ) снижают пролиферацию клеток в среднем на 63 % [11]. Сходные данные получены и в работе M. Kapuci и соавт., результаты которой не показали отсутствие негативного эффекта нафталина на жизнеспособность и пролиферацию лимфоцитов человека в диапазоне концентраций до 100 мкМ [12].

Известно, что цито- и генотоксичность нафталина обусловлены образованием активных метаболитов – 1,4-нафтохинона и 1,2-

нафтохинона, которые вызывают повреждение ДНК путем связывания с атомами N3 и N7 гуанина и аденина. Кроме того, указанные метаболиты индуцируют окислительный стресс, выявленный в клетках многих типов, в том числе в лимфоцитах человека [12]. Вероятно, отсутствие цитотоксического действия нафталина в отношении HEK293 связано с тем, что в данном типе клеток не экспрессируются (или экспрессируются на чрезвычайно низком уровне) ферменты системы цитохрома P450 (CYP1A1, CYP1A2, CYP2A1, CYP2E1, CYP2F2), обеспечивающие метаболизм нафталина с образованием активных продуктов (1-нафтол, 2-нафтол, нафталин-1 и др.). В исследовании C. Diodovich и соавт. установлено, что нафталин вызывает снижение экспрессии генов, вовлеченных в механизмы дифференциации иммунокомпетентных клеток, и активацию онкогенов, участвующих в пролиферации и контроле клеточного цикла [13].

A.Faustini и соавт. при обследовании сельскохозяйственных рабочих, контактирующих с МЦПА (2-метил-4-хлорфеноксиуксусная кислота), было отмечено снижение пролиферативного ответа лимфоцитов на митогенную стимуляцию [14]. Кроме того, в этом же исследовании выявлено снижение процента CD4+, CD8+ и NK-клеток, что, по мнению авторов, свидетельствует об иммуносупрессивном эффекте МЦПА.

Пара-трет-бутилфенол, как следует из полученных нами данных, также не оказывает цитотоксического действия в отношении клеток HEK293 и незначительно снижает пролиферацию Т-клеток человека. Пара-трет-бутилфенол используется в качестве промежуточного агента при производстве смол, модификатора и стабилизатора для полимеров; основной путь поступления в организм человека – ингаляционный и трансдермальный. В доступной нам литературе отсутствуют сведения об иммунотропном действии пара-трет-бутилфенола. Одним из последствий хронической интоксикации пара-трет-бутилфенолом является профессиональное витилиго вследствие утраты функциональных меланоцитов [15]. Отмечаются также случаи развития аллергического контактного дерматита у рабочих, длительно контактирующих с формальдегидными смолами, содержащими пара-трет-бутилфенол, что, вероятно, связано с иммунотропными свойствами данного вещества [16]. Как известно, аллергический контактный дерматит обусловлен реакцией гиперчувствительности замедленного типа, в основе которой находится опосредованный Т-клетками воспалительный ответ, при котором стимуляция антигенспецифических Т-клеток-эффекторов приводит к активации макрофагов, местному воспалению и отеку тканей. Показанное нами ингибирующее влияние пара-трет-бутилфенола на жизнеспособность Т-лимфоцитов человека, вероятно, свидетельствует о наличии иммуносупрессивных свойств у данного соединения, что может быть одной из причин повышения риска развития реакций гиперчувствительности замедленного типа.

γ-Нафталинсульфокислота, как следует из данных литературы, не обладает иммуногенными свойствами. Так, в работе S. Rusconi и соавт. показано, что полимеры нафталинсульфокислоты не являются цитотоксическими в отношении клеток человека и не ингибируют антигензависимую пролиферацию Т-клеток [17].

Выводы

1. Изучено влияние нафталина, 2-метил-4-хлорфеноксиуксусной кислоты, пара-трет-бутилфенола и γ-нафталинсульфокислоты на жизнеспособность клеток человека HEK293. Показано отсутствие цитотоксического действия соединений в диапазоне концентраций 1-100 мкМ.

2. Установлен незначительный ингибирующий эффект нафталина, 2-метил-4-хлорфеноксиуксусной кислоты, пара-трет-бутилфенола и γ-нафталинсульфокислоты на жизнеспособность митогенстимулированных Т-лимфоцитов человека.

Сведения об авторах статьи:

Зайнуллина Лиана Фанзилевна – к.б.н., н.с. ФГБУН «Институт биохимии и генетики» УНЦ РАН. Адрес: 450054, г. Уфа, пр-т Октября, 71. E-mail: zainullinalf@gmail.com.

Валиева Гульназ Ришатовна – магистрант кафедры прикладной экологии ФГБОУ ВО УГНТУ. Адрес: 450062, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1. E-mail: v-gulnaz1993@yandex.ru.

Ягафарова Гузель Габдулловна – д.т.н., профессор, зав. кафедрой прикладной экологии ФГБОУ ВО УГНТУ. Адрес: 450062, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1.

Вахитова Юлия Венеровна – д.б.н., зав. лабораторией молекулярной фармакологии и иммунологии ФГБУН «Институт биохимии и генетики» УНЦ РАН. Адрес: 450054, Уфа, пр-т Октября, 71. E-mail: juvv73@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вовк, А. Добавки на основе сополимеров нафталинсульфокислоты: теория и практическое использование / А. Вовк // Технологии бетонов. – 2010. – №11-12. – С. 10-12.
2. Целоусова, О.С. Механизмы и методы оценки цитотоксичности: учебное пособие / О.С. Целоусова, Ю.В. Вахитова, В.А. Вахитов. – Уфа: Изд-во ГБОУ ВПО БГМУ Минздравсоцразвития России, 2012. – 112 с.
3. Забродский, П.Ф. Иммунотоксикология ксенобиотиков / П. Ф. Забродский, В.Г. Мандыч. – Саратов: СВИБХБ, 2007. – 420 с.

4. Klonne, D.R. Acute toxicity and primary irritation of para-tertiary butylphenol / D.R. Klonne, R.C. Myers, D.J. Nachreiner // Drug and chemical toxicology. – 1988. – Vol. 11, №1. – P. 43-54.
5. Pesticide exposure as risk factor for non-Hodgkin lymphoma including histopathological subgroup analysis / M. Eriksson [et al.] // Int J Cancer. – 2008. – Vol.123, №7. – P. 1657-1663.
6. Santucci, K. Association of naphthalene with acute hemolytic anemia / K. Santucci, B. Shah // Acad Emerg Med. – 2000. – Vol. 7, №1. – P. 42-47.
7. Pesticide exposure and lymphohaematopoietic cancers: a case-control study in an agricultural region (Larissa, Thessaly, Greece) / M. Kokouva [et al.] // BMC Public Health. – 2011. – №. 11. – P. 5-13.
8. EPA Health Effects Notebook for Hazardous Air Pollutants [Электронный ресурс]. URL: http://www3.epa.gov/ttn/atw/hlthef/naphthal.html (дата обращения: 18.11.2016).
9. Louis, K.S. Cell viability analysis using trypan blue: manual and automated methods / K.S. Louis, A. C. Siegel // Methods Mol Biol. – 2011. – Vol. 740. – P. 7-12.
10. Böyum, A. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood. Isolation of monuclear cells by one centrifugation, and of granulocytes by combining centrifugation and sedimentation at 1 g / A Böyum // Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl. – 1968. – Vol. 97. – P. 77-89.
11. Metabolism and cytotoxicity of naphthalene and its metabolites in isolated murine Clara cells / C.H. Chichester [et al] // Molecular Pharmacology. – 1994. – Vol. 45, №4. – P. 664-672.
12. Determination of cytotoxic and genotoxic effects of naphthalene, 1-naphthol and 2-naphthol on human lymphocyte culture / M. Kapuci [et al.] // Toxicology and Industrial Health. – 2014. – Vol. 30, №1. – P. 82-89.
13. Naphthalene exposure: effects on gene expression and proliferation in human cord blood cells / C. Diodovich [et al.] // J. Biochem. Mol. Toxicol. – 2003. – Vol. 17, №5. – P. 286-294.
14. Immunological changes among farmers exposed to phenoxy herbicides: preliminary observations / A. Faustini [et al.] // Occup Environ Med. – 1996. – Vol. 53, №9. – P. 583-585.
15. Bajaj, A.K. Contact depigmentation from free para-tertiary-butylphenol in bindi adhesive / A.K. Bajaj, S.C. Gupta, A.K. Chatterjee // Contact Dermatitis. – 1990. – Vol. 22, №2. – P. 99-102.
16. Zimerson, E. Contact allergy to the monomers in p-tert-butylphenol-formaldehyde resin / E. Zimerson, M. Bruze // Contact Dermatitis. – 2002. – Vol. 47, №3. – P. 147-153.
17. Naphthalene sulfonate polymers with CD4-blocking and anti-human immunodeficiency virus type 1 activities / S. Rusconi [et al.] // Antimicrob Agents Chemother. – 1996. – Vol. 40, №1. P. 234-236.
18. Bayer CropScience Россия URL: http:// http://www.bayercropscience.ru/ru/MTSPA.html (дата обращения: 18.11.2016).

УДК 611.018.4:616-099:622.343.5
© Г.Р. Давлетгареева, Е.Р. Фаршатова, Ф.Х. Камилов, 2017

Г.Р. Давлетгареева, Е.Р. Фаршатова, Ф.Х. Камилов

НЕФЕРМЕНТАТИВНОЕ ЗВЕНО АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ КОМПОНЕНТАМИ МЕДНО-ЦИНКОВОЙ КОЛЧЕДАННОЙ РУДЫ

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

При моделировании хронической интоксикации элементами руды у экспериментальных животных происходит накопление в костях ряда тяжелых металлов (меди, цинка, стронция, железа, марганца, кадмия, свинца, ртути), усиление костной резорбции, изменение оксидантно-антиоксидантного баланса с превалированием оксидативных процессов. Однако патогенетические и патохимические механизмы действия комплекса этих элементов на костную ткань остаются неясными и требуют дальнейшего изучения.

Цель исследования – оценить уровень основных компонентов неферментативного звена антиоксидантной системы в костной ткани при длительном поступлении компонентов медно-цинковой колчеданной руды.

Хроническая интоксикация половозрелых белых крыс компонентами медно-цинковой колчеданной руды при внутрижелудочковом введении суспензии измельченного порошка руды в 2% растворе крахмала приводила к снижению показателей содержания в костной ткани α-токоферола, аскорбиновой кислоты, глутатиона восстановленного, свободных тиоловых групп, достигающих статистической значимости к концу третьего месяца. Обсуждаются патохимические механизмы развития остеопенического синдрома при действии элементов руды цветных металлов.

Ключевые слова: остеопенический синдром, элементы медно-цинковой колчеданной руды, костная ткань, α-токоферол, аскорбат, глутатионвосстановленный, свободные тиоловые группы.

G.R. Davletgareeva, E.R. Farshatova, F.Kh. Kamilov

NON-ENZYMATIC LINK OF BONE TISSUE ANTIOXIDANT PROTECTION DURING INTOXICATION WITH COMPONENTS OF COOPER-ZINC PYRITIC ORE

Modeling chronic intoxication with elements of ore in experimental animals leads to accumulation in the bones of some heavy metals (copper, zinc, strontium, iron, manganese, cadmium, lead, mercury), increased bone resorption, changes of oxidant-antioxidant balance with the prevalence of oxidative processes. However, pathogenetic and pathochemical mechanisms of action of these elements on bone remain unclear and require further study.

The purpose of the study was to assess the level of the main components of the non-enzymatic link of the antioxidant system in the bone tissue under prolonged intake of the components of copper-zinc pyritic ore.

Chronic intoxication of sexually mature white rats with components of copper-zinc pyritic ore by intraventricular injection of crushed ore powder suspension in 2% solution of starch led to decrease in the bone tissue of α-tocopherol, ascorbic acid, glutathione restored, free thiol groups, reaching statistical significance by the end of the third month. The paper discusses the pathochemical mechanisms of development of osteopenic syndrome under action of elements of ores of nonferrous metals.

Key words: osteopenic syndrome, elements of copper-zinc pyritic ore, bone tissue, α-tocopherol, ascorbate, glutathione restored, free thiol groups.

Рабочие предприятий по добыче и обогащению руды цветных металлов имеют длительный контакт с тяжелыми металлами и другими токсическими элементами. Среди комплекса негативных факторов, действующих на горняков, добывающих медно-цинковую колчеданную руду, ведущую роль играет воздействие полиметаллической пыли, выделение которой сопровождает все основные технологические процессы добычи [2]. Образование рудничной пыли достигает интенсивности до 2,5 ПДК. Она является высокодисперсной и содержит в своем составе более 80 компонентов, включающих медь, цинк, железо, свинец, сурьму, кадмий, ртуть, хром, мышьяк, серебро и другие элементы, которые попадают в организм горняков и накапливаются в тканях [1]. Действие элементов, содержащихся в рудах, приводит к нарушению метаболических и физиологических процессов в различных органах и тканях, включая соединительную и костную. Неслучайно болезни костно-мышечной и соединительной ткани у работающих на предприятиях по добыче и обогащению цветных металлов занимают в структуре заболеваемости с временной утратой трудоспособности высокое ранговое место [2,3]. Распространенность этого класса болезней среди горняков связана также с развитием такой хронической патологии, как остеопороз. У горняков, добывающих медно-цинковую руду подземным способом, снижение костной прочности обнаруживается значительно чаще, чем у работников наземных служб горнодобывающего предприятия, и коррелирует со стажем работы по добыче руды [5,11]. При моделировании хронической интоксикации элементами руды у экспериментальных животных происходит накопление в костях ряда тяжелых металлов (меди, цинка, стронция, железа, марганца, кадмия, свинца, ртути), усиление костной резорбции, изменение оксидантно-антиоксидантного баланса с превалированием оксидативных процессов [5,11]. Однако патогенетические и патохимические механизмы действия комплекса этих элементов на костную ткань остаются неясными и требуют дальнейшего изучения.

Цель исследования – оценить уровень основных компонентов неферментативного звена антиоксидантной системы в костной ткани при длительном поступлении компонентов медно-цинковой колчеданной руды.

Материал и методы

Эксперименты проведены на 36 половозрелых белых крысах-самцах массой 200-240 г. Опытной группе животных с помощью специального металлического зонда внутрижелудочно ежедневно в течение 3-х месяцев вводили суспензию измельченного порошка медно-цинковой колчеданной руды в 2% растворе крахмала из расчета 60 мг на 100 г массы животного. Расчет вводимой дозы порошка руды осуществляли исходя из минимальной токсичной дозы меди, составляющей для крыс 2,11 мг на 100г массы [9] и среднего содержания ее в руде – 3,5%. Животные контрольной группы получали внутрижелудочно 2% раствор крахмала. Для экспериментов использовали руду Учалинского месторождения, добываемую ОАО «Учалинский горно-обогатительный комбинат», г. Учалы.

Животные содержались в одинаковых условиях вивария на стандартной диете. Через 1, 2 и 3 месяца животных под легким эфирным наркозом выводили из эксперимента и в гомогенатах эпифизов бедренных костей определяли содержание восстановленного глутатиона (ГВ) [6], свободных тиоловых групп (СТГ) [12], α-токоферола [14], аскорбиновой кислоты [16] и общую антиокислительную активность (ОАА) [7]. Концентрацию белка в гомогенатах изучали по Лоури.

Статическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета программы Statistica 6,0 for Windows с определением в группах значений медианы (Me), нижнего и верхнего квартиля [Q_1-Q_3]. Сравнение групп проводили с использованием критерия Манна–Уитни с поправкой Бонферони. Различия считали значимыми при $P \leq 0,05$, а при $P<0,1$ различия оценивали как статистически вероятными.

Результаты и обсуждение

Длительное поступление компонентов медно-цинковой колчеданной руды в организм животных постепенно снижало уровень показателей антиоксидантной защиты в костной ткани, который к концу третьего месяца эксперимента достигал статистической значимости (см. таблицу). Так, общая антиоксидантная активность костной ткани через 3 месяца интоксикации составляла лишь 71,4% от первоначального уровня. Истощение антиокислительных резервов при хронической интоксикация компонентами руды может быть следствием разных механизмов.

Ряд металлов с переменной валентностью (Fe, Cu и др.) в свободном состоянии стимулируют течение свободнорадикальных процессов, инициируя образование активных форм кислорода [8,9]. Активное потребление антиоксидантных ресурсов в костной ткани может быть следствием накопления в ней

этих элементов. Так, α-токоферол, относящийся к группе жирорастворимых фенольных антиоксидантов, является эффективным перехватчиком гидроксильного, пероксидных и алкоксильных радикалов, находится в липидном бислое и защищает остатки ненасыщенных жирных кислот липидов биологических мембран [8]. Основными антиоксидантами цитозоля клеток являются аскорбиновая кислота и восстановленные тиолы, в частности глутатион и свободные тиоловые группы других пептидов и белков [15]. Аскорбиновая кислота реагирует с супероксиданионом, гидроксилрадикалом, пероксидным и алкоксильным радикалами, синглетным кислородом, в результате чего образуется дегидроксиаскорбатный радикал, который восстанавливается за счет глутатионового цикла. Наличие достаточного количества аскорбата необходимо для регенерации окисленного токоферола [4]. Вместе с тем в присутствии свободных ионов железа, меди и некоторых других металлов переменной валентности, а значительное увеличение их содержания в костной ткани экспериментальных животных при хронической интоксикации компонентами медно-цинковой колчеданной руды было установлено ранее [5, 11], аскорбиновая кислота проявляет прооксидантное действие [4], и в условиях длительного воздействия руды аскорбиновая кислота может быть не только антиоксидантом, но и прооксидантом.

Таблица

Общая антиокислительная активность и уровень компонентов неферментативной антиоксидантной защиты в костной ткани крыс при интоксикации элементами медно-цинковой колчеданной руды

Показатели	Группа животных			
	контрольная, n=8	опытная		
		Через 1 месяц, n=10	Через 2 месяца, n=10	Через 3 месяца, n=8
ГВ, мкмоль/мг белка	2,62[1,99-3,24]	1,81[1,51-2,20] P=0.0104	2,02[1,59-2,10] P=0,0573	1,57[1,30-1,82] P=0,0043
СТГ, мкмоль/мг белка	8,00 [6,85-10,2]	7,70 [6,72-9,8] P=0,6018	7,05 [6,08-9,41] P=0,1804	6,09 [5,2-9,62] P=0,0281
Аскорбат, мкг/мг белка	2,15 [1,81-2,58]	2,21 [1,96-2,45] P=0,3184	2,04 [1,82-2,06] P=0,3004	1,58 [1,36-1,89] P=0,0569
α-Токоферол, мкг/мг белка	12,4 [10,8-13,8]	11,6 [10,2-11,8] P=0,4082	11,5 [10,6-12,3] P=0,3529	10,2 [9,9-10,8] P=0,0281
ОАА, %	21,4[17,5-24,1]	20,4[18,3-2,58] P=0,5163	18,9 [17,2-20,8] P=0,0648	15,3 [12,9-17,7] P=0,0047

Другим механизмом неспецифического токсического действия металлов, содержащихся в руде, является связывание сульфгидрильных групп [9], что наряду с воздействием активных форм кислорода приводит к снижению уровня восстановленного глутатиона и свободных тиоловых групп.

Восстановленный глутатион занимает одно из центральных позиций в системе антиокислительной защиты клеток. Уровень тиоловых группировок оказывает влияние на окислительно-восстановительный баланс клеток, на состояние неспецифической резистентности организма, процессы пролиферации и апоптоза, активность ферментов и метаболизм клетки, внутриклеточные механизмы передачи гормональных и других регуляторных сигналов, значительную группу факторов транскрипции и их связывание с регуляторными боксами ДНК [10, 17]. Реагируя на состояние окислительно-восстановительного статуса редоксчувствительные транскрипционные факторы изменяют транскрипцию нескольких сотен генов, входящих в систему антиоксидантреспонсивного элемента, являющегося ключевым фактором в поддержание внутриклеточного гомеостаза при токсических, стрессорных и других воздействиях [13]. Через активацию антиоксидантреспонсивного элемента регулируется также зкспрессия ключевых факторов антиокислительной физиологической защиты и биотрансформации: глутатионпероксидизы, глутатионредуктазы, глутатион – S-трансферазы, тиоредоксина, тиоредоксинредуктазы, глюкуронидтрансферазы гамма–глутамилцистеинлигазы, уронилтрансферазы, металлотионеина и др. [8, 17].

Свободные тиоловые группы в условиях окислительного стресса подвергаются в первую очередь окислению и на них приходится основная доля ингибирования свободных радикалов [4]. Они также вовлекаются в ферментативное восстановление фенольных антиоксидантов (α-токоферола и др.). Окисление SH-групп может приводить к опасному угнетению ферментов, коферментные функции которых выполняют серосодержащие соединения (глутатион, липоевая кислота, коэнзим А), а также тиоловых металлопротеиназ (цитохром Р-450, митохондриальная креатинкиназа и др.), нарушению ряда гормональных рецепторов [4,17].

Снижение уровня восстановленного глутатиона в условиях интоксикации элементами медно-цинковой колчеданной руды может быть следствием нарушения ферментных систем его регенерации.

Костная ткань активно реагирует на изменения минерального состава и поступление токсичных элементов [5,9], и истощение ее антиоксидантных резервов при действии компонентов руды цветных металлов может быть одним из ведущих патогенетических механизмов снижения костной прочности и развития остеопенического синдрома в результате активации свободнорадикальных процессов и нарушения процессов метаболизма.

Выводы. При хронической интоксикации компонентами медно-цинковой колчеданной руды в костной ткани экспериментальных животных наблюдается истощение содержания компонентов неферментативного звена антиоксидантной защиты, что приводит к уменьшению общей антиокислительной активности и отражается на метаболизме ткани со снижением костной прочности.

Сведения об авторах статьи:

Давлетгареева Гульназ Ришатовна – заочный аспирант кафедры биологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347) 227-66-07. E-mail: Tabletkadg@yandex.ru.

Фаршатова Екатерина Рафаэлевна – к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347) 273-85-71. E-mail: farshatova-ekaterina@mail.ru.

Камилов Феликс Хусаинович – д.м.н., профессор кафедры биологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347) 227-66-07.

ЛИТЕРАТУРА

1. Влияние полиметаллической пыли медно-цинковых колчеданных руд на состояние минерального обмена и костной ткани / Э.Ф. Аглетдинов [и др.] // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2011. – №15. – С.15-18.
2. Аскарова, З.Ф. Профессиональный риск у работников горнодобывающих предприятий / З.Ф. Аскарова, В.П. Чащин, Э.И. Денисов. – СПб.: Норд-медиздат, 2010. – 216 с.
3. Оценка общей и профессиональной заболеваемости на предприятиях горной промышленности Казахстана / Ж.Е. Баттакова [и др.] // Медицина труда и пром. экология. – 2008. – № 2. – С.1-5.
4. Дубинина, Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение)// Физиологические и клинико-биохимические аспекты. – СПб.: Изд-во Медицинская пресса, 2006. – 400 с.
5. Остеопороз: влияние химических факторов производственной среды на метаболизм костной ткани / Ф.Х. Камилов [и др.]. – Уфа: Изд-во «ГУП РБ Уфимский полиграфкомбинат», 2015. – 311 с.
6. Карпищенко А.И., Глушков С.И. Влияние острой интоксикации дихлорэтаном на показатели системы глутатиона / А.И. Карпищенко, С.И. Глушков // Клиническая лабораторная диагностика. – 1997. – № 6. – С. 52-56.
7. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротеинов / Г.И. Клебанов [и др.] // Вопросы медицинской химии. – 1988. – Т.34, вып. 6. – С.59-62.
8. Прооксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньшикова [и др.]. – М.: Слово, 2006. – 556 с.
9. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие / Е.Ю. Афанасьева [и др.]/ под ред. Н.И. Калетиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1015 с.
10. Турпаев, К.Т. Активные формы кислорода и регуляция экспрессии генов // Биохимия. – 2002. – Т. 61. – С. 339-359.
11. Фаршатова, Е.Р. Влияние металлов, содержащихся в медно-цинковых колчеданных рудах, на метаболизм костной ткани / Е.Р. Фаршатова, И.А. Меньшикова, Ф.Х. Камилов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – Т. 9, № 4. – С.56-58.
12. Bellomo G., Thor H., Orrenius S. Modulation of cellular glutatione and protein thiol status during quinine metabolism / G. Bellomo, H.Thor, S. Orrenius // Method. Enzymol. – 1990. – Vol.186. – P. 627-635.
13. Cullinan S.B. Coordination of ER and oxidative stress signaling: the PERK /Nrf2 signaling pathway / S.B. Cullinan, I.A. Diehe // Int. J. Biochem. Cell Biol. – 2006. – Vol. 38, № 3. – P.317-332.
14. Desai I.D. Vitamin E analysis methods for animal tissues // Method. Enzimol. – 1984. – Vol.105. – P.138-147.
15. Meister A. Glutathione – ascorbic acid antioxidant system in animals // J. Biol. Chem. – 1994. – Vol. 269, №13. – P.9397-9400.
16. Omaye S.T. Selectod methods for the determination of ascorbic acid in animal cells, tissues and fluids / S.T. Omaye, J.W. Turnball, H.E. Sauberlich // Method. Enzymol. – 1971. – Vol. 62. – P.1-11.
17. Sies H. Glutathione and its role in cellular function // Free Radic. Biol. Med. – 1999. – Vol. 27, № 9/10. – P.916-921.

УДК 615.272/.273-092.4
© Коллектив авторов, 2017

З.И. Микашинович, Е.С. Белоусова, Е.В. Виноградова, И.А. Семенец

ФЕРМЕНТАТИВНАЯ АНТИОКСИДАНТНАЯ ЗАЩИТА В МЫШЦАХ КРЫС ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ СИМВАСТАТИНА

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

На сегодняшний день ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглютарил-кофермента А-редуктазы (статины) являются препаратами выбора для снижения уровня холестерина. В то же время применение статинов ассоциируется с развитием специфического побочного эффекта – статиновой миопатии, характеризующейся внезапным появлением мышечной боли. Цель исследования – анализ активности ферментов антиоксидантной защиты в мышцах крыс после длительного введения симвастатина. В мышечной ткани крыс определяли активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионпероксидазы (ГПО), глутатионредуктазы (ГР) и концентрацию восстановленного глутатиона (GSH). Установлено, что в основе развития миотоксичности при длительном введении симвастатина лежит дезинтеграция ферментативных антиоксидантных процессов, что лежит в основе окислительного повреждения миоцитов. Полученные данные могут быть использованы для разра-

ботки схем метаболической коррекции и профилактики поражения мышечного волокна при применении терапии высокими дозами статинов.

Ключевые слова: статины, симвастатин, миотоксичность.

Z.I. Mikashinovitch, E.S. Belousova, E.V. Vinogradova, I.A. Semenets

ENZYMATIC ANTIOXIDANT PROTECTION IN MUSCLES OF RATS UNDER LONG-TERM ADMINISTRATION OF SIMVASTATIN

Today 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase inhibitors (statins) are drugs of choice to decrease cholesterol level. At the same time, application of statins is associated with the development of a specific side-effect – statin-associated myopathy, characterized by muscular pain appearance. The purpose of the research is to analyze activity of enzymes of antioxidant protection in the muscles of rats under long-term simvastatin administration. The activity of superoxidedismutase, catalase, glutathioneperoxidase, glutathionereductase and the concentration of reduced glutathione were determined in muscle tissue of outbred rats. It was found, that myotoxicity under long-term administration of simvastatin is developed due to disintegration of the antioxidant enzymatic processes that underlies the oxidative damage of myocytes. This information can be used to develop schemes of metabolic correction and prevention of destruction of muscle fibers during high-dose statin therapy.

Key words: statins, simvastatin, myotoxicity.

На сегодняшний день ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглютарил-коферментА редуктазы (статины) являются препаратами выбора для снижения уровня холестерина. В то же время применение статинов ассоциируется с развитием специфического побочного эффекта – статиновой миопатии, характеризующейся внезапным появлением мышечной боли [9, 10, 12]. Несмотря на многочисленные экспериментальные и клинические исследования, не существует полноценного представления о молекулярных механизмах повреждения мышечного волокна при длительном приеме статинов, что существенно затрудняет разработку эффективных схем профилактики и коррекции побочных эффектов статинов.

Согласно данным литературы, статины ингибируют не только синтез холестерина, но убихинона и селенопротеидов, в том числе и глутатионпероксидазы [2, 11].

В ранее проведенных исследованиях нами установлено, что длительное введение высоких доз симвастатина сопровождается развитием гипоксии, характеризующейся нарушением кислородтранспортной функции эритроцитов и биоэнергетических процессов в мышцах экспериментальных животных [5, 6]. Поскольку гипоксическое повреждение клетки реализуется путем активации сложного комплекса молекулярных механизмов, одним из которых является интенсификация перекисного окисления липидов (ПОЛ), то выявление динамики антиоксидантных ферментативных реакций позволит оценить вклад свободнорадикальных процессов в развитие миотоксичности статинов.

В связи с этим целью исследования явился анализ активности основных ферментативных антиоксидантов после длительного приема симвастатина.

Материал и методы

Исследование проводилось на беспородных крысах-самцах в возрасте 12-14 месяцев. Содержание животных соответствовало санитарным правилам СП 2.2.1.3218-14 “Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (виварием)” от 29.08.2014. Животные были разделены на две группы. В 1-ю группу входили интактные животные, которые были разделены на две равные подгруппы: подгруппа 1 (контрольная) – 35 животных, которых содержали на общем рационе вивария; подгруппа 2 (группа сравнения) – 35 животных, получавших в течение 2-х месяцев симвастатин (Zocor, 20 мг) по 0,001 г/ 100 г массы один раз в сутки в виде водной суспензии через пищеводный зонд. У крыс 2-й группы (экспериментальная группа) индуцировали эссенциальную гиперхолестеринемию путем содержания крыс в течение 3-х месяцев на рационе, обогащенном животными жирами (топленое сливочное масло) и легко усваиваемыми углеводами (тростниковый сахар, манная крупа). По истечении этого срока животные экспериментальной группы были разделены на две подгруппы: подгруппа 3 – 35 животных, получавших рацион без добавления лекарственных веществ; подгруппа 4 – 35 животных, получавших в течение 2-х месяцев симвастатин (Zocor, 20 мг) по 0,001 г/ 100 г массы один раз в сутки в виде водной суспензии через пищеводный зонд. Животные 1- и 3-й подгрупп ежедневно получали через пищеводный зонд 0,5 мл воды.

Животных умерщвляли в соответствии с принципами Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным.

Для оценки динамики холестеринового обмена определяли уровень общего холестерина (ХС) в сыворотке крови на анализаторе Bayer.

Для исследования отбирали фрагменты скелетных мышц с задней лапы животного. Гомогенат мышечной ткани готовили в соотношении 1 г ткани: 9 мл охлажденного

физраствора, центрифугировали при 3000 об/мин. В надосадочной жидкости определяли концентрацию восстановленного глутатиона (GSH) [1], активность супероксиддисмутазы (СОД) [1], каталазы [1], глутатионредуктазы (ГР) [8], глутатионпероксидазы (ГПО) [8].

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с использованием программы STATISTICA 6.0. Статистически достоверными считали отличия при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

После введения симвастатина интактным животным (группа сравнения) было выявлено снижение активности СОД на 63,52 % ($p<0,001$) и ГПО на 49,5 % ($p<0,001$), активность каталазы и уровень GSH достоверно не отличались, активность ГР была повышена на 43,5 % ($p<0,001$) по сравнению с показателями контрольной группы (табл. 1).

Содержание животных на рационе, обогащенном животными жирами и углеводами (подгруппа 3), способствовало статистически значимому повышению уровня холестерина относительно контрольной группы. У животных, получавших симвастатин (подгруппа 4), уровень холестерина плазмы крови соответствовал показателям контрольной группы (табл. 2).

Таблица 1

Активность ферментов антиоксидантной защиты в мышцах интактных животных до и после введения симвастатина

Показатели	1-я группа	
	подгруппа 1 (контрольная), n=35	подгруппа 2 (сравнения), n=35
СО, усл. ед./мг	0,446±0,049	0,170±0,026 p<0,001
Каталаза, мКат/мг	1,494±0,211	1,134±0,194 p>0,05
GSH, мкмоль/мг	28,79±4,187	31,22±4,716 p>0,05
ГПО, мкмоль/мг	13,04±0,892	7,48±0,464 p<0,001
ГР, мкмоль/мг белка	0,023±0,0042	0,033±0,0031 p<0,05

Примечание. p – степень достоверности относительно показателей контрольной группы.

В мышцах животных с экспериментальной гиперхорлестеринемией (подгруппа 3) также выявлены разнонаправленные изменения активности ферментов антиоксидантной защиты (табл. 3).

Таблица 2

Уровень холестерина в сыворотке крови животных исследуемых групп (M±m)

Показатель	Контрольная группа, n=35	2-я группа	
		подгруппа 3 (экспериментальная гиперхолестеринемия), n=35	подгруппа 4 (экспериментальная гиперхолестеринемия + симвастатин), n=35
Холестерин, ммоль/л	1,588±0,154	2,785±0,342; p<0,001	1,637±0,136; p_1<0,001; p>0,05

Примечание: p – достоверно относительно контрольной группы; p_1 – достоверно относительно подгруппы 3.

Так, активность СОД достоверно не отличалась, активность каталазы была увеличена на 82,66 % ($p<0,001$) относительно контрольной группы. Активность ГПО была снижена на 49,47 % ($p<0,001$), на фоне значительного увеличения активности ГР – на 109 % ($p<0,001$) и концентрации GSH – на 235,36 % ($p<0,001$) по сравнению с контрольной группой.

Разнонаправленные изменения активности антиоксидантных ферментов свидетельствуют о формировании дисбаланса в организации ферментативной антиоксидантной защиты. Имеются данные литературы, согласно которым длительное содержание животных на высокожировом рационе способствует появлению признаков окислительного стресса (многократное накопление малонового диальдегида и продуктов окислительной деградации белков, снижение активности антиоксидантных ферментов), что обусловлено усилением продукции активных форм кислорода в процессе митохондриального и пероксисомального окисления жирных кислот, активацией НАДФ-оксидазы и усилением ПОЛ [3].

Таблица 3

Активность ферментов антиоксидантной защиты в мышцах животных с экспериментальной гиперхолестеринемией до и после введения симвастатина

Показатели	Контрольная группа, n=35	2-я группа	
		подгруппа 3 (экспериментальная гиперхолестеринемия), n=35	подгруппа 4 (экспериментальная гиперхолестеринемия + симвастатин), n=35
СОД, усл. ед./мг	0,446±0,049	0,500±0,046; p>0,05	0,219±0,024; p_1<0,001; p<0,001
Каталаза, мКат/мг	1,494±0,211	2,729±0,162; p<0,001	2,786±0,438; p_1>0,05; p<0,001
GSH, мкмоль/мг	28,79±4,187	96,55±7,894; p<0,001	48,44±3,213; p_1<0,001; p<0,001
ГПО, мкмоль/мг	13,04±0,892	6,59±0,554; p<0,001	2,43±0,191; p_1<0,001; p<0,001
ГР, мкмоль/мг	0,023±0,0042	0,048±0,0030; p<0,001	0,030±0,0029; p_1<0,001; p>0,05

Примечание. p – степень достоверности относительно показателей контрольной группы; p_1 – степень достоверности относительно показателей подгруппы 3.

Введение симвастатина животным с экспериментальной гиперхолестеринемией (подгруппа 4) способствовало снижению активности СОД на 53,2% ($p<0,001$), активность каталазы осталась без изменений относительно показателей животных, не получавших

симвастатин (подгруппа 3). Относительно значений контрольной группы активность СОД была снижена на 54 % (p<0,001), активность каталазы, напротив, повышена на 86,48% (p<0,001).

В исследуемой группе выявлены значительные изменения активности глутатионзависимых ферментов: дальнейшее снижение активности ГПО на 63,13 % (p<0,001), ГР на 37,5% (p<0,001) и концентрации GSH на 49,93% (p<0,001) относительно показателей подгруппы 3. При сравнении результатов с показателями контрольной группы активность ГПО была снижена на 81,37% (p<0,001), ГР достоверно не отличалась, уровень GSH был повышен на 68,25% (p<0,001).

Заключение

Анализируя полученные данные, можно полагать, что характерной особенностью метаболического ответа мышечной ткани на введение высокой дозы симвастатина является нарушение баланса в системе ферментативных антиоксидантов, характеризующееся резким снижением активности СОД и ГПО. Являясь основными антиоксидантными ферментами митохондрий и клеточных мембран, СОД и ГПО эффективно регулируют ПОЛ, препятствуя выходу цитохрома С и предотвращая апоптоз при действии факторов, индуцирующих окислительный стресс [7].

Принимая во внимание сниженную активность СОД и ГПО, можно полагать, что основным механизмом, обеспечивающим антиоксидантную защиту миоцитов, является сохранение высокого уровня GSH [4].

Таким образом, одним из молекулярных механизмов, лежащих в основе миотоксичности статинов при их длительном применении, является дезинтеграция ферментативных антиоксидантных реакций в мышечной ткани. Учитывая представленные данные и ранее полученные результаты, можно полагать, что в комплексную терапию пациентов, принимающих высокие дозы статинов, могут быть включены препараты, имитирующие активность СОД и ГПО, а для нутритивной поддержки целесообразно использовать естественные SH-содержащие метаболиты и минеральные комплексы, обогащенные селеном, марганцем и медью.

Сведения об авторах статьи:

Микашинович Зоя Ивановна – д.б.н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической биохимии№ 1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. Адрес: 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.

Белоусова Елена Сергеевна – к.б.н., зав. кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. Адрес: 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: belousovalena@mail.ru.

Виноградова Елена Викторовна – ст. преподаватель кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. Адрес: 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.

Семенец Инна Александровна – ассистент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. Адрес: 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биохимические исследования слюны в клинической практике / З.И. Микашинович [и др.]. – Ростов-на-Дону: Изд-во РостГМУ, 2004. – 80 с.
2. Влияние ингибитора β-гидрокси-β-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазы аторвастатина на сократимость изолированного сердца крыс в норме и при окислительном стрессе / В.Л. Лакомкин [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Т. 143, № 4. – С. 383-385.
3. Влияние количества жира в рационе на активность ферментов метаболизма ксенобиотиков и антиоксидантной защиты у крыс / Л.В. Кравченко и [др.] // Вопросы питания. – 2012. – Т. 81, № 3. – С. 24 – 29.
4. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Система глутатиона I. Синтез, транспорт глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы // Биомедицинская химия. – 2009. – Т.55, №3. – С. 255-277.
5. Микашинович, З.И. Биохимические изменения в эритроцитах как молекулярный индикатор клеточного повреждения при длительном введении симвастатина /З.И. Микашинович, Е.С. Белоусова // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2016. – № 2. – С. 122 – 126.
6. Микашинович, З.И. Нарушение энергозависимых процессов в мышечной ткани как один из патогенетических механизмов статиновой миопатии /З.И. Микашинович, Е.С. Белоусова// Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т. 162, № 10. – С. 426-430.
7. Современные представления об антиоксидантной роли глутатиона и глутатионзависимых ферментов/ Е.В. Калинина и [др.] // Вестник РАМН. – 2010. – № 3. – С. 46-54.
8. Справочник по лабораторным методам исследований / под ред. Л.А. Даниловой. – СПб.: Питер, 2003. – 736 с.
9. Aronow, W.S. Lipid-lowering therapy in older persons. // Arch. Med. Sci. – 2015. – Vol. 11(1). – P. 43-56.
10. Coenzyme Q(10) and selenium in statin-associated myopathy treatment. / Fedacko J. et [al.] // Can. J. Physiol. Pharmacol. – 2013 – Vol. 91(2). – P. 165-170.
11. Moossmann, B. Selenoproteines, cholesterol-lowering drugs, and consequences: revisiting of the mevalonate pathway. / B. Moossman, C. Behl// Trends Cardiovasc. Med. – 2004. – Vol. 14, № 7. – P. 273-281.
12. Risk of hospitalized rhabdomyolysis associated with lipid-lowering drugs in a real-world clinical setting. / M.J. Cziraky et [al.] // J. Clin. Lipidol. – 2013. – Vol. 7(2). – P. 102-108.

УДК 579,842.1/.2
© Коллектив авторов, 2017

Ю.З. Габидуллин[1], А.Ю. Лазарева[1], М. Ю. Градусова[1],
Н.Н. Гибазов[2], Р.С. Суфияров[1], М.М. Туйгунов[1]

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ТЕРМОЛАБИЛЬНОГО ЭНТЕРОТОКСИНА МОНОКУЛЬТУР ENTEROBACTER SPP., CITROBACTER SPP., SERRATIA SPP., E.COLI, PROTEUS SPP. И ИХ СОКУЛЬТИВИРУЕМЫХ ВАРИАЦИЙ НА ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЙ КИСЛОРОДЗАВИСИМЫЙ МЕТАБОЛИЗМ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫХ МАКРОФАГОВ МЫШЕЙ

[1]ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа
[2]ГБУЗ РБ «Городская детская клиническая больница №17», г. Уфа

В данной статье охарактеризовано влияние термолабильного энтеротоксина монокультур Enterobacter spp., Citrobacter spp., Serratia spp., E.coli, Proteus spp. и их сокультивируемых вариаций: Enterobacter spp.+Citrobacter spp., Enterobacter spp.+Serratia spp., Citrobacter spp.+Serratia spp, Enterobacter spp.+E.coli, Citrobacter spp.+E.coli, Serratia spp.+E.coli, Proteus spp.+Enterobacter spp., Proteus spp.+Citrobacter spp., Proteus spp.+Serratia spp., Proteus spp.+E.coli – на внутриклеточный кислородзависимый метаболизм перитонеальных макрофагов мышей. Генерация макрофагами активных форм кислорода в ходе респираторного «взрыва» является одним из звеньев фагоцитоза, который необходим для обеспечения неспецифического иммунитета. Одним из инструментов изучения респираторного «взрыва» макрофагов in vitro является реакция восстановления ими нитросинего тетразолия (НСТ-тест). Данный тест позволяет оценить степень антигенной реактивности перитонеальных макрофагов мышей и охарактеризовать степень активации внутриклеточных антибактериальных систем.

Эксперименты проводились на белых мышах-самцах линии СВА в количестве 100 животных в контрольной группе и по 100 животных в каждой экспериментальной группе. Оценку всех тестируемых параметров проводили через 12, 36, 72 часа после инокуляции монокультур и сокультивируемых вариаций.

В результате было выявлено, что в перитонеальных макрофагах мышей, инфицированных сокультивируемыми вариациями, происходит более выраженная способность к восстановлению нитросинего тетразолия, чем при инфицировании их монокультурами.

Ключевые слова: Enterobacter spp., Citrobacter spp., Serratia spp., E.coli, Proteus spp., нитросиний тетразолий, перитонеальные макрофаги, респираторный «взрыв», энтеротоксин, кислород, метаболические реакции.

Yu.Z. Gabidullin, A.Yu. Lazareva, M.Yu. Gradusova,
N.N. Gibazov, R.S. Sufiyarov, M.M. Tuigunov

COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE INFLUENCE OF THE THERMOLABIAL ENTEROTOXIN ENTEROBACTER SPP., CITROBACTER SPP., SERRATIA SPP., E.COLI, PROTEUS SPP. MONOCULTURES AND THEIR CO – CULTIVATED VARIATIONS ON THE INTRACELLULAR OXYGEN DEPENDENT METABOLISM OF PERITONEAL MACROPHAGES IN MICE

This paper presents comparative characteristic of the effectof thermolabial enterotoxin Enterobacter spp., Citrobacter spp., Serratia spp., E.coli, Proteus spp. and their co-cultivated variations Enterobacter spp.+Citrobacter spp., Enterobacter spp.+Serratia spp., Citrobacter spp.+Serratia spp, Enterobacter spp.+E.coli, Citrobacter spp.+E.coli, Serratia spp.+E.coli, Proteus spp.+Enterobacter spp., Proteus spp.+Citrobacter spp., Proteus spp.+Serratia spp., Proteus spp.+E.coli on the intracellular oxygen dependent metabolism of peritoneal macrophages in mice. Production of active oxygen species by macrophages during the respiratory «explosion» is one of stages of phagocytosis that is necessary for the development of non–specific immunity. One of the ways of studying the respiratory «explosion» in vitro is the reaction of restoration of nitroblue tetrazolium (NBT – test) by macrophages. This test allows us to assess the level of antigen irritability of peritoneal macrophages in mice that characterizes the activation level of intracellular antibacterial systems.

Experiments were carried out on 100 white male mice of CBA line in the control group and 100 mice in each experimental group. The assessment of all indicators in the test was made after 12, 36, 72 hours following the inoculations of monocultures and co – cultivated variations.

It has been found out that a more marked ability for restoration of nitroblue tetrazolium is observed in peritoneal macrophages in mice infected by co – cultivated variations compared to their inoculation by monocultures.

Key words: Enterobacter spp., Citrobacter spp., Serratia spp., E.coli, Proteus spp., nitroblue tetrazolium, peritoneal macrophages, respiratory «explosion», enterotoxin, oxygen, metabolic reactions.

Условно-патогенные энтеробактерии характеризуются наличием ряда свойств, определяющих их способность выживать во внутренней среде макроорганизма и противостоять факторам специфической резистентности организма хозяина [4]. Механизм взаимодействия различных патогенных микроорганизмов с клетками хозяина разнообразен и неспецифичен, что предопределяет многообразие клинических проявлений инфекционных процессов [9]. Следовательно, актуальным на сегодняшний день является изучение взаимодействий в системе «патоген – хозяин».

В патогенезе инфекционного процесса ключевым моментом является изменение реактивных фагоцитов [1,10]. Фагоцитоз сопряжен с серией метаболических реакций, типичными чертами которых являются быстрое увеличение потребления кислорода с превращением его в первичные (супероксиданион –

O_2, перекись водорода – H_2O_2, гидроксильный радикал – OH, синглетный кислород – $\uparrow O_2$, озон – O_3) и вторичные (гипохлорная кислота – HOCI, хлорамин, продукты перекисного окисления липидов) метаболиты активированного кислорода в системе НАДФ·Н-оксидазы [8,2].

Главная роль в развитии респираторного «взрыва» принадлежит НАДФ·Н-оксидазе, которая является непосредственным транспортером электронов НАДФ от цитозоля к молекулярному кислороду. Стимуляторами НАДФ·Н-оксидазы являются фагоцитированные бактерии, иммунные комплексы, цитокины, опсонизированные частицы, продукты комплемента [6,7]. Однако кислородзависимая микробицидная активность фагоцитов может меняться под действием факторов патогенности бактерий и их ассоциированных вариаций. Установлено, что экзотоксины токсического шока *S.aureus* подавляют продукцию биоцидных соединений фагоцитами. Т.Г. Смирнова с соавт. показали, что ассоциации штаммов *S.aureus* и *L.monocitogenes* устойчивы к действию кислородзависимых и нитроксидзависимых ферментных систем макрофагов [7,5].

Исходя из вышеизложенного, целью нашего исследования явилось сравнительное изучение влияния термолабильного энтеротоксина монокультур *Enterobacter spp., Citrobacter spp., Serratia spp., E.coli, Proteus spp.* и их сокультивируемых вариаций на внутриклеточный кислородзависимый метаболизм перитонеальных макрофагов мышей.

Материал и методы

Эксперименты проводились на белых мышах-самцах линии СВА в количестве 100 животных в контрольной группе и по 100 животных в каждой экспериментальной группе.

В группе I моделирование экспериментальной инфекции осуществляли внутрибрюшинным введением бульонных монокультур *Enterobacter spp., Citrobacter spp., Serratia spp., E.coli, Proteus spp.*, содержащих LT-энтеротоксин в дозе $LD_{50} – 5\times10^8$ КОЕ/мл;

В группе II – внутрибрюшинным введением сокультивируемых вариаций: *Enterobacter spp. + Citrobacter spp., Enterobacter spp. + Serratia spp., Citrobacter spp. + Serratia spp, Enterobacter spp. + E.coli, Citrobacter spp. + E.coli, Serratia spp. + E.coli, Proteus spp. + Enterobacter spp., Proteus spp. + Citrobacter spp., Proteus spp. + Serratia spp., Proteus spp. + E.coli*, штаммов, содержащих LT-энтеротоксин в дозе $LD_{50} – 5\times10^8$ КОЕ/мл.

Животным группы III (контрольная) внутрибрюшинно вводился стерильный бульон Хоттингера для исключения влияния внешних и внутренних факторов на характеристики оцениваемых иммунологических параметров.

В качестве объектов для исследований нами были использованы эталонные штаммы *E.coli* ГИСК №280 (патент № 2293765), *E.coli* ГИСК №281 (патент № 2293764), которые были депонированы в Государственном НИИ стандартизации и контроля медицинских и биологических препаратов имени Л.А. Тарасевича и запатентованы.

Сепарацию фагоцитирующих клеток проводили следующим образом: резидентные ПМф у мышей получали промыванием брюшной полости охлажденной средой 199 с гепарином в концентрации 10 ед/мл. Клетки после отмывания разводили до концентрации 10^6 клеток на 1 мл средой 199, содержащей 200 мг/л L – глютамина и вносили по 1 мл в «сапожки», на дне которых помещались покровные стекла. Инкубированные в течение часа при температуре 37°С Мф прочно прикреплялись к поверхности стекла. Монослойную культуру 3 раза промывали раствором Хенкса. В полученной популяции клеток Мф составляли 25-35%, лимфоциты 60-70%. Примесь гранулоцитов не превышала 5%. Селезенку после извлечения и взвешивания разрезали ножницами на несколько частей, помещали в стеклянный гомогенезатор Поттера с неплотно притертым пестиком и путем 2-3 тракций выдавливали клеточную массу в охлажденную среду 199. Кровь у животных забирали из ретроорбитального синуса в силиконированные пробирки с 50 Ед гепарина [5].

Мононуклеарные клетки периферической крови получали путем градиентного центрифугирования в плотности фиколлаверографина (q = 1,077) в течение 30 минут при 1500 об/мин. Клетки белого кольца отсасывали в силиконовые пробирки [5].

Полученные суспензии клеток фильтровали через слой капроновой сетки, отмывали средой 199 посредством центрифугирования в течение 10 минут при 1000 об/мин. Осадок ресуспензировали в необходимом количестве охлажденной среды 199 и определяли число клеток в камере Горяева. С помощью 0,1% раствора трепанового синего подсчитывали количество живых клеток. Полученные клеточные взвеси разводили средой 199 до нужной концентрации и использовали для постановки реакций.

Для оценки кислородного «взрыва» существуют различные методы, среди которых наиболее доступным является НСТ-тест. Метод основан на способности макрофагов поглощать нитросиний тетразолий и восстанавливать его в гранулы нерастворимого диформазана синего цвета. Этот тест отражает степень активации НАДФ-оксидазы и гексозомонофосфатного шунта.

Спонтанный НСТ-тест характеризует спонтанную активность макрофагов, а стимулированный пирогеналом НСТ-тест – индуцированную активность. Для постановки НСТ-теста к 0,1 мл перитонеальных макрофагов мышей добавляли 0,1 мл 0,2 % нитросинего тетразолия. Смесь инкубировали на водяной бане при температуре 37°С в течение 25 минут и при комнатной температуре в течение 15 минут. Далее клетки трижды отмывали средой 199 и готовили мазки. Высушенные препараты фиксировали метанолом и окрашивали 2 % водным раствором метилового зеленого в течение 2-5 минут.

В каждом мазке подсчитывали 100 перитонеальных макрофагов, среди которых определяли процент клеток, содержащих отложения диформазана (рис. 1).

Статистическая обработка результатов проводилась общепринятыми методами вариационной статистики, а также с помощью компьютерной программы для статистических расчетов «StatBase» [3].

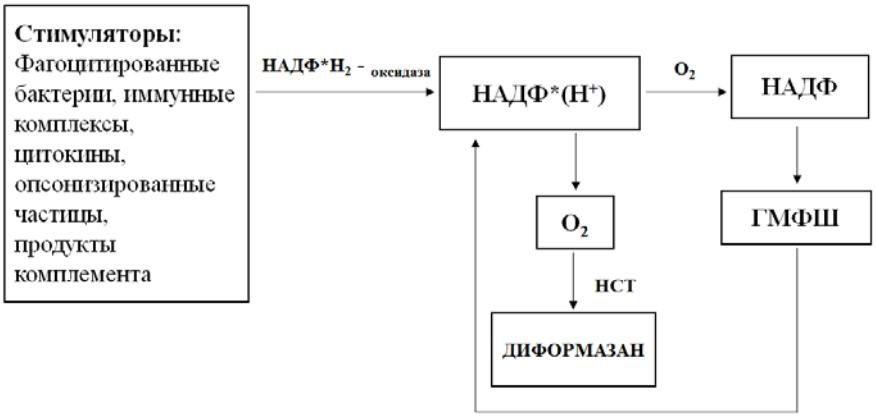


Рис. 1. Схема реакций, приводящих к образованию диформазана

Результаты и обсуждение

Оценка активности спонтанной НСТ-реакции перитонеальных макрофагов показала увеличение их НСТ-редуцирующей способности. Обращает на себя внимание тот факт, что в перитонеальных макрофагах мышей I группы активность процессов образования активных форм кислорода несколько ниже по сравнению со II экспериментальной группой, причем увеличение образования супероксидного аниона относительно контроля наблюдается уже через 12 часов эксперимента при введении сокультивируемых вариаций (табл. 1, рис. 2).

Таблица 1

Спонтанная НСТ-активность при исследовании монокультур и сокультивируемых вариаций бактерий родов *Enterobacter spp., Citrobacter spp., Serratia spp., E.coli, Proteus spp.*, %

Культуры бактерий	Сроки исследования после введения культур		
	12 часов	36 часов	72 часа
Enterobacter spp. (LT+)	30,9±9,5	46,4±2,8	58,3±9,5
Citrobacter spp. (LT+)	33,6±4,5	40,8±3,7	59,9±8,5
Serratia spp. (LT+)	33,0±3,1	44,2±1,9	55,4±11,1
E.coli (LT+)	29,2±2,3	40,2±7,3	50,3±4,6
Proteus spp. (LT+)	34,3±18,2	46,0±6,1	56,0±6,1
Ent.(LT+) + Citr. (LT+)	50,3±0,3	67,8±7,8	77,8±7,8
Ent.(LT+) + Ser. (LT+)	55,5±0,7	63,1±3,8	77,3±1,7
Citr. (LT+) + Ser. (LT+)	59,9±0,9	68,8±1,1	80,1±1,8
Ent. (LT+) + E.coli (LT+)	53,3±1,3	67,1±1,1	79,9±2,1
Citr.(LT+) + E.coli (LT+)	59,3±1,3	66,8±2,6	78,1±2,8
Serr.(LT+) + E.coli (LT+)	55,5±0,7	69,5±2,7	75,5±2,4
Prot.(LT+) + Ent.(LT+)	53,3±0,3	68,8±2,6	75,1±2,8
Prot.(LT+) + Citr.(LT+)	55,5±0,7	67,7±2,7	74,4±2,6
Prot.(LT+) + Serr. (LT+)	54,4±0,7	67,8±2,2	74,2±2,8
Prot.(LT+) + E.coli (LT+)	51,3±0,7	66,6±2,4	85,4±2,5
Контроль	21,3±0,7	20,6±2,4	20,5±2,5

В другой серии экспериментов установлено, что индуцированная НСТ-реакция макрофагов была ниже, чем спонтанная. Следует отметить, что во II группе мышей показатели

спонтанной НСТ-реакции имели достоверно высокие значения по сравнению с контролем и I группой соответственно. Сравнительный анализ индуцированной НСТ-восстанавливающей способности относительно II группы показал статистически значимые различия (табл. 2, рис. 3).

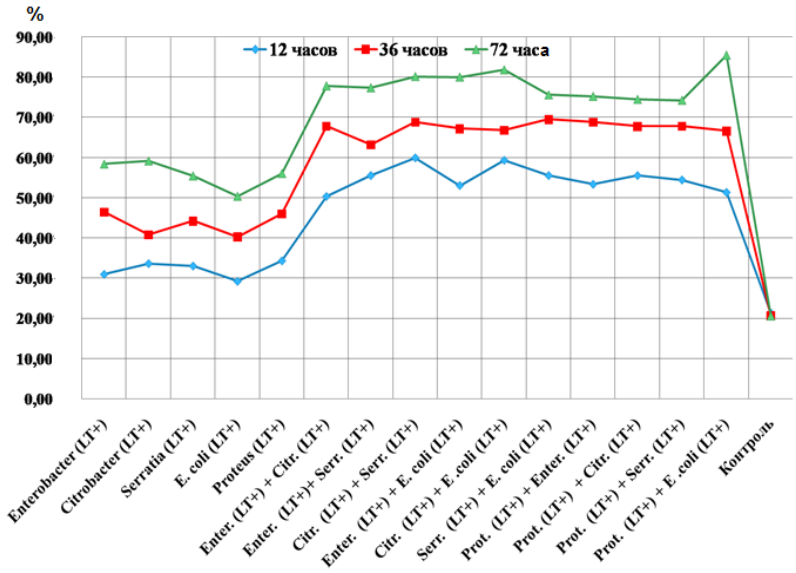


Рис. 2. Спонтанная НСТ-активность перитонеальных макрофагов у мышей, зараженных монокультурами и сокультивируемыми вариациями *Enterobacter spp., Citrobacter spp., Serratia spp., E.coli, Proteus spp.*

Таблица 2

Индуцированная НСТ-активность при исследовании монокультур и сокультивируемых вариаций бактерий родов *Enterobacter spp., Citrobacter spp., Serratia spp., E.coli, Proteus spp.*, %

Культуры бактерий	Сроки исследования после введения культур		
	12 часов	36 часов	72 часа
Enterobacter spp.(LT+)	37,1±4,8	44,2±5,7	54,2±5,7
Citrobacter spp.(LT+)	39,3±8,6	45,2±6,7	55,5±6,4
Serratia spp. (LT+)	41,9±5,8	46,3±5,5	56,1±7,8
E.coli(LT+)	36,2±2,9	43,5±6,4	53,5±6,4
Proteus spp. (LT+)	42,6±6,3	48,1±7,8	56,1±7,8
Ent.(LT+) + Citr. (LT+)	50,2±5,8	56,4±5,5	68,5±6,4
Ent.(LT+) + Ser. (LT+)	50,5±6,4	55,4±6,5	66,4±5,5
Citr. (LT+) + Ser. (LT+)	51,2±7,7	55,3±4,6	69,3±5,6
Ent. (LT+) + E.coli (LT+)	49,9±7,7	54,1±5,8	65,2±4,7
Citr.(LT+) + E.coli (LT+)	50,2±5,7	56,5±6,4	66,3±4,6
Serr.(LT+) + E.coli (LT+)	51,4±6,5	55,2±6,7	65,2±4,7
Prot.(LT+) + Ent.(LT+)	52,6±6,3	59,3±5,6	68,3±7,8
Prot.(LT+) + Citr.(LT+)	53,5±6,4	60,3±6,6	70,5±6,4
Prot.(LT+) + Serr. (LT+)	54,2±5,7	61,2±7,7	71,3±8,6
Prot.(LT+) + E.coli (LT+)	55,4±6,5	63,1±6,8	79,1±6,8
Контроль	29,5±2,5	33,1±0,8	32,7±3,6

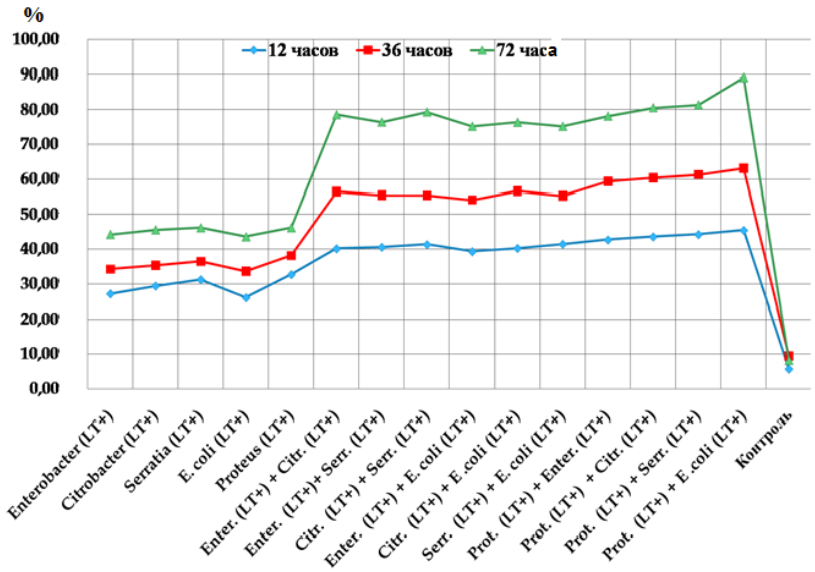


Рис. 3. Индуцированная НСТ-активность перитонеальных макрофагов у мышей, зараженных монокультурами и сокультивируемыми вариациями *Enterobacter spp.,Citrobacter spp., Serratia spp., E.coli, Proteus spp.*

Полученные данные свидетельствуют о предельных возможностях работы гексозомонофосфатного шунта клеток под действием токсических продуктов сокультивируемых вариаций поскольку показатели количества образования свободных радикалов без индукции были намного выше (рис. 2, 3).

Заключение

Таким образом, результаты исследования показывают, что в перитонеальных макрофагах мышей, инфицированных сокультивируемыми вариациями, происходит более выраженная способность к восстановлению НСТ, чем при инфицировании их монокультурами, что отражает дефекты кислородзависимых механизмов бактерицидности ассоциаций условно-патогенных энтеробактерий. Следовательно, это может служить предпосылкой к отнесению ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов семейства Enterobacteriaceae к этиологически значимым.При воздействии монокультур не происходит подавление фагоцитоза, а при добавлении сокультивируемых вариаций идет его усиление, что наглядно показывает НСТ-тест. Это свидетельствует о том, что *Enterobacter spp. + Citrobacter spp., Enterobacter spp. + Serratia spp., Citrobacter spp. + Serratia spp, Enterobacter spp. + E.coli, Citrobacter spp. + E.coli, Serratia spp. + E.coli, Proteus spp. + Enterobacter spp., Proteus spp. + Citrobacter spp., Proteus spp. + Serratia spp., Proteus spp. + E.coli* не истощают резервные возможности фагоцитов.

Сведения об авторах статьи:

Габидуллин Юлай Зайнуллович – д.м.н., доцент кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: guz010877@mail.ru.

Лазарева Анна Юрьевна – студентка ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: lazarevaayu@mail.ru.

Градусова Мария Юрьевна – студентка ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: gradusova.maria@mail.ru.

Гибазов Нуршат Нургарифанович – к.м.н., врач ГБУЗ РБ ГДКБ №17. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Свободы, 29.

Суфияров Ринат Сабитович – д.м.н., профессор кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: rinat_suf@mail.ru.

Туйгунов Марсель Маратович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: tuygunov@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brinkman, V. Neutrophil extracellular traps kill bacteria / V. Brinkman // Science. – 2004. – Vol. 303. – P. 1532-1535.
2. Tundidor-Bermudez, A.M. A xanthogranulomatous psoas abscess 4 years after nephrectomy for xanthogranulomatous pyelonephritis / A.M.Tundidor-Bermudez, D. Brene-Padron // Arch. Esp, Urol. – 1993. – Vol. 46. – P.428-429.
3. Ашмарин, И.П. Статистические методы в микробиологических исследованиях / И.П. Ашмарин, А.А. Воробьев. – СПб.: Изд-во Мед. литературы, 1962. – 180 с.
4. Бухарин, О.В. Экологическая детерминированность внутривидового разнообразия патогенных бактерий / О.В. Бухарин, В.А. Гриценко // Микробиология. – 2000. – №1. – С.103-105.
5. Долгушин, И.И. Нейтрофилы и гомеостаз /И.И. Долгушин, О.В. Бухарин. – Екатеринбург: УрОРАН, 2001. – С. 18-24.
6. Долгушин, И.И. Нейтрофильные внеклеточные ловушки/ И.И. Долгушин, Ю.С. Андреева, А.И. Рыжкова. – М., 2009. – С. 9-89.
7. Маянский, А.Н. НАДФН-оксидаза нейтрофилов: активация и регуляция // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 3-13.
8. Сурикова, Е.В. Факторы персистенции клебсиелл / Е.В. Сурикова // Микробиология. – 1994. – № 5 (приложение). – С. 104-106.
9. Хуснутдинова, Л.М. Межбактериальные взаимодействия на слизистой оболочке миндалин человека: дисс. … канд. мед. наук. – Оренбург, 2004. – 144 с.
10. Шишкова, Ю.С. Роль нейтрофилов в формировании колонизационной резистентности слизистых оболочек: автореф. дисс. … д-ра мед. наук. – Челябинск, 2010. – 38 с.

УДК 617.713
© Г.Х. Зайнутдинова, Г.М. Казакбаева, Л.И. Халимова, 2017

Г.Х. Зайнутдинова, Г.М. Казакбаева, Л.И. Халимова

ПРЕПАРАТ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ПОВРЕЖДЕНИЙ ЭПИТЕЛИЯ РОГОВИЦЫ

ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ», г. Уфа

Для исследования целостности корнеоэпителия при травмах и повреждениях роговицы традиционно используют раствор флуоресцеина и реже бенгальский розовый. Однако эти препараты не всегда имеются в арсенале специалистов. Поэтому для выявления дефектов роговичного эпителия в качестве красителей стали применять колларгол или рибофлавин. Целью данного исследования стало изучение возможности применения раствора рибофлавина с гидроксипропилметилцеллюлозой для диагностики повреждений эпителия роговицы. В эксперименте изучено разработанное офтальмологическое средство, содержащее 1% раствор рибофлавина мононуклеотида с 1% гидроксипропилметилцеллюлозой (ГПМЦ), в сравнении с 1% раствором флуоресцеина (контроль) и 1% раствором рибофлавина мононуклеотида с 20% декстраном.

Выявлена высокая окрашивающая способность полимерсодержащих растворов рибофлавина с декстраном и с ГПМЦ в сравнении с водным флуоресцеином, что связано с образованием устойчивой пленки на поверхности роговицы. Сравнительное изучение средств с рибофлавином / декстраном и рибофлавином / ГПМЦ показало более значимую эффективность последнего за счет стабильной прекорнеальной красящей пленки благодаря вязкости раствора и оптимальной концентрации рибофлавина мононуклеотида в слоях передней стромы. При этом отсутствовал дегидрирующий эффект роговицы,

обусловленный обезвоживающим действием раствора рибофлавина с декстраном. Таким образом, использование офтальмологического средства, содержащего 1% рибофлавина мононуклеотида и 1% ГПМЦ, обеспечивает эффективную и продолжительную биомикроскопию поврежденных участков эпителия роговицы.

Ключевые слова: роговица, рибофлавин, эпителий.

G.Kh. Zainutdinova, G.M. Kazakbaeva, L.I. Khalimova

MEDICATION FOR DIAGNOSTICS OF CORNEAL EPITHELIAL DAMAGE

To study the integrity of corneal epithelium in case of injuries and damages of the cornea solution of fluorescein and less frequently rose Bengal are traditionally used. However, these drugs are not always available for the specialists. Therefore, to identify defects of the corneal epithelium collargol or Riboflavin as dyes were started to be used. The aim of this study was to investigate the possibility of applying a solution of Riboflavin with hydroxypropyl methylcellulose to diagnose damage to the corneal epithelium. The experiment studied a designed eye care product containing a 1% solution of Riboflavin mononucleotide with 1% hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), compared with a 1% solution of fluorescein (control) and 1% solution of Riboflavin mononucleotide and 20% dextran.

The study revealed a high coloring ability of the polymer-containing solutions of Riboflavin with dextran and HPMC in comparison with an aqueous fluorescein, which is associated with the formation of the stable film on the surface of the cornea. Comparative study of medications with Riboflavin / dextran and Riboflavin / HPMC showed greater effectiveness of the latter due to stable precorneal coloring film because of the viscosity of the solution and the optimal concentration of Riboflavin mononucleotide in the layers of the anterior stroma. However, there was no dehydrogenating effect of the cornea due to the dehydrating action of a solution of Riboflavin with dextran. Thus, the use of eye care products that contain 1% of Riboflavin mononucleotide and 1% HPMC provides effective and long-lasting biomicroscopy for damaged areas of the corneal epithelium.

Key words: cornea, riboflavin, epithelium.

Исследование целостности эпителия роговицы с использованием медицинских красителей является одним из основных способов современной офтальмодиагностики. Этот метод прост в исполнении, его отличают доступность и информативность. В офтальмологической практике окрашивание роговой оболочки чаще всего применяется для биомикроскопии повреждений корнеального эпителия вследствие травм и глазных заболеваний, в частности кератитов и кератоконъюнктивитов различной этиологии. Кроме этого, красители традиционно используются при подборе жестких газопроницаемых контактных линз [1].

На протяжении многих лет для окрашивания роговицы с целью выявления ее дефектов использовался раствор флуоресцеина. Однако этот препарат не всегда имеется в арсенале специалистов. В тех случаях, когда невозможно выполнить флуоресцеиновую пробу, используют другие красители, например бенгальский розовый, колларгол или рибофлавин [2]. Последний в качестве 1% раствора был предложен в комбинации с полимерным соединением – декстран, который пролонгирует эффект окрашивания [3]. Следует отметить, что использование декстрана в качестве вспомогательного вещества для этих целей имеет определенные недостатки, в частности, полимер оказывает обезвоживающее воздействие на роговицу и снижает ее толщину [4,5]. Это обстоятельство существенно уменьшает степень диффузии рибофлавина в поверхностные слои стромы, что в свою очередь способствует ухудшению эффекта контрастирования поврежденных участков эпителия роговицы.

Цель исследования – изучение возможности применения офтальмологического средства с рибофлавином и гидроксипропилметилцеллюлозой для диагностики повреждений эпителия роговицы при травмах и заболеваниях.

Материал и методы

Нами было разработано средство для диагностики повреждений эпителия роговицы следующего состава: 1% рибофлавина мононуклеотида и 1% гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) на изотонической буферной основе. Готовый раствор имел вязкость ~ 2000 мПа·сек.

Экспериментальные исследования проведены на 6 кроликах (12 глаз) породы шиншилла, которые были разделены на 3 группы (по 2 кролика – 4 глаза в каждой): в первой в качестве красителя роговицы использовали 1% раствор флуоресцеина (контроль), во второй – 1% раствор рибофлавина мононуклеотида с 20% декстраном, в третьей – 1% раствор рибофлавина мононуклеотида с 1% ГПМЦ. Анестезиологическое пособие выполнялось посредством внутримышечного наркоза препаратом «Ксиланит» (НИТА ФАРМ, Россия) в дозе 20-30 мг/кг. Для моделирования опытного повреждения роговой оболочки под местной анестезией (0,4% раствор оксибупрокаина – «Инокаин») на роговицу обоих глаз кролика трепаном диаметром 6 мм наносили стандартные травмы.

Всем животным проводили пахиметрию, офтальмоскопию и биомикроскопию, в том числе с использованием кобальтового синего светофильтра.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с помощью программы Statistika 6.0 в виде определения среднего значения и стандартного отклонения (M±SD). Различия между исследуемыми группами

определялись с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

Для окрашивания роговицы 1% водным флуоресцеином (контроль) были необходимы инстилляции 2-3 капель раствора. Для визуализации экспериментальной травмы роговицы после закапывания требовалось удаление излишков красителя физраствором. При этом четкое прокрашивание роговицы глаза кролика было возможно в течение 3-4 минут, так как водный флуоресцеин быстро удалялся с поверхности роговицы. В ряде случаев имело место нехарактерное «фоновое» окрашивание (ложноположительный результат). По данным пахиметрии толщина роговицы по сравнению с ее исходным состоянием (387±18 мкм) при использовании раствора флуоресцеина не изменялась.

Использование растворов 1% рибофлавина мононуклеотида (вторая и третья группы) и в том, и в другом случае требовало инстилляций всего 1 капли данного средства. Стабильная пленка, образуемая на поверхности роговицы за счет вязкости растворов, обеспечивала контрастное окрашивание корнеальной травмы, сопоставимое по свой интенсивности с флуоресцеином. При этом не регистрировалась маскировка поврежденных участков эпителия роговицы, очевидно, ввиду выраженной диффузии рибофлавина в строму.

Сравнительное изучение средств с рибофлавином и декстраном (вторая группа) и рибофлавином и ГПМЦ (третья группа) показало более высокую эффективность последнего. При инстилляции раствора во второй группе наблюдалось менее четкое окрашивание поврежденной зоны роговицы по причине более низкой вязкости раствора, а также ввиду меньшего содержания рибофлавина в поверхностных слоях стромы, что связано с обезвоживанием и уплотнением роговицы, обусловленных дегидрирующим действием декстрана [6]. При этом данные проведенной нами пахиметрии в этой опытной группе указывают на снижение толщины роговицы до 344±15 мкм (на 11%) уже в течение первых 5 минут после инстилляции.

Закапывание раствора рибофлавина и ГПМЦ в третьей группе обеспечило проведение более качественной биомикроскопии повреждений роговой оболочки в течение 30 минут вследствие стабильной прекорнеальной красящей пленки благодаря вязкости раствора и оптимальной концентрации рибофлавина мононуклеотида в слоях передней стромы. При этом следы красителя обнаруживались на поврежденных участках роговицы глаза кролика в течение 60 минут после применения. Толщина роговицы в третьей группе по завершении инстилляций по данным пахиметрии осталась без изменений. Стабильное состояние и толщина роговицы после обработки ее 1% рибофлавином мононуклеотидом с 1% гидроксипропилметилцеллюлозой не препятствовали проникновению в строму через поврежденные участки эпителия рибофлавина, выступающего в качестве красящего компонента. Соответственно, более высокая концентрация рибофлавина мононуклеотида в слоях роговицы по сравнению со второй группой обеспечивала более четкую визуализацию дефектов роговой оболочки. Следует отметить, что повышение вязкости раствора за счет введения в его состав ГПМЦ позволяет исключить этап вымывания красителя физиологическим раствором из конъюнктивальной полости глаза и пролонгировать терапевтическое воздействие рибофлавина на поврежденную роговицу.

Таким образом, использование офтальмологического раствора, содержащего 1% рибофлавина мононуклеотида и 1% гидроксипропилметилцеллюлозу, обеспечивает качественную и продолжительную биомикроскопию поврежденных участков корнеоэпителия в эксперименте, что после соответствующих клинических наблюдений позволит применять его как эффективное и доступное средство для окрашивания дефектов роговицы.

Сведения об авторах статьи:

Зайнутдинова Гузель Халитовна – д.м.н., зав. отделением восстановительной хирургии глаз у детей ГБУ УфНИИ ГБ АН РБ. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Пушкина, 90. Тел./факс: 8(347) 255-07-12. E-mail: ufaeyedetskoe@mail.ru.

Казакбаева Гюлли Мухаррамовна – врач-офтальмолог ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ». Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Пушкина, 90. Тел./факс: 8(347) 273-03-72. E-mail: gyullibikbova@gmail.com.

Халимова Лилия Илюсовна – врач-офтальмолог ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ». Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Пушкина, 90. Тел./факс: 8(347) 255-07-12. E-mail: liloptalmo@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мягков, А.В. Применение красителей для диагностики повреждений эпителия роговицы и конъюнктивы у пользователей контактными линзами в оптике / А.В. Мягков, Е.Е. Соголовская // Вестник оптометрии. – 2007. – № 3. – С. 53-60.
2. Бикбова, Г.М. Препарат для диагностики травм и заболеваний роговицы глаза / Г.М. Бикбова, Р.А. Казакбаев, Т.А. Халимов // Патент РФ № 2552318. – 2015.
3. Халимов, Т.А. Результаты применения рибофлавина для диагностики травм и заболеваний роговицы / Т.А. Халимов, Р.А. Казакбаев, Г.М. Бикбова // Современные технологии в офтальмологии. – 2014. – № 4. – С. 76-77.

4. Бикбов, М.М. Ультрафиолетовый кросслинкинг роговицы / М.М. Бикбов, А.Р. Халимов, Э.Л. Усубов // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2016. – Т. 71, № 3. – С. 224-232.
5. Уровень рибофлавина во влаге передней камеры глаза при использовании фотосенсибилизаторов на различной полимерной основе (экспериментальное исследование) / А.Р. Халимов [и др.] // Вестник Волгоградского гос. мед. университета. – 2013. – Т. 4, № 48. – С. 195-198.
6. Халимов, А.Р. Рибофлавин+полимер целлюлозы – новое средство для насыщения роговицы при ультрафиолетовом кросслинкинге коллагена /А.Р. Халимов, Н.Е. Шевчук, Г.М. Казакбаева // Сборник материалов X съезда офтальмологов России. – М.: Офтальмология, 2015. – С. 201.

УДК 617.713
© А.Р. Халимов, 2017

А.Р. Халимов

ПРЕКОРНЕАЛЬНАЯ ПЛЕНКА РИБОФЛАВИНА В СИСТЕМЕ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОГО КРОССЛИНКИНГА РОГОВИЦЫ. EX VIVO-ИССЛЕДОВАНИЕ

ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ», г. Уфа

В статье представлены сведения по влиянию прекорнеальной пленки рибофлавина на степень ультрафиолетовой абсорбции роговицы в процессе выполнения УФ-кросслинкинга в эксперименте. Модель УФ-сшивания (370 нм, 3 мВт/см2) воспроизводилась на свиных роговицах с использованием препаратов 0,1% рибофлавина для их насыщения: в 1-й группе с изоосмотическим раствором, во 2-й – с 20% декстраном, в 3-й – с 1,0% гидроксипропилметилцеллюлозой (ГПМЦ). Изменения показаний УФ-поглощения систем роговица – рибофлавин – прекорнеальная пленка и роговица – рибофлавин регистрировались устройством УФ-тестер. Установлено, что роговица, обработанная изоосмотическим раствором рибофлавина или раствором рибофлавина с ГПМЦ, обладала наиболее выраженным УФ-абсорбирующим эффектом за счет активной пенетрации фотосенсибилизатора в строму. При этом вязкие растворы, имеющие в своем составе ГПМЦ или декстран, свой защитный эффект дополнительно реализовывали за счет устойчивой прекорнеальной рибофлавиновой пленки. Уменьшение корнеальной толщины вследствие обезвоживающего действия декстрана способствовало снижению светоабсорбирующих свойств роговицы, которое компенсировалось посредством стабильной пленки, образованной рибофлавином и декстраном. Изоосмотический раствор рибофлавина образует неустойчивый поверхностный слой фотосенсибилизатора, что требует его более частых инстилляций.

Ключевые слова: роговица, рибофлавин, ультрафиолетовое сшивание (кросслинкинг), прекорнеальная пленка.

A.R. Khalimov

RIBOFLAVIN FILM IN UV CORNEAL CROSS-LINKING. EX VIVO STUDY

The article presents information on the effect of precorneal film of Riboflavin on the degree of UV absorption of the cornea in the process of performing UV cross-linking experiment. Model of UV crosslinking (370 nm, 3 mW/cm2) was reproduced on porcine corneas with the use of drugs of 0.1% Riboflavin for saturation: in the 1st group, the isosmotic solution, 2nd – 20% dextran, 3-rd – 1.0% hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). Variation in the readings of the UV absorption of the system «cornea – Riboflavin – precorneal film and cornea – Riboflavin» was registered by the device «UV tester». It is established that the cornea, treated with isosmotic solution of Riboflavin or a solution of Riboflavin with HPMC had the most pronounced UV-absorbing effect due to the active penetration of the photosensitizer into the stroma. Herewith, viscous solutions, having in its composition HPMC or dextran, implemented its protective effect by sustainable precorneal riboflavin film. The decrease in corneal thickness due to the dehydrating action of dextran contributed to the decline of light-absorbing properties of the cornea, which was offset by stable film formed by Riboflavin and dextran. Isosmotic solution of Riboflavin forms an unstable surface layer of the photosensitizer that require more frequent instillation.

Key words: cornea, riboflavin, UV cross-linking, precorneal film.

Последнее десятилетие ультрафиолетовое сшивание (кросслинкинг) роговицы успешно применяется с целью приостановки прогрессирования кератэктазий. Способ основан на комбинированном воздействии рибофлавина, выступающего в качестве фотосенсибилизатора, и ультрафиолетового (УФ) излучения с длиной волны 370 нм на роговую оболочку глаза [1]. В результате происходит повышение прочностных свойств роговицы, обусловленное сшивками компонентов основного вещества стромы.

Техника УФ-кросслинкинга постоянно совершенствуется, однако приоритетными в ней неизменно остаются безопасность и эффективность процедуры, которые могут быть обеспечены в первую очередь за счет содержания интрастромального рибофлавина. Последний, наряду с повышением фоточувствительности тканей, способен влиять на величину корнеальной УФ-абсорбции, оказывая защитный эффект для внутриглазных структур [2]. В свою очередь степень насыщения роговицы рибофлавином зависит от концентрации закапываемого раствора, продолжительности и частоты его инстилляций [3]. Кроме этого, на светопропускающую способность стромы в процессе УФ-сшивания роговицы может влиять также и пленка, образуемая на поверхности роговицы после инстилляций фотосенсибилизатора.

Цель исследования – оценить величину УФ-абсорбции роговицей, насыщенной растворами для ультрафиолетового кросслинкин-

га в присутствии прекорнеальной пленки рибофлавина.

Материал и методы

Эксперименты проводились ex vivo на 45 энуклеированных (не более 3 часов после изъятия) свиных глазах в 3-х группах (по 15 роговиц в каждой): в 1-й группе насыщение проводили 0,1% изоосмотическим раствором рибофлавина, во 2-й использовался 0,1% рибофлавин с 20% декстраном, в 3-й – 0,1% рибофлавин с 1,0% гидроксипропилметилцеллюлозой (ГПМЦ). Деэпителизацию производили на всей поверхности роговицы. Инстилляции изоосмотического раствора рибофлавина производились из расчета 2 капли в минуту, растворов рибофлавина с декстраном и ГПМЦ – по 1 капле каждые 2 минуты. Для исследований в группах использовали роговицы толщиной 1,16±0,04 мм, которая определялась в ее центральной зоне с помощью толщинометра EG-100 (Япония).

Величину УФ-абсорбции роговицей ex vivo оценивали по поглощению света от диодного УФ-облучателя с длиной волны 370 нм и мощностью 3 мВт/см^2, проходящего через изолированную роговицу (по разнице силы входящего и выходящего светового потока), размещенную на фотоприемном элементе устройства для определения мощности УФ-А-излучения УФ-тестер (Уф НИИ ГБ, Россия) (рис. 1). Показатели поглощения при УФ-облучении системы роговица – рибофлавин – прекорнеальная пленка (Р-Р-П) сравнивали с данными УФ-воздействия на систему роговица – рибофлавин (Р-Р).

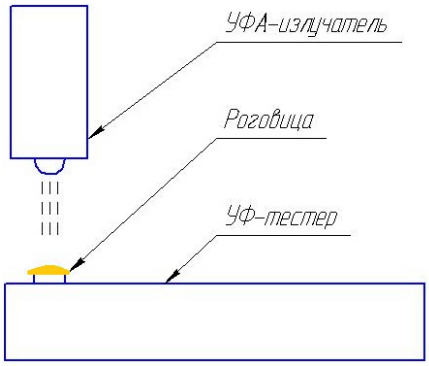


Рис. 1. Определение УФ-абсорбции роговицы (схема)

Статистическая обработка полученных данных была проведена с помощью программ Microsoft Excel и Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Исходное УФ-излучение (3 мВт/см^2) после абсорбции в слоях деэпителизированной свиной роговицы (толщина 1,16 мм) без насыщения рибофлавином снизилось в среднем на 74% – до 0,79±0,09 мВт/см^2 (рис. 2).

Рибофлавин в составе изоосмотического раствора активно проникал в строму роговицы, о чем свидетельствовало увеличение УФ-абсорбции системой Р-Р и, соответственно, падение мощности проходящего светового потока до 0,50±0,06 мВт/см^2, а с учетом прекорнеальной пленки этот показатель снижался до 0,29±0,04 мВт/см^2. Через 5 мин система Р-Р пропускала 0,21 мВт/см^2, а система Р-Р-П – 0,16 мВт/см^2, т.е. слой фотосенсибилизатора, образованный на корнеальной поверхности изоосмотическим раствором рибофлавина, задерживал ~ 20% энергии УФ излучения. В последующем по мере насыщения роговицы рибофлавином ее светопроводящая способность также снижалась. На 30-й минуте насыщения в 1-й группе ультрафиолетовая абсорбция системой Р-Р составила 96,3%, а системой Р-Р-П – 99% от значений интактной роговицы. Раствор рибофлавина с декстраном с 5-й минуты закапываний на роговицу и в течение всего срока наблюдений по своей способности задерживать ультрафиолет значительно уступал растворам, используемым в 1- и 3-й группах. Это может быть связано со снижением корнеальной толщины, обусловленной дегидрирующим действием полимера декстран, и, как следствие, с меньшей пенетрацией рибофлавина в слои роговицы [4]. Однако если сравнивать эффективность системы Р-Р-П 1- и 2-й групп, то светоабсорбирующая способность последней была выше: на 1-5-й минутах более чем в 2 раза, через 10-15 минут – на 25-33% (рис. 2). На 30-й минуте к сроку, который в условиях выполнения стандартного УФ-кросслинкинга соответствует началу этапа облучения, через роговицу, обработанную изоосмотическим рибофлавином, проникало 0,03±0,002 мВт/см^2 ультрафиолета, а в группе с рибофлавином и декстраном – в 6 раз больше (0,18±0,006 мВт/см^2, $p<0,05$). При этом система Р-Р-П во 2-й группе компенсировала эту существенную разницу, очевидно, за счет своей более устойчивой прекорнеальной пленки, образованной вязким полимером.

Инстилляции раствора рибофлавина с ГПМЦ способствовали активному пропитыванию роговицы рибофлавином и увеличению ее УФ-абсорбирующих свойств. Во все сроки наблюдения, начиная с 5-й минуты, 3-я группа имела самую низкую светопропускающую способность как в системе Р-Р, так и Р-Р-П, а с 10-й минуты эксперимента проникновение ультрафиолета через роговицу прекращалось. Раствор рибофлавина с ГПМЦ так же, как и раствор с декстраном, создает стабильную

пленку на поверхности роговицы, причем в отличие от декстрана, полимер целлюлозы не влияет на корнеальную толщину.

Проводя экстраполяцию полученных результатов данного исследования на глаз человека, безусловно, необходимо учитывать разницу в состоянии окулярных тканей ex vivo и in vivo, особенности толщины и строения роговой оболочки, но вместе с этим необходимо отметить, что общие закономерности процесса насыщения роговицы, ее способность к абсорбции ультрафиолета в условиях использования различных растворов для УФ-кросслинкинга в целом остаются неизменными.

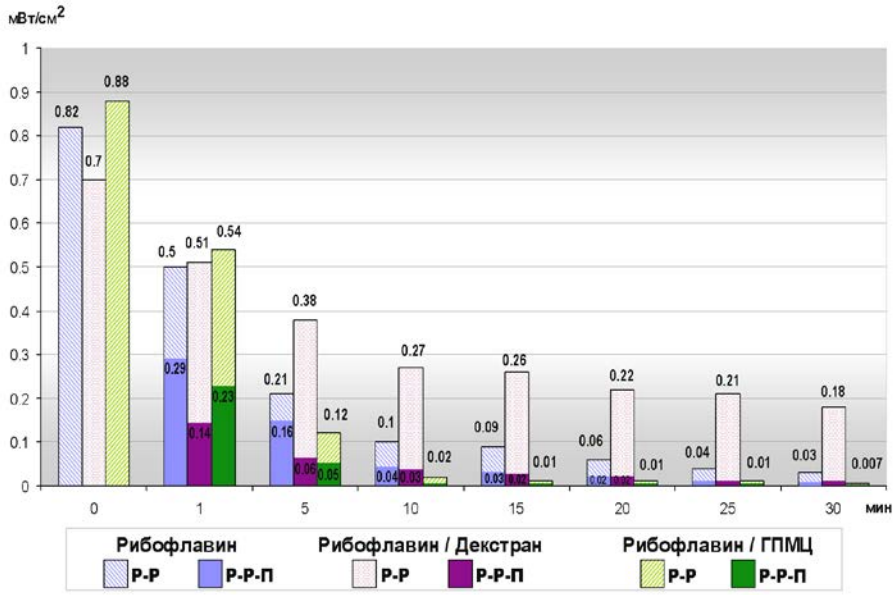


Рис. 2. Мощность УФ-излучения после абсорбции системами Р-Р (роговица – рибофлавин) и Р-Р-П (роговица – рибофлавин – прекорнеальная пленка) при насыщении роговицы растворами для УФ-кросслинкинга, мВт/см^2

Настоящими исследованиями установлено, что значимым аспектом безопасности процедуры УФ-кросслинкинга роговицы является прекорнеальная пленка рибофлавина, стабильность которой определяется вязкостью раствора. Применение раствора рибофлавина с декстраном, обладающего выраженными противоотечными свойствами, может быть рекомендовано при стандартном сшивании роговицы толщиной не менее 400 мкм, тогда как раствор рибофлавина с ГПМЦ можно применять при более тонких роговицах. При этом рекомендуется придерживаться частоты инстилляций для изоосмотического раствора рибофлавина 2 капли в минуту для вязких растворов рибофлавина с декстраном и с ГПМЦ достаточно 1 капли в 2 минуты.

Таким образом, раствор 0,1% рибофлавина с 1,0% гидроксипропилметилцеллюлозой способствовал развитию выраженного УФ-абсорбирующего эффекта роговицы как посредством усиленного проникновения в строму, так и за счет стабильного поверхностного полимерно-рибофлавинового слоя. Средство с 0,1% рибофлавином и 20% декстраном ультрафиолетовую протекцию роговицы обеспечивало преимущественно за счет прекорнеальной пленки, тогда как 0,1% изоосмотический раствор рибофлавина, обладая хорошей пенетрацией, образовывал неустойчивый поверхностный слой фотосенсибилизатора, что требовало его более частых инстилляций.

Сведения об авторе статьи:

Халимов Азат Рашидович – к.б.н., зав. научным отделом ГБУ УфНИИ ГБ АН РБ. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Пушкина, 90. Тел./факс: 8(347) 273-29-52. E-mail: azrakhal@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wollensak, G. Riboflavin/ultraviolet-A induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus / G. Wollensak, E. Spoerl, T. Seiler // Am. J. Ophthalmol. – 2003. – Vol. 135, № 5. – P. 620-627.
2. Бикбов, М.М. Ультрафиолетовый кросслинкинг роговицы / М.М. Бикбов, А.Р. Халимов, Э.Л. Усубов // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2016. – Т. 71, № 3. – С. 224-232.
3. Significance of the riboflavin film in corneal collagen crosslinking / G. Wollensak [et al.] // J. Cataract. Refract. Surg. – 2010. – Vol. 36, № 1. – P. 114-120.
4. Уровень рибофлавина во влаге передней камеры глаза при использовании фотосенсибилизаторов на различной полимерной основе (экспериментальное исследование) / А.Р. Халимов [и др.] // Вестник волгоградского гос. мед. университета. – 2013. – Т. 4, № 48. – С. 195-198.

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 616.62-089.87
© Коллектив авторов, 2017

Р.Р. Погосян[3,4], М.И. Васильченко[2], М.В. Забелин[3,4],
И.В. Семенякин[1], А.С. Самойлов[4], В.П. Сергеев[4], П.С. Кызласов[4]

АНАЛИЗ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ГЕТЕРОТОПИЧЕСКОЙ ИЛЕОЦИСТОПЛАСТИКИ

[1]ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ», г. Москва
[2]ГБУЗ «Городская клиническая больница №68 ДЗМ», г. Москва
[3]Московский институт усовершенствования врачей ФГБОУ ВПО «МГУПП», г. Москва
[4]ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им А.И Бурназяна» ФМБА России, г. Москва

Радикальная цистэктомия в настоящее время является золотым стандартом лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, однако данное оперативное лечение сопровождается значительным количеством ранних послеоперационных осложнений.

Проанализированы результаты хирургического лечения 105 больных с верифицированным раком мочевого пузыря стадии T2-4N0-2M0-x, требовавшего выполнения цистэктомии и различных видов деривации мочи. Гетеротопическая пластика мочевого пузыря по методу М.И. Васильченко и соавт. была выполнена у 35 (33,3%) больных, гетеротопическая тонкокишечная пластика мочевого неоцистиса выполнена 35 (33,3%) больным, операция илеокондуит по Bricker – 35 (33,3%) пациентам. Во всех случаях с целью создания кишечного неоцистиса (резервуара) использовался терминальный отдел подвздошной кишки. Анализ частоты осложнений и летальности определялся согласно классификации хирургических осложнений по Claiven et al. (1992).

В раннем послеоперационном периоде были отмечены следующие осложнения: динамическая кишечная непроходимость и длительный парез кишечника, формирование лимфоцеле, несостоятельность уретерокишечных анастомозов, несостоятельность межкишечного анастомоза, мочевой перитонит, обострение хронического пиелонефрита. Своевременное применение оперативных и консервативных методов лечения позволила в полном объеме купировать осложнения.

Ключевые слова: цистэктомия, деривация мочи, осложнения цистэктомии.

R.R. Pogosyan, M.I. Vasilchenko, M.V. Zabelin,
I.V. Semenyakin, A.S. Samoylov, V.P. Sergeev, P.S. Kyzlasov

ANALYSIS OF COMPLICATIONS OF HETEROTOPIC ILEOCYSTOPLASTY

Radical cystectomy is currently the gold standard treatment for muscle-invasive bladder cancer, however this surgical treatment is accompanied by a significant number of early postoperative complications.

We analyzed the results of surgical treatment of 105 patients with verified urinary bladder cancer stage T2-4N0-2M0-x, demanding cystectomy and different types of urine derivation. Heterotopic bladder plastic using the method of M. I. Vasilchenko et al. was performed in 35 patients (33.3%), heterotopic small bowel plastic of neobladder was performed in 35 (33.3%) of patients, Bricker ileal conduit – in 35 (33,3%) patients. In all cases, with the aim of creating intestinal neobladder (tank) the terminal ileum was used. Analysis of the frequency of complications and mortality was defined according to the classification of surgical complications by Claiven et al. (1992).

In the early postoperative period the following complications were noted: a dynamic intestinal obstruction and prolonged ileus, the formation of lymphocele, uretero-intestinal anastomotic leakage, inter-intestinal anastomotic leakage, urinary peritonitis, exacerbation of chronic pyelonephritis. Timely application of operative and conservative methods of treatment allowed in full to eliminate complications.

Key words: cystectomy, urine derivation, complications of cystectomy.

Цистэктомия с последующей кишечной пластикой мочевого неоцистиса (резервуара) считается одной из наиболее сложных и травматичных операций в урологии с высоким риском развития осложнений. Риск развития послеоперационных осложнений достигает 10-50%, послеоперационная смертность составляет в среднем 2,3-26,9% [3,6].

Наиболее частыми послеоперационными осложнениями являются парез кишечника, ранняя спаечная непроходимость, несостоятельность межкишечных и уретерокишечных анастомозов, некроз дистальных отделов мочеточников, развитие уретерогидронефрозов, развитие пиелонефритов, длительная лимфорея, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда. Осложнения, возникающие в раннем послеоперационном периоде, в большей степени зависят от травматичности оперативного лечения, а поздние осложнения – в основном от метода деривации мочи [1,2].

В 1992 году Clavien et al. предложили общие принципы классификации осложнений оперативных вмешательств, основанные на 4-уровневой оценке тяжести, опирающейся на методах лечения [5]. Данная классификация долгое время использовалась для оценки осложнений. Однако в последующем классификация претерпела существенные изменения в виде увеличения степеней и значения жиз-

неугрожающих осложнений, требующих интенсивного лечения. Новая классификация сосредоточена в основном на медицинских аспектах, особенно на инвазивности лечения, используемого для коррекции осложнения. Эта особенность классификации ведет к минимизации субъективной оценки и занижения тяжести осложнений, поскольку базируется на жестких фактах. Авторами сделан особый акцент на отдаленные перспективы больного и введено понятие «предполагаемая или возможная потеря функции», применимое к каждому типу осложнений. Предложенная шкала осложнений представляет собой простой, объективный и воспроизводимый способ всесторонней оценки результата оперативного вмешательства (см. таблицу).

Данный подход позволяет выделить большинство осложнений и предотвратить недооценку главных отрицательных результатов.

Таблица

Классификация хирургических осложнений по Clavien et al.

Степень осложнений	Определение
I	Любое отклонение от нормального течения послеоперационного периода без необходимости фармакологических, хирургических, эндоскопических и радиологических вмешательств. Допустимыми терапевтическими режимами являются: противорвотные препараты, антипиретики, анальгетики, диуретики, электролиты и физиопроцедуры. Эта степень также включает раневую инфекцию, купированную <у постели больного>.
II	Требуется применение препаратов помимо перечисленных для I степени осложнений. Включены также гемотрансфузии и полное парентеральное питание.
III IIIa IIIb	Необходимы хирургические, эндоскопические или радиологические вмешательства. Вмешательства без общей анестезии. Вмешательства под общей анестезией.
IV IVa IVb	Жизнеугрожающие осложнения (включая осложнения со стороны ЦНС)*, требующие интенсивного лечения в реанимационном отделении. Дисфункция одного органа (включая необходимость диализа). Полиорганная недостаточность.
V	Смерть больного.
Индекс «d»	Если больной страдает от осложнения на момент выписки, то индекс «d» (disability - нарушение функции) добавляется к соответствующей степени осложнения. Этот символ указывает на необходимость наблюдения для полной оценки осложнения.

* Кровоизлияние в головной мозг, ишемический инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, исключая преходящие нарушения мозгового кровообращения.

Цель исследования – анализ осложнений после гетеротопической илеоцистопластики для последующей выработки эффективной схемы ведения больных, перенесших данное хирургическое вмешательство.

Материал и методы

В данной статье проанализированы и изучены результаты хирургического лечения 105 больных верифицированным раком мочевого пузыря стадии T2-4N0-2M0-x, оперированных в объеме цистэктомии и кишечной гетеропластики. Стандартная лимфаденэктомия выполнена 60 больным, 30 больным выполнена расширенная лимфаденэктомия. Мужчин было 93 (88,6%), женщин – 12 (11,4%) в возрасте от 65 до 80 лет. По поводу инвазивного рака мочевого пузыря прооперированы в стадии T2 – 22 больных, T3 – 73 больных, T4 – 10 больных. В 78 случаях рака мочевого пузыря верифицирован переходно-клеточный тип опухоли, в 20 – плоскоклеточный, в 7 случаях – аденокарцинома. Процесс носил первичный характер у 70 больных, у 35 – рецидивный. У 5 пациентов к моменту операции имелся односторонний, а у 3 – двусторонний гидронефроз. С целью профилактики тромбоэмболических осложнений проводилась терапия низкомолекулярными антикоагулянтами.

Гетеротопическая пластика мочевого пузыря по методу М.И. Васильченко и соавт. была выполнена 35 (33,3%) больным, гетеротопическая тонкокишечная пластика мочевого неоцистиса выполнена 35 (33,3%) больным, операция илеокондуит по Bricker – 35 (33,3%) пациентам.

Результаты и обсуждение

Анализ частоты осложнений и летальности проводился среди пациентов с I и выше степенями осложнений по Claiven et al. (1992).

Степень I включает осложнения минимального риска, не требующие лечения (за исключением анальгетиков, антипиретиков, антиэметиков и противодиарейных препаратов или препаратов, необходимых для лечения инфекции нижних мочевыводящих путей). К данной группе осложнений мы отнесли обострение хронического пиелонефрита, которое наблюдалось у 10 (9,52 %) больных. После проведения консервативной антибактериальной терапии данный процесс был купирован.

Степень II – осложнения, определяемые как потенциально жизнеугрожающие и требующие вмешательства или увеличения сроков госпитализации более чем в два раза по сравнению со средним сроком госпитализации при данном виде оперативного вмеша-

тельства. Степень II подразделяется на две подгруппы в зависимости от инвазивности метода лечения осложнения: степень IIа – осложнения, требующие только медикаментозного лечения, степень IIб – инвазивных процедур. К степени IIа мы отнесли динамическую кишечную непроходимость и длительный парез кишечника, возникшие у 10 (9,52%) больных. Продленный «эпидуральный блок» и комплекс консервативных методов лечения позволили купировать данные осложнения консервативно у 8 (7,61%) больных. Выполнение расширенной тазовой лимфаденэктомии привело к формированию лимфоцеле у 8 (7,6 %) больных, в связи с чем им выполнялись пункция и дренирование лимфоцеле при помощи нефростомического дренажа под ультразвуковым наведением, что соответствовало степени IIб согласно используемой классификации. К осложнениям IIб степени также была отнесена несостоятельность уретерокишечных анастомозов, возникшая у 3 (2,8 %) больных, у 1 больного была выполнена чрескожная пункционная нефростомия, а также увеличено время использования мочеточникового катетера (интубатора), что позволило избежать релапаротомии.

Степень III – осложнения, приводящие к длительной нетрудоспособности или резекции органа. К данной степени осложнений была отнесена ранняя спаечная непроходимость, развившаяся у 2 (1,9%) больных, что потребовало релапаротомии ревизии брюшной полости, ликвидации острой странгуляционной кишечной непроходимости, раздельной назогастроинтестинальной интубации, санации, дренирование брюшной полости. Несостоятельность уретерокишечных анастомозов, возникшая у 3 (2,8%) больных, которым выполнялась деривация мочи путем формирования илеокондуита по Брикеру, у двух из них вышеописанное осложнение потребовало ревизии зон анастомоза и реанастомозирования, что соответствует III степени применяемой классификации. Возникшее осложнение связано с выделением излишне большого участка мочеточников перед этапом формирования уретерокишечных анастомозов, в результате чего происходят трофические нарушения дистального отдела мочеточника. Следующее осложнение, отнесенное к данной степени классификации, это несостоятельность межкишечного анастомоза, которая наблюдалась у 1 (1,5 %) больного с формированием ручного анастомоза по типу «конец-в-конец», а также у 1 (1,5 %) больного с формированием ручного анастомоза по типу «бок-в бок». В обоих случаях была необходимость выполнения релапаротомии, ревизии брюшной полости, раздельной назогастроинтестинальной интубации, санации, дренирования брюшной полости. В одном случае была выполнена илеостомия, в другом дефект анастомоза был ушит. Развитие мочевого перитонита, наблюдавшееся у 2 (1,9%) больных, потребовало релапаротомии, ревизии брюшной полости, санации, дренирования брюшной полости. Это осложнение также было отнесено к III степени.

Степень IV – смерть пациента в результате осложнения. Летальных исходов у больных, перенесших описанные вмешательства по формированию гетеротопического тонкокишечного мочевого неоцистиса, не было отмечено.

Выводы

Данная работа указывает на то, что цистэктомия с кишечной пластикой мочевого неоцистиса (резервуара) является сложным оперативным пособием с большим количеством возможных осложнений. В настоящее время необходимо дальнейшее изучение этиологии и патогенеза течения послеоперационных осложнений с учетом факторов риска пациента: возраст, пол, индекс массы тела, длительность оперативного пособия, тип отведения мочи, наличие метастатического поражения, степень дифференцировки опухоли, а также опыт и технические навыки хирурга. Дальнейшие исследования целесообразны для выработки эффективной схемы ведения больных, что позволит повысить показатели послеоперационных осложнений и тем самым свести риски летальности к минимальным.

Сведения об авторах статьи:

Погосян Роман Ромаевич – врач-уролог онкологического урологического отделения ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, аспирант кафедры хирургии Московского института усовершенствования врачей ФГБУ ВПО «МГУПП». Адрес: 125080, г. Москва, Волоколамское шоссе, 11. E-mail: dudeand1@mail.ru.

Васильченко Михаил Иванович – д.м.н., профессор, зам. главного врача по хирургической помощи ГБУЗ ГКБ № 68 ДЗМ. Адрес: 109263, г. Москва, ул. Шкулева, 4.

Забелин Максим Васильевич – д.м.н., профессор кафедры хирургии Московского института усовершенствования врачей ФГБУ ВПО «МГУПП», зам. генерального директора по медицинской части ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. Адрес: 123098, Россия, г. Москва, ул. Маршала Новикова, 23.

Семенякин Игорь Владимирович – д.м.н., зам. главного врача по хирургической помощи ГКБ 50 ДЗМ. Адрес: 127206, г. Москва, ул. Вучетича, 21, корп.1.

Самойлов Александр Сергеевич – к.м.н., генеральный директор ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. Адрес: 123098, Россия, г. Москва, ул. Маршала Новикова, 23.

Сергеев Владимир Петрович – зав. онкологическим урологическим отделением ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. Адрес: 123098, Россия, г. Москва, ул. Маршала Новикова, 23.
Кызласов Павел Сергеевич – к.м.н., руководитель Центра урологии и андрологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. Адрес: 123098, Россия, г. Москва, ул. Маршала Новикова, 23.

ЛИТЕРАТУРА

1. Влияние метода деривации мочи на отдаленные результаты и качество жизни у больных раком мочевого пузыря после радикальной цистэктомии / А.Н. Понукалин [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – № 2. – С. 195-200.
2. Матвеев, Б.П. Рак мочевого пузыря / Б.П. Матвеев, К.М. Фигурин, О.Б. Карякин. – М., 2001. – 244 с.
3. Переверзев, А.С. Опухоли мочевого пузыря / А.С. Переверзев, С.Б. Петров. – Харьков: Факт, 2002. – 303 с.
4. Clavien P. Proposed classification of complication of surgery with examples of utility in cholecystectomy / P. Clavien, J. Sanabria, S.Strasberg // Surgery. – 1992. – Vol. 111. – P. 518-526.
5. The updated EAU guidelines on muscle- invasive and metastatic bladder cancer / A. Slenzl [et al.] // Eur Urol. – 2009. – Vol. 55. – P. 815-825.

УДК 614.1 : 314 : 616-001 (470.57-25)
© Коллектив авторов, 2017

Н.Х. Шарафутдинова, Р.Р. Даутов, М.В. Борисова, М.Ю. Павлова, Э.Ф. Киреева

УРОВЕНЬ И СТРУКТУРА ТРАВМАТИЗМА СРЕДИ ЖИТЕЛЕЙ Г. УФЫ

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

В статье представлены данные анализа динамики показателей травматизма среди взрослого населения Орджоникидзевского и Калининского районов г. Уфы по данным травматологического пункта ГБУЗ РБ «Поликлиника № 32» за 2010 – 2014 гг. В качестве источника информации использованы материалы отчетной формы № 57 «Сведения о травмах, отравлениях и некоторых других последствиях воздействия внешних причин». Из отчетных документов за 2010-2014 гг. выкопированы данные о травмах мужчин и женщин с учетом их вида и локализации. Рассчитан уровень травматизма на 100 тыс. взрослого населения, определена его структура. Выявлено, что динамика показателей травматизма за анализируемый период носила волнообразный характер с периодами роста и снижения. Уровень травматизма среди мужского населения преобладал над травматизмом среди женского населения в течение всего исследуемого периода. Отмечается тенденция к росту спортивного травматизма и снижению транспортного.
Ключевые слова: травматизм, уровень, структура, виды травм.

N.Kh. Sharafutdinova, R.R. Dautov, M.V. Borisova, M.Yu. Pavlova, E.F. Kireeva

LEVEL AND STRUCTURE OF INJURY RATE AMONG UFA RESIDENTS

The article presents the analysis of the dynamics of injury rate indicators among the adult population of Ordzhonikidzevsky and Kalininsky areas of Ufa according to data obtained from injury care center of the Polyclinic № 32 for 2010 – 2014. As a source of information data from reporting form № 57 «Data on injuries, poisoning and certain other consequences of external causes» was used. Reporting documents for 2010-2014 were copied for information about the injuries of men and women with regard to their type and localization. The rate of injuries per 100 thousand of the adult population and the structure of injury rate were calculated. It was revealed that the dynamics of the injury indicators over the period has a wavelike nature with periods of growth and decline. The level of injuries among the male population exceeded the injury rate among female population during the entire study period. There is a tendency to increase of sports injuries and reduction of transport ones.
Key words: injuries, level, structure and types of injuries.

Травмы в настоящее время широко распространены во всем мире и представляют собой серьезную медико-социальную проблему [3,4,6]. Высокая медико-социальная значимость травматизма определяется несколькими факторами: широкой распространенностью, длительными сроками госпитализации и временной нетрудоспособностью пациентов, высоким уровнем смертности и инвалидности, значительными прямыми и косвенными (вследствие утраты трудового потенциала общества) экономическими потерями [2,3,7].

В городах травматизм среди населения остается высоким и обусловлен множеством причин, среди которых факторами высокого риска можно указать несоблюдение техники безопасности в производстве, злоупотребление алкоголем, несоблюдение правил дорожного движения, неосторожное обращение в быту с техникой и оборудованием [1,5].

В оказании травматологической помощи городскому населению важное место занимают травматологические пункты, являющиеся первичным звеном в оказании квалифицированной специализированной медицинской помощи пострадавшим от травм и других несчастных случаев без круглосуточного пребывания. Причины обращаемости городского населения в травматологические пункты остаются малоизученными, что затрудняет разработку профилактических мероприятий.

Цель исследования – анализ уровня и структуры травматизма среди взрослого населения северной части г. Уфы.

Материал и методы. В качестве источника информации использованы материалы

отчетной формы № 57 «Сведения о травмах, отравлениях и некоторых других последствиях воздействия внешних причин». Из отчетных документов за 2010-2014 гг. выкопированы данные о травмах с учетом их вида и локализации. Рассчитан уровень травматизма на 100 тыс. взрослого населения, определена структура травматизма. Исследование проводилось на базе травматологического пункта поликлиники № 32, обслуживающей жителей северной части г. Уфы.

Результаты и обсуждение

Травматологический пункт, входящий в состав ГБУЗ РБ «Поликлиника № 32» г. Уфы, оказывает круглосуточную медицинскую помощь 171530 жителям северной части г. Уфы. Травматизм по данным обращаемости в травматологический пункт за анализируемый период носил волнообразный характер. В 2010 г. уровень травматизма составил 13453,5 на 100 тыс. населения. Последующие 2 года этот показатель увеличивался до 13803,1 на 100 тыс. населения в 2011 г. (рост на 2,6%) и в 2012 г. достиг уровня 14605,1 на 100 тыс. населения (рост на 5,8%). Показатели травматизма в 2012 г. являлись максимальными за исследуемый период. В 2013 г. уровень травматизма снизился и составил 10296,9 на 100 тыс. населения (снижение на 29,5%), однако в 2014 г. наблюдался очередной подъем уровня травматизма, который достиг 11855,6 на 100 тыс. населения (рост на 15,1%) (см. рисунок).

При изучении структуры травматизма по нозологическим формам выяснилось, что лидирующую позицию в структуре травматизма занимали поверхностные травмы с удельным весом 39,1% всех случаев травм в 2010 г. и 31,6% – в 2014 г. Второе место в структуре травматизма занимали вывихи, растяжения и перенапряжения капсульно-связочного аппарата суставов, травмы мышц и сухожилий (19,7% и 20,8% всех случаев травм в 2010 г. и в 2014 г.). Третье место в структуре травматизма в эти годы занимали открытые раны с удельным весом 17,8% и 17,0% соответственно. Четвертое и пятое места в структуре травматизма по нозологии разделили переломы костей верхней конечности (9,1% всех случаев травм – в 2010 г., 11,7% – в 2014 г.) и переломы костей нижней конечности 6,7% и 9,4% соответственно от всех случаев травм. Последующие шестое и седьмое места занимали переломы позвоночника, костей туловища (4,2% всех случаев травм в 2010 г., 4,1% – в 2014 г.), переломы черепа и лицевых костей, внутричерепные травмы (2,0% и 1,2% всех случаев травм в эти годы) и т.д. (табл. 1).

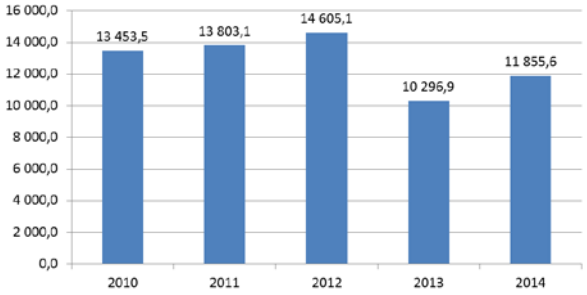


Рис. Уровень травматизма среди населения Орджоникидзевского и Калининского районов города Уфы по данным травматологического пункта ГБУЗ РБ «Поликлиника № 32» за 2010-2014 гг., на 100 тыс. взрослого населения

Таблица 1

Структура травматизма по нозологическим формам среди взрослого населения Орджоникидзевского и Калининского районов города Уфы в 2010 и 2014 гг.

Характер повреждений	2010 год		2014 год	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Поверхностные травмы	7782	39,1	5539	31,6
Открытые раны, травмы кровеносных сосудов	3541	17,8	2973	17,0
Переломы черепа и лицевых костей, внутричерепные травмы	394	2,0	217	1,2
Травмы глаза и глазницы	27	0,1	23	0,1
Переломы костей верхней конечности	1814	9,1	2057	11,7
Переломы костей нижней конечности	1330	6,7	1656	9,4
Переломы позвоночника, костей туловища, других и неуточненных областей тела	832	4,2	717	4,1
Вывихи, растяжения и перенапряжение капсульно-связочного аппарата суставов, травмы мышц и сухожилий	3928	19,7	3638	20,8
Термические и химические ожоги	139	0,7	183	1,0
Прочие	108	0,6	529	3,0
Всего…	19895	100,0	17532	100,0

За все годы наблюдения отмечалось преобладание уровня травматизма среди мужского населения. Максимальный показатель травматизма среди мужского населения наблюдался в 2012 г., составив 17662,9 на 100 тыс. соответствующего населения, а минимальный в 2013 г. – 12634,8 на 100 тыс. соответствующего населения. У женщин максимальный уровень травматизма был зарегистрирован в 2010 г. – 12148,0 на 100 тыс. женского населения, а минимальный в 2013 г. – 8420,1 на 100 тыс. соответствующего населения (табл. 2).

Нами проведен анализ частоты производственных и непроизводственных травм.

Наибольшее количество травм, не связанных с производством, наблюдалось в 2012 г., в котором уровень непроизводственных травм составил 14479,3 на 100 тыс. взрослого населения, из них среди мужчин – 17538,3 на 100 тыс. мужского населения, среди женщин – 12023,6 на 100 тыс. женского населения.

Наименьшее количество травм, не связанных с производством, было в 2013 г., в котором уровень данного показателя составил 10121,7 на 100 тыс. взрослого населения, среди мужчин – 12394,8 на 100 тыс. мужского населения, среди женщин – 8297,0 на 100 тыс. женского населения.

Уровень травм, связанных с производством, был наибольшим в 2013 г., он составил 175,1 на 100 тыс. взрослого населения, среди мужчин уровень производственных травм был выше – 239,9 на 100 тыс. мужского населения, чем среди женщин – 123,1 на 100 тыс. женского населения. Наименьшее количество травм, связанных с производством, наблюдалось в 2011 г. и составило 109,5 на 100 тыс. взрослого населения (табл. 2).

Таблица 2

Показатели травматизма среди населения Орджоникидзевского и Калининского районов города Уфы по данным травматологического пункта ГБУЗ РБ «Поликлиника № 32» за 2010-2014 гг., на 100 тыс. взрослого населения

Год	Травматизм			Травматизм, не связанный с производством			Травматизм, связанный с производством		
	муж	жен	всего	муж	жен	всего	муж	жен	всего
2010	15079,7	12148,0	13453,5	14841,3	12040,7	13287,8	238,4	107,3	165,7
2011	16220,2	11862,7	13803,1	16110,9	11753,0	13693,5	109,3	109,7	109,5
2012	17662,9	12150,4	14605,1	17538,3	12023,6	14479,3	124,5	126,8	125,8
2013	12634,8	8420,1	10296,9	12394,8	8297,0	10121,7	239,9	123,1	175,1
2014	14490,2	9699,0	11855,6	14249,9	9600,6	11693,3	240,4	98,4	162,3

Первое место в структуре травматизма по его видам в разные годы исследуемого периода занимали бытовой и уличный травматизм. Если в 2010, 2011 и 2013 годах первое место занимал бытовой травматизм, то в 2012, 2014 годах – уличный. Максимальный уровень бытового травматизма наблюдался в 2011 г. – 7635,2 на 100 тыс. взрослого населения, а минимальный в 2014 г. – 4989,2 на 100 тыс. взрослого населения. Наибольший уровень уличного травматизма за анализируемый период отмечался в 2012 г., а наименьший в 2013 г. – 7584,6 и 3809,2 на 100 тыс. взрослого населения соответственно.

Третье место в структуре травматизма по его видам во все годы изучаемого периода занимал транспортный травматизм. Максимальное значение уровня транспортного травматизма наблюдалось в 2011 г. – 177,2 на 100 тыс. взрослого населения, а минимальное в 2013 г. – 57,5 на 100 тыс. взрослого населения.

На четвертом месте находится спортивный травматизм, уровень которого за исследуемый период вырос в 1,6 раза (с 15,6 в 2010 году до 25,0 на 100 тыс. взрослого населения). Максимальное значение уровня спортивного травматизма зарегистрировано в 2013 году, когда он достиг уровня 47,3 на 100 тыс. взрослого населения, а минимальное – в 2011 году (10,1 на 100 тыс. взрослого населения) (табл. 3).

Таблица 3

Уровни травматизма среди населения Орджоникидзевского и Калининского районов города Уфы по данным травматологического пункта ГБУЗ РБ «Поликлиника № 32» за 2010-2014 гг. по видам травм на 100 тыс. взрослого населения

Виды травм	Год				
	2010	2011	2012	2013	2014
Бытовые	6549,9	7635,2	6714,2	5037,9	4989,2
Уличные	6549,2	5871,0	7584,6	3809,2	5198,8
Транспортные	173,1	177,2	164,3	57,5	105,5
Спортивные	15,6	10,1	16,2	47,3	25,0
Прочие	1102,1	1142,5	1158,9	1169,8	1374,8
Всего…	13453,5	13803,1	14605,1	10296,9	11855,6

Выводы

1. Проведенный анализ показал, что динамика травматизма за исследуемый период носила волнообразный характер. На протяжении всего исследуемого периода уровень мужского травматизма был выше женского независимо от того, был ли это производственный травматизм или непроизводственный.

2. Ведущие места среди структурообразующих локализаций травматизма у взрослого населения занимали поверхностные травмы, вывихи, растяжения и перенапряжение капсульно-связочного аппарата суставов; открытые раны; переломы костей верхней конечности; переломы костей нижней конечности.

3. Основными видами травматизма среди взрослого населения были бытовые и уличные травмы. Необходимо отметить, что уровень транспортного травматизма за исследуемый период снизился на 39,1%, что связа-

но с общим снижением ДТП. Уровень спортивного травматизма увеличился в 1,6 раза, что связано с увеличением количества вводимых спортивных сооружений в республике. Полученные результаты имеют значение для врачей ортопедов-травматологов и организаторов здравоохранения для совершенствования работы травматологических пунктов.

Сведения об авторах статьи:

Шарафутдинова Назира Хамзиновна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой общественного здоровья и организации здравоохранения с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)272-42-21. E-mail: Nazira-h@rambler.ru.

Даутов Рустам Ринатович – аспирант кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: DRR02@mail.ru.

Борисова Марина Владимировна – к.м.н., доцент кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: marina.borisova68@yandex.ru.

Павлова Марина Юрьевна – к.м.н., доцент кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: pavlovamu@mail.ru.

Киреева Эльза Фаритовна – к.м.н., доцент кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: elzafa@rambler.

ЛИТЕРАТУРА

1. Багненко, С.Ф. Основные принципы диагностики и лечения тяжелой сочетанной травмы / С.Ф. Багненко, А.С. Ермолов, В.В. Стожаров [и др.] // Скорая медицинская помощь. – 2008. – №3. – С. 3-7.
2. Баранов, О.П. Особенности формирования потерь населения агропромышленного региона от травм и несчастных случаев // Здравоохранение Российской Федерации. – 2011. – № 2. – С. 41-43.
3. Королев, В.М. Организация медицинской помощи пострадавшим с сочетанной травмой в условиях травмоцентра первого уровня / В.М. Королев, В.Н. Кораблев. – Хабаровск: Изд-во ДВГМУ, 2012. – 98 с.
4. Миронов, С.П. Болезни костно-мышечной системы как социально-экономическая проблема / С.П. Миронов, Н.А. Еськин, Т.М. Андреева // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. –2012, №2 – С. 3-7.
5. Соколов, В.А. Множественные и сочетанные травмы / В.А. Соколов. – М.: Медицина, 2006. – 256 с.
6. Использование интегральных шкал для прогноза сроков лечения пациентов с переломами костей таза при сочетанной травме / А.С. Тюрин [и др.] // Врач-аспирант. – 2012, №1. – С. 359-363.
7. Хетагурова, А. К. Медико-социальные аспекты травматизма в Тюменской области: современные подходы к совершенствованию травматологической помощи / А.К. Хетагурова, О.В. Галиулина // Сестринское дело. – 2008. – №8. – С. 14-18.

УДК 614.8:616.89-008.441.13
© Коллектив авторов, 2017

А.В. Баранов[1,2], И.В. Петчин[2], Ю.Е. Барачевский[1], В.В. Ключевский[3]

АЛКОГОЛЬОБУСЛОВЛЕННЫЕ ДОРОЖНО-ТРАНСПОРТНЫЕ ПРОИСШЕСТВИЯ В Г. СЕВЕРОДВИНСКЕ АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

[1]ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Архангельск

[2]ГБУЗ АО «Архангельская областная клиническая больница», г. Архангельск

[3]ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», г. Ярославль

Проанализированы истории болезни 327 пострадавших в дорожно-транспортных происшествиях (ДТП), произошедших в 2012-2014 годах в г. Северодвинске Архангельской области. Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных статистических программ SPSS 22. Установлено, что в состоянии алкогольного опьянения регистрируется до 25% всех повреждений, полученных в ДТП, выявлены значимое преобладание мужчин над женщинами и более молодой возраст алкоголизированных пострадавших. Отмечено, что около половины всех пострадавших мотоциклистов находились в состоянии алкогольного опьянения. У травмированных в состоянии алкогольного опьянения сочетанные повреждения более тяжелые, а среднее значение тяжести состояния у пострадавших в состоянии алкогольного опьянения оказалось значимо выше, чем у пострадавших в трезвом состоянии.

Ключевые слова: дорожно-транспортное происшествие, алкогольное опьянение, тяжесть повреждения, арктический регион, Архангельская область.

A.V. Baranov, I.V. Petchin, Yu.E. Barachevskiy, V.V. Klyuchevskiy

ALCOHOL-RELATED TRAFFIC ACCIDENTS IN THE CITY OF SEVERODVINSK OF ARKHANGELSK REGION

Medical histories of 327 persons were analyzed, for those that were injured in road traffic accidents between 2012 and 2014, in the city of Severodvinsk, in the Arkhangelsk region. The analysis was performed using data provided by the statistical program SPSS 22. It was estimated that 25% of all car-accident injuries were alcohol related, with a significant predominance of men versus women and a tendency for younger individuals to be under the influence of alcohol. The study also revealed that about half of all motorcyclists were also under the influence of alcohol. Additionally, the associated injuries for intoxicated individuals are of greater severity, resulting in an average injury severity scoring being significantly higher than those of sober individuals.

Key words: traffic accident, alcohol intoxication, injury severity, Arctic zone, Arkhangelsk region.

Дорожно-транспортный травматизм, приобретая характер общемировой эпидемии, является актуальной медицинской и социально-экономической проблемой [2,5,8]. Количество пострадавших в ДТП, получивших травмы в состоянии алкогольного опьянения, фиксируется на постоянно высоком уровне и не имеет тенденции к снижению [1]. Злоупотребление алкоголем входит в перечень ведущих факторов риска состоянию популяционного здоровья [3,4]. Бремя прямых алкогольобусловленных демографических потерь постоянно растет как в абсолютных, так и относительных величинах. За 2008 год по оценкам экспертов ВОЗ в мире от состояний, обусловленных потреблением алкоголя, умерло 2,5 млн. человек, а в 2014 году их число возросло до 3,3 млн. Вклад алкогольной составляющей в структуре смертности населения за тот же период вырос с 4,0 до 5,9% [6,7]. Эти данные свидетельствуют о несомненной актуальности исследуемой проблемы как для медицины катастроф, так и для наркологии.

Целью исследования явилось выявление и анализ алкоголь-обусловленных повреждений у пострадавших в дорожно-транспортных происшествиях, зарегистрированных в Архангельской области.

Материал и методы

Материалом исследования послужила выборка 327 историй болезни пострадавших в ДТП, поступивших по срочным показаниям в многопрофильные больницы г. Северодвинска в 2012-2014 гг. Нами были исследованы их половозрастная характеристика, а также обстоятельства и тяжесть повреждения по шкале тяжести ISS.

Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных статистических программ SPSS 22. Количественные признаки представлены как медиана (первый и третий квартили) и среднее арифметическое (стандартное отклонение). Нормальность распределения определялась по критерию Холмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Анализ качественных признаков проводился с использованием метода построения таблиц сопряженности и точного двустороннего критерия Фишера. В качестве критерия статистической значимости была выбрана вероятность случайной ошибки менее 5% ($p<0,05$).

Результаты и обсуждение

В 2012-2014 гг. в Северодвинске и на прилегающих к нему автодорогах в зарегистрированных ДТП получили повреждения и были госпитализированы 327 человек в возрасте 18-89 лет, у 76 (23,2%) из которых выявлено алкогольное опьянение различной степени тяжести.

Анализируя половозрастной состав травмированных в состоянии алкогольного опьянения, отмечено значимое преобладание мужчин ($p<0,001$), количество которых составило 60 (78,9%) человек, женщин – 16 (21,1%). Средний возраст пострадавших в ДТП в состоянии алкогольного опьянения составил 33 [29-44] года, что моложе трезвых травмированных, средний возраст которых 37 [26-55] лет ($p=0,035$). При сравнении среднего возраста мужчин и женщин во всех возрастных группах значимых различий не выявлено. Отмечено, что в алкогольобусловленных ДТП доминируют лица в возрасте 30-39 лет, доля которых составила 39,5% всех травмированных в состоянии алкогольного опьянения. Второе ранговое место занимают лица в возрастной категории 18-29 лет – 28,9%.

На дорогах Северодвинска получили повреждения 57 (75,0%) человек, находившихся в алкогольном опьянении, а на автодорогах, соединяющих город с другими населенными пунктами, – 19 (25,0%) человек.

На изучаемой территории нами выделены следующие категории пострадавших в состоянии алкогольного опьянения: пешеходы – 24 (31,5%), водители автотранспортных средств – 16 (21,1%), пассажиры – 19 (25,0%), мотоциклисты – 17 (22,4%). Оценивая структуру пострадавших в состоянии алкогольного опьянения внутри каждой из рассматриваемых категорий, выявлено резкое преобладание их среди мотоциклистов – около половины (45,9%) их из всех травмированных в ДТП. Второе ранговое место занимают пешеходы – 22,3%, третье – водители и пассажиры автотранспортных средств – 18,6% и 19,8% соответственно.

По виду полученных травм изолированные повреждения диагностированы у 39 (51,3%), множественные – у 10 (13,2%) и сочетанные – у 27 (35,5%) пострадавших в ДТП. Среднее значение тяжести состояния травмированных в ДТП, определяемое по шкале ISS, составило 4,0 [3,0-4,5] балла, однако среднее значение тяжести состояния у пострадавших в состоянии алкогольного опьянения оказалось значимо выше ($p=0,037$) и составило 5 [4,0-12,75] баллов.

Тяжесть состояния пострадавших с изолированной и множественной травмой у травмированных в состоянии алкогольного опьянения не имела значимых отличий от аналогичных повреждений пострадавших в

трезвом виде и составила 4,0 [3,0-4,5] и 10 [4,75-14,5] баллов соответственно. При анализе сочетанных повреждений в ДТП выявлено, что травма, полученная в состоянии алкогольного опьянения, значимо более тяжелая (p=0,049), чем полученная в трезвом виде; при этом тяжесть состояния травмированных составила 13 [9-21] баллов.

Таким образом, в ходе нашего исследования установлено, что:

– в состоянии алкогольного опьянения регистрируется от 20 до 25% всех повреждений, полученных в ДТП на исследуемой территории;

– по половозрастной характеристике пострадавших в ДТП в трезвом состоянии и в состоянии алкогольного опьянения выявлено значимое (p<0,001) преобладание мужчин над женщинами. Травмированные в состоянии алкогольного опьянения были моложе трезвых пострадавших (p=0,035);

– практически половина всех пострадавших мотоциклистов (45,9%) находилась в состоянии алкогольного опьянения;

– среднее значение тяжести состояния у пострадавших в состоянии алкогольного опьянения оказалось значимо выше (p=0,037) и составило 5,0 [4,0-12,75] балла.

– сочетанная травма, полученная в состоянии алкогольного опьянения, более тяжелая (p=0,049), чем полученная в трезвом виде; при этом тяжесть состояния травмированных составила 13 [9-21] баллов по шкале тяжести ISS.

Подводя итог, следует отметить, что необходимы постоянный контроль негативных последствий употребления алкоголя у участников дорожного движения и пропаганда на государственном уровне нулевого уровня алкоголя у водителей автотранспортных средств.

Сведения об авторах статьи:

Баранов Александр Васильевич – к.м.н., врач травматолог-ортопед, зав. отделением медицины катастроф Территориального центра медицины катастроф ГБУЗ АО «Архангельская областная клиническая больница», научный сотрудник ЦНИЛ ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России. Адрес: 163000, г. Архангельск, ул. Ломоносова, 293. E-mail: Baranov.shyrik@mail.ru

Петчин Игорь Васильевич – главный врач ГБУЗ АО «Архангельская областная клиническая больница». Адрес: 163000г. Архангельск, ул. Ломоносова, 293. E-mail: Aokb.ru.

Барачевский Юрий Евлампиевич – д.м.н., доцент, зав. кафедрой мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России. Адрес: 163061 г. Архангельск, пр. Троицкий, 51. E-mail: Barje@atknet.ru.

Ключевский Вячеслав Васильевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой травматологии, ортопедии и военной хирургии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. Адрес: 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5. E-mail: Kumzerov@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алкогольная травма тазового кольца в дорожно-транспортных происшествиях / Ю.Е. Барачевский [и др.] // Врач-аспирант. – 2013. – Т. 59, № 4.1. – С. 157-161.
2. Баранов, А.В. Организация медицинской помощи пострадавшим в дорожно-транспортных происшествиях на догоспитальном этапе медицинской эвакуации / А.В. Баранов, В.В. Ключевский, Ю.Е. Барачевский // Политравма. – 2016. – № 1. – С. 12-17.
3. Потребление алкоголя накануне смерти и смертность от травм, отравлений и других последствий действия внешних причин / Э.А. Мордовский [и др.] // Экология человека. – 2014. – № 9. – С. 24-29.
4. Соловьев, А.Г. Количественная оценка совокупного ущерба от злоупотребления алкоголем на популяционном уровне / А.Г. Соловьев, Э.А. Мордовский, А.Л. Санников // Наркология. – 2016. – № 1. – С. 16-32.
5. Указ Президента Российской Федерации от 02.05.2014 г. № 296 «О сухопутных территориях Арктической зоны Российской Федерации».
6. Global status report on alcohol and health 2014. World Health Organization. Department of Mental Health and Substance Abuse, Geneva, 2014, 86 p.
7. Health statistics. Atlas on mortality in the European Union 2009. Eurostat. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities, 2009.
8. Peden M., Scurfield R., Mohan D., Hyder A., Jaravan E., MathersC. World report on road traffic injury prevention / Peden M. [et al.] // Geneva. – World Health Organization. – 2004. – 116-118 p.

УДК 616-092.9
© Коллектив авторов, 2017

А.Е. Ряховский, Д.А. Еникеев, Д.Э. Байков, К.В. Фаткуллин

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РАЗЛИЧНЫХ СТЕПЕНЕЙ АЛКОГОЛЬНОГО ОПЬЯНЕНИЯ У КРЫС

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

В настоящее время существует большое количество публикаций, описывающих экспериментальные исследования патологических изменений в организме лабораторных животных под действием алкогольной интоксикации, обычно тяжелой степени вплоть до комы. При этом отравления средней и легкой степени изучены недостаточно. Целью работы явилось экспериментальное моделирование алкогольной интоксикации различной степени тяжести на лабораторных крысах. Для отравления различной степени тяжести была выделена контрольная группа крыс и три опытные, которым вводили опреде-

ленное количество алкоголя. Состояние всех животных оценивалось по балльной системе оценки интоксикации в тесте «открытое поле», а также определялось количество алкоголя в крови методом газовой хроматографии. На основании полученных данных удалось выделить легкую, среднюю и тяжелую степени интоксикации алкоголем у лабораторных крыс.

Ключевые слова: алкогольное опьянение, крысы, открытое поле.

A.E. Ryakhovskiy, D.A. Enikeev, D.E. Baikov, K.V.Fatkullin

EXPERIMENTAL MODELING OF VARIOUS DEGREE OF ALCOHOL INTOXICATION IN RATS

Currently, there is a large number of publications describing the experimental study of pathological changes in the body of laboratory animals under the influence of alcohol intoxication usually of severe state up to coma. Herewith, there are not many studies describing medium and mild intoxication. The aim of the study was experimental modeling of alcohol intoxication of varying severity on laboratory rats. To perform intoxication of various severity the control group three test groups of rats were formed. The status of all the animals was evaluated by a score system to assess intoxication using open field test. Gas chromatography was applied to determine the amount of alcohol in blood. Based on these data we managed to allocate mild, moderate and severe alcohol intoxication in laboratory rats.

Key words: alcohol intoxication, rats, open field.

Этиловый алкоголь (винный спирт, этанол) образуется в процессе брожения сахара под влиянием дрожжевых грибков. Одновременно образуются побочные продукты – гомологи с большим молекулярным весом, глицерин, янтарная кислота, сивушные масла. Алкоголь может вызывать как местное, так и системное патологическое действие на организм. К наиболее уязвимым к интоксикации этанолом органам относятся головной мозг, печень, почки, легкие [1]. Чрезмерное употребление алкоголя приводит к повреждению тканей мозга и когнитивной дисфункции, вызывает окислительный стресс в результате модуляции экспрессии металлопротеиназ и тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ [11,12].

Многие патогенетические звенья алкогольной интоксикации были установлены в эксперименте на животных, в основном на крысах и мышах. В доступной литературе существует достаточное количество экспериментальных исследований на лабораторных животных, описывающих патологическое воздействие этанола на различные органы и системы. Большинство исследователей применяли острую интоксикацию, которая достигалась единовременным введением высоких доз алкоголя с выраженными внешними проявлениями отравления: комой и смертью части подопытных животных [4,6]. При этом исследований с моделированием опьянения легкой и средней степеней тяжести на лабораторных животных в доступной литературе нами не обнаружено. На практике же случаи опьянения легкой и средней тяжести встречаются гораздо чаще, чем коматозные состояния и летальные отравления этанолом.

Цель исследования – при помощи системы оценки неврологического статуса крыс, теста «открытое поле» и лабораторного исследования крови определить степени тяжести алкогольной интоксикации у крыс.

Материал и методы

Эксперименты выполнены на 40 беспородных белых крысах-самцах массой 200-250 г, в возрасте 8-10 месяцев. Все животные содержались на стандартной диете вивария при естественном освещении. За сутки до эксперимента животные не получали пищи, доступ к воде не ограничивался. Перед экспериментом всех животных в случайном порядке разделили на 4 равные группы по 10 особей.

Первая группа животных (контрольная, n=10) получала интрагастрально физиологический раствор в количестве 20 мл/кг. Животным второй группы вводили 40% этанол из расчета 10 мл/кг, третьей группе – 20 мл/кг, четвертой группе – 30 мл/кг. Использованные дозировки этанола соответствуют 30%, 60%, 80% LD50, которая составляет 9-12 г чистого спирта на килограмм массы тела [4,5,6]. Через 40 минут все животные были протестированы в тесте «открытое поле» и по балльной системе оценки неврологического статуса [2,5,7]. Затем крысы фиксировались при помощи устройства для бережной фиксации мелких лабораторных животных [8]. После чего проводили забор 0,4 мл крови из хвостовой вены и определяли концентрацию этанола методом газовой хроматографии на аппарате Кристалл 2000М.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью стандартных статистических программ Statistica 6.0 for Windows. Использовали параметрические (Стьюдента) и непараметрические (Манна–Уитни) критерии. Отличия считали достоверными при $p<0,05$ [10].

Результаты и обсуждение

Полученные результаты балльной системы оценки неврологического статуса крыс отражены в табл. 1, где приведены суммы баллов каждой группы крыс по исследуемому параметру.

Таблица 1

Результаты балльной оценки неврологического статуса крыс при токсическом действии алкоголя

Тесты	Баллы	Сумма баллов в группе по исследуемому параметру			
		I группа	II группа	III группа	IV группа
Рефлекс переворачивания		0	0	2	16
• Нормальный	0				
• Слабый	2				
• Отсутствует	4				
Тестирование равновесия		0	4	12	20
• Нормальное	0				
• Слабое	2				
• Отсутствует	4				
Рефлекс постановки лап на опору		0	2	18	26
• Нормальный	0				
• Слабый	2				
• Отсутствует	4				
Рефлекс сгибания		0	0	6	22
• Нормальный	0				
• Слабый	2				
• Отсутствует	4				
Рефлекс отдергивания хвоста		0	2	6	28
• Нормальный	0				
• Слабый	2				
• Отсутствует	4				
Рефлекс растопыривания пальцев задних лап		0	0	2	8
• Нормальный	0				
• Слабый	2				
• Отсутствует	4				
Рефлекс хватания		0	0	8	30
• Нормальный	0				
• Слабый	2				
• Отсутствует	4				
Сохранение позы		0	0	0	18
• Нормальное	0				
• Слабое	2				
• Отсутствует	4				
Тонус мышц задних конечностей (D + S)		0	0	10	48
• Нормальный	0				
• Повышенный	2+2				
• Пониженный	2+2				
• Отсутствует	4+4				
Тонус мышц верхних конечностей (D + S)		0	0	10	48
• Нормальный	0				
• Повышенный	2+2				
• Пониженный	2+2				
• Отсутствует	4+4				
Судороги		0	0	0	0
• Отсутствуют	0				
• Клонические	2				
• Тонические	6				
Поддержание температуры		0	0	0	0
• Удовлет. (35,5 – 37,5°C)	0				
• Гипертермия (>37,5°C)	2				
• Гипотермия (<35,5°C)	4				
Патологические самопроизвольные движения в конечностях		0	0	0	4
• Нет	0				
• Да	4				
Реакция на шумовой раздражитель		0	0	4	14
• Нормальная	0				
• Снижена	2				
• Повышена	2				
• Неадекватная	2				
• Отсутствует	4				
Реакция на боль		0	0	4	26
• Адекватная	0				
• Снижена	2				
• Парадоксальная	2				
• Отсутствует	4				
Поведенческие реакции		0	8	12	30
• Нормальные	0				
• Гиперактивные	2				
• Гипоактивные	2				
• Отсутствуют	6				

продолжение таблицы 1

Груминг • Есть • Нет	 0 2	0	0	4	20
Внешний вид • Опрятный • Неопрятный	 0 2	0	0	2	6
Отношение к еде • Ест • Не ест	 0 2	0	0	0	18
Отношение к воде • Пьет • Не пьет	 0 2	0	0	0	18
Роговичный рефлекс (D + S) • Нормальный • Слабый • Отсутствует	 0 2+2 6+6	0	0	0	8
Зрачковый рефлекс (D + S) • Нормальный • Слабый • Отсутствует	 0 2+2 6+6	0	0	8	20
Экзофтальм • Нет • Есть	 0 2	0	0	0	0
Зрение • Есть • Нет	 0 6	0	0	0	12
Характер сердцебиения • Нормальное • Учащенное • Замедленное • Остановка	 0 2 4 6	0	8	12	32
Характер дыхания • Нормальное • Учащенное • Замедленное или с участием вспомогательной мускулатуры • Апноэ	 0 2 4 6	0	8	16	28
Общее количество баллов		0	32	126	500

Представленные выше данные отражают взаимодействие симпатической и парасимпатической нервной системы, а также общее состояние организма животного.

Состояние животных первой группы соответствует полному благополучию, так как интрагастральное введение физиологического раствора никак не отразилось на их состоянии. Животным второй группы внутрижелудочно вводили 40% этанол из расчета 10 мл/кг, что в целом существенно не отразилось на состоянии крыс, у отдельных особей определялись небольшие отклонения от принятой нормы в виде гиперактивности, учащения дыхания и сердцебиения. Третья группа получала 30 мл/кг 40% этилового спирта, у всех животных наблюдались признаки умеренного алкогольного опьянения: нарушение равновесия, снижение реакции на внешние раздражители, гипоактивность, реже гиперактивность. Согласно данным табл. 1 рефлексы у большинства особей сохранены в полном объеме. Животным четвертой группы вводили 30 мл/кг этанола, у большинства животных проявлялись наиболее выраженные симптомы тяжелой алкогольной интоксикации: отсутствие равновесия, существенное угнетение основных рефлексов вплоть до полного отсутствия, заметное снижение частоты сердечных сокращений, дыхание редкое с участием вспомогательной мускулатуры. У 4-х крыс четвертой группы наблюдалось состояние, близкое к коматозному, одна из них умерла через 3 часа после начала эксперимента.

Для оценки состояния центральной нервной системы, а именно высшей нервной деятельности были изучены исследовательское поведение, реакция крысы на новую для нее обстановку, уровень тревоги и активность животного в целом. Результаты теста «открытое поле» отражены в табл. 2.

Таблица 2

Показатели теста «открытое поле» исследуемых крыс

Показатели	Суммарное количество фиксируемых поведенческих актов крыс в группах в тесте «открытое поле»			
	I группа	II группа	III группа	IV группа
Вертикальные стойки	22	15	9	0
Пересеченные квадраты	246	289	136	40
Посещенные лунки	74	47	24	6
Акты груминга	6	8	0	0

Большинство крыс контрольной группы в первую минуту эксперимента вели себя осторожно, часто принимали вертикальное положение, затем активно перемещались по доске и часто посещали лунки, при этом передвигались с осторожностью преимущественно вдоль бортика доски, не пересекая центр поля.

Большинство (80%) крыс второй группы вели себя активно с первой минуты эксперимента, много перемещались по всей доске, часто посещали лунки, в том числе и расположенные в центре поля, однако позже теряли к ним интерес, было зафиксировано меньше вертикальных стоек, но больше актов груминга, две крысы пытались покинуть экспериментальную доску. В третьей группе большая часть животных вела себя инертно, перемещения были незначительные, движения неуклюжие, заметно реже посещали лунки, большую часть времени находились в пределах одного квадрата. В четвертой группе только 3 особи проявляли интерес к лункам, проваливались в них передними лапами, после чего с трудом выбирались. Вертикальных стоек и груминга среди них зафиксировано не было. Остальные 7 крыс проявляли полное безразличие к новой обстановке, оставаясь практически в неподвижном состоянии на протяжении всего теста.

В табл. 3 представлены результаты определения концентрации этанола в крови исследуемых крыс с помощью газохроматографического метода.

Таблица 3

Концентрация этанола в крови у крыс различных групп, ‰

№ крысы	Группа			
	I	II	III	IV
1	0,2	0,7	1,5	2,3
2	0,1	0,9	1,6	2,5
3	0,2	0,5	1,4	2,6
4	0,3	1,0	1,7	2,8
5	0,2	0,8	1,4	2,4
6	0,1	0,8	1,5	2,5
7	0,1	0,8	1,5	2,5
8	0,3	0,9	1,6	2,7
9	0,4	1,1	1,7	2,5
10	0,2	0,7	1,5	2,6
Средний показатель концентрации этанола	0,2	0,8	1,5	2,6

У контрольных крыс показатели этанола не превышали 0,2‰ – результат отрицательный. У крыс второй группы количество этанола в крови варьировало от 0,5 до 1,1‰ и в среднем составило 0,8‰. Указанная концентрация сопоставима с легкой степенью алкогольного опьянения у человека, при которой количество этанола в крови составляет от 0,5 до 1,5‰. В третьей группе – от 1,4 до 1,7‰, в среднем – 1,5‰, что является пограничным показателем между легкой и средней степенями алкогольного опьянения у человека, для которого критерием алкогольного опьянения средней степени тяжести является 1,5-2,5‰. У крыс четвертой группы количество этанола в крови варьировало в пределах от 2,3 до 2,8‰, в среднем – 2,5‰, что также является нижней границей тяжелой степени алкогольного опьянения для человека.

Полученные данные показали, что исследуемые крысы более чувствительны к токсическому действию этанола, чем человек, что с нашей точки зрения объясняется видовой вариацией. Нужно учесть, что применяемые дозировки в том числе и LD 50 справедливы только при одномоментном введении, кроме того, используемые в эксперименте животные не получали пищи за сутки до эксперимента и ранее не имели контакта с этиловым спиртом.

При помощи теста «открытое поле» и балльной системы оценки неврологического статуса мы установили различия между состоянием крыс первой и третьей, первой и четвертой, второй и четвертой групп, четкие различия между второй и третьей, первой и второй группами установить не удалось. Однако по уровню этанола в крови показатели экспериментальных животных четко разделились на 4 группы в соответствии с введенной ранее дозой.

Вывод

На основании проделанной работы нам удалось достаточно четко выделить три стадии алкогольного опьянения у крыс. Для констатации средней и тяжелой степеней алкогольной интоксикации считаем целесообразным использование системы балльной оценки неврологического статуса крыс, для определения легкой степени интоксикации, на наш взгляд, больше подходит тест «открытое поле». Определение количества этанола в крови является наиболее объективным методом для диагностики алкогольной интоксикации у крыс.

Сведения об авторах статьи:

Ряховский Андрей Евгеньевич – аспирант кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)272-76-81. E-mail: dr.ryahov@yandex.ru.

Еникеев Дамир Ахметович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)272-76-81. E-mail: enikeyev@mail.ru.

Байков Денис Энверович – д.м.н., профессор кафедры общей хирургии с курсом лучевой диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)286-15-46. E-mail: d-baikov@mail.ru.

Фаткуллин Ким Вилевич – аспирант кафедры клинической лабораторной диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)237-55-82. E-mail: kimf@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балякин, В.А. Токсикология и экспертиза алкогольного опьянения / В.М. Тимербулатов. – М., 1962. – 70 с.
2. Буреш, Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. Хьюстон. – М.: Изд-во Высшая школа, 1991. – 397 с.
3. Динамика концентрации этанола в крови крыс различных возрастных групп/ А.Е. Ряховский [и др.] // Инновации в науке. – 2015. – № 44. – С.139-143.
4. Идрисова, Л.Т. Изменение содержания гликозаминогликанов в мозге и печени крыс при алкогольной коме и при воздействии внутрисосудистого лазерного облучения/ Л.Т. Идрисова, Д.А. Еникеев, Г.А. Байбурина// Клиническая медицина и патофизиология. – 1998. – № 1-2. – С. 107-109.
5. Лысенков, С.П. Балльная оценка общего состояния крыс, перенесших клиническую смерть / С.П. Лысенков, В.Г. Карпачев, Л.З. Тель // Всесоюзная конференция «Клиника, патогенез и лечение неотложных состояний». – Новосибирск, 1982. – С. 8-13.
6. Рейнюк, В.Л. Изучение защитного действия синтетических нейропептидовпри остром отравлении этанолом / В.Л. Рейнюк, А.А. Ховпачев, В.А. Мясников // Токсикология. – 2015. – Т. 16. – С. 371-382.
7. Hall, C.The relationship betweenemotionality and ambulatory activity / C. Hall // J. Comp. Psychol. –1936. – № 22. – P. 345-452.
8. Устройство для бережной фиксации в неподвижном состоянии мелких лабораторных животных, позволяющее производить манипуляции с выбранным участком поверхности тела: Пат. 2521622 РФ: МПК A61D3/00 / М.Р. Еникеев, Д.А. Еникеев, Т.У. Гафаров [и др.]; опубл. 27.07.2014.
9. Маслаков, Д.А. Основы патогенеза алкоголизма, наркоманий и табакокурения/ Д.А. Маслаков, А.В. Лелевичев, Э.И. Троян // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2007. – № 1. – С. 194.
10. Кочетов, А.Г. Методы статистической обработки медицинских данных / А.Г. Кочетов, О.В. Лянг, В.П. Масенков, И.В. Жиров: методические рекомендации для ординаторов, аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников. – М., 2012. – С. 12-14.
11. Yan, T. Acetaldehyde Induces Cytotoxicity of SH-SY5YCells via Inhibition of Activation and Induction of Oxidative Stress / T. Yan, Y. Zhao, X. Zhang // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2015. – Nov.
12. Donejko, M. Hyaluronic acid abrogates ethanol-dependent inhibition of collagen biosynthesis in cultured human fibroblasts / M. Donejko, A. Przylipiak, E. Rysiak. // Drug Design, Development and Therapy. – 2015. – № 9. – P. 6225-6233.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.34–089.84: 616–005.
© Коллектив авторов, 2017

В.В. Паршиков[1], В.И. Логинов[3], А.Б. Бабурин[2,3], Р.Р. Касимов[3]

ПОЛУВЕКОВОЙ ПУТЬ РАЗВИТИЯ ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ РАНАХ

[1]ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Нижний Новгород
[2]ГБОУ НО «Городская больница № 35», г. Нижний Новгород
[3]ФГКУ «422 военный госпиталь» Министерства обороны РФ, г. Нижний Новгород

В статье рассмотрена проблема профилактики инфекционных послеоперационных раневых осложнений и приведены основные сведения отечественных литературных источников (российских авторов и других ученых постсоветского пространства) по данному вопросу за последние десятилетия. Дана характеристика известных и узкоспециальных способов, проанализированы возможности ряда технических приемов, методик, основанных на воздействии ряда физических факторов и фармакологических средств. Показаны достоинства и недостатки конкретных методов, достигнутые успехи в профилактике гнойно – септических раневых осложнений и причины неудач. Описаны наиболее значимые направления данного раздела хирургии в историческом аспекте и современные мнения исследователей. Указаны новые направления решения данной проблемы и необходимость всестороннего, комплексного подхода. Описаны технические и тактические аспекты реализации комплекса мероприятий, направленных на снижение частоты развития гнойно – воспалительных осложнений в послеоперационных ранах. На основании анализа литературных данных обозначены пути решения ряда проблем в профилактике осложнений гнойно – воспалительных осложнений в послеоперационных ранах. Показана необходимость поэтапного внедрения ряда методов в повседневную хирургическую практику.

Ключевые слова: раны, послеоперационные осложнения, профилактика, инфекция.

V.V. Parshikov, V.I. Loginov, A.B. Baburin, R.R. Kasimov

50-YEAR'S PATH OF DEVELOPMENT OF POSTOPERATIVE WOUND INFECTIOUS COMPLICATIONS PROPHYLAXIS

In the article the problem of prophylaxis of infectious postoperative wound complications is considered and the main data of domestic references (the Russian authors and other scientists of the former Soviet Union) on the matter for the last decades are provided. Characteristic of the known and highly specialized ways is given, possibilities of a number of techniques, techniques based on influence of a number of physical factors and pharmacological tools are analysed. Advantages and disadvantages of particular methods, achieved success in prophylaxis of purulent – septic wound complications and the reason of failures are shown. The most significant directions of this section of surgery in historical aspect and the modern opinions of researchers are described. Recent trends of the solution of this problem and need of a multifold, comprehensive approach are specified. The study described technical and tactical aspects of realization of a complex of actions directed to decrease the frequency of development of purulent – inflammatory complications in postoperative wounds. Analysis of literary data allowed to determine the ways to solve a number of problems in prophylaxis of complications of purulent – inflammatory complications in postoperative wounds. Need for stage-by-stage introduction of a number of methods in daily surgical practice is shown.

Key words: wounds, postoperative complications, prophylaxis, infection.

Проблема лечения ран в течение многих лет находится в поле зрения специалистов ведущих хирургических школ страны. В связи с постоянным увеличением количества оперативных пособий и расширением их объема принято уделять особое внимание вопросам профилактики инфекций в области хирургического вмешательства [1-8].

Несмотря на накопленный опыт, применение малоинвазивных технологий, совершенствование оперативной техники, разработку новых методов профилактики и лечения раневых инфекций, внедрение новейших антибактериальных препаратов и антисептических средств, частота послеоперационных раневых осложнений остается на достаточно высоком уровне и составляет от 3 до 22% [9-12]. Обращает на себя внимание, что данная величина в течение целого ряда лет принципиально не меняется. Указанные цифры практически полностью совпадают со статистическими данными, приведенными на XXX съезде хирургов СССР (Минск, 1981). Авторы указывают, что нагноения ран после операций на желчных путях развиваются у 9,3% оперированных, на поджелудочной железе – у 16% пациентов, на толстой кишке – у 23,5% больных [13]. Изучение эффективности антибиотикопрофилактики (системной и локальной) при ведении пациентов с различной хирургической и травматологической патологией занимает особое место в исследованиях современных авторов [14,15]. В ходе пребывания пациента в стационаре на фоне местной и системной антибиотикотерапии происходит смена инициирующей флоры раны на госпитальную, что существенно осложняет клиническую ситуацию, затрудняет лечение и удлиняет его сроки [16]. Применение усовершенствованной концепции профилактики ин-

фекции в области хирургического вмешательства позволяет значительно снизить частоту гнойно-воспалительных осложнений [17].

Проблемы, касающиеся общих принципов профилактики инфекций, организации работы в хирургических стационарах и соблюдения требований асептики и антисептики, заслуживают отдельного рассмотрения и остаются за рамками настоящей работы [18]. В данном обзоре основное внимание будет уделено вопросам, касающимся профилактики гнойно-воспалительных осложнений в послеоперационной ране, стимуляции репаративных процессов, которые нашли отражение в исследованиях отечественных ученых и связанные с непосредственным воздействием на область оперативного вмешательства, включающие в себя принципы самой оперативной техники нанесения и ушивания ран, а также применения различных препаратов, физиотерапевтических, химических и физических методов, используемых во время и после оперативного вмешательства.

Проблема длительного заживления ран мягких тканей тесно связана с понятием качества жизни пациентов [19]. Доказано, что быстрое, одномоментное и успешное закрытие обширных раневых дефектов способно значительно улучшить указанные параметры. При этом особое внимание уделяют профилактике развития избыточных фиброзно-пролиферативных процессов в зоне вмешательства [19]. Современные достижения медицинской науки и смежных дисциплин вносят новые сведения в патогенез раневого процесса и механизмов регенерации тканей. Появилась возможность пересмотреть ряд аспектов профилактики инфекционных осложнений и заживления послеоперационных ран с учетом современных данных. Дискуссия по вопросам, касающимся процессов заживления ран, продолжается многие годы. Взгляды и мнения по указанной проблеме претерпевали изменения по мере накопления знаний о взаимосвязи клинической картины и морфологических особенностей течения раневого процесса [20,21].

Обосновывая развитие нарушений течения раневого процесса, отечественные ученые выделяют две группы факторов, оказывающих неблагоприятное влияние на регенерацию поврежденных тканей [22]. К первой относят серьезные системные расстройства и иные обстоятельства общего характера (пожилой возраст, гипопротеинемия, гиповолемия, анемия, авитаминоз, диабет, сифилис, туберкулез, нарушения артериального кровообращения и микроциркуляции, нейропатия, хронический алкоголизм, лучевая болезнь, лечение кортикостероидами, иммуносупрессия). Ко второй причисляют важнейшие особенности локального статуса (степень микробной контаминации, качество санации раневой поверхности, инородные тела, секвестры, наличие гематомы или серомы, местная ишемия, неадекватная иммобилизация, ятрогенные воздействия, технические погрешности выполненного хирургического вмешательства, лучевая нагрузка в области раны). Совокупность указанных факторов может определять вариант заживления раны – первичное натяжение, формирование инфильтрата или нагноение [23].

Непосредственное влияние на репаративный процесс и развитие воспаления оказывают характеристики режущего инструмента и различные методы диссекции тканей [24,25]. Доказано, что избыточная травматизация краев раны при рассечении тканей во время оперативного вмешательства замедляет процессы регенерации [24]. Применение инструментов с широкой режущей кромкой, а также использование ножниц для расширения доступа считается совершенно недопустимым. Так, по данным Измайлова С.Г. (1994), скальпели с шириной режущей кромки 0,8 мкм оказывают минимальное повреждающее воздействие на ткани при их рассечении, что проявляется в уменьшении местной воспалительной реакции на травму и создании благоприятных условий для формирования более совершенного послеоперационного рубца [24]. Несмотря на то, что интенсивность кровотечения при рассечении кожи традиционным скальпелем выше, чем при использовании лазерного скальпеля или электроножа, использование плазменных потоков и других видов энергий для рассечения кожи не рекомендуется. Первично возникающие термические повреждения в зоне доступа приводят к удлинению сроков заживления асептической раны с развитием более выраженных рубцовых изменений [24-26]. С другой стороны, при рассечении заведомо инфицированных тканей или вскрытии гнойных очагов наблюдается иная ситуация. Зона коагуляционного некроза на поверхности лазерной раны защищает ткани от дальнейшего распространения раневой инфекции, что способствует уменьшению воспаления и улучшает результаты оперативного лечения [27-29]. Это в некоторой степени касается и лечения пациентов с ущемленными грыжами. Согласно рекомендациям Шулутко А.М. и Османова Э.Г.

(2006), использование плазменного потока в режиме резки и коагуляции следует осуществлять после рассечения мягких тканей над гнойно-некротическим очагом общепринятым способом (скальпель) [30]. При выполнении высокоэнергетической диссекции и коагуляции оптимальными параметрами авторы считают следующие: диаметр плазменной струи 1 – 1,5 мм, ее длина 6 – 8 мм, расстояние от сопла плазмотрона до раны 4 – 7 мм, скорость обработки раневой поверхности – 0,5 – 1 см/с, угол воздействия 70–75°. Визуальным критерием адекватной обработки является появление светло–коричневого деструктивного слоя. Более грубое и продолжительное воздействие плазменной энергией способно вызвать массивную термическую деструкцию с повреждением структур тканевого барьера, что может обусловить в последующем вялое течение раневого процесса [30]. Методика аргоноплазменной коагуляции положительно зарекомендовала себя при различных вариантах абдоминальных хирургических вмешательств [31]. Исследователи подчеркивают в качестве важнейших особенностей воздействия профилактику нарушений капиллярного кровообращения в ране и прямое антисептическое действие аргоновой плазмы, что значимо снижает частоту инфекционных осложнений и создает благоприятные условия для заживления раны [31].

Благоприятные условия для процессов регенерации обеспечиваются оптимальным покоем области раны, минимальной травматизацией поврежденной ткани при наложении швов, хорошим крово- и лимфообращением, достаточно хорошей микроциркуляцией [32,33]. Несмотря на то, что ушивание раны является завершающим этапом большинства оперативных вмешательств, это одно из основных хирургических мероприятий, требующих пристального внимания. Известные ученые активно изучают различные материалы, используемые для ушивания раны [34-38], а также способы соединения тканей [39,40].

Вышеперечисленные аспекты указывают на строгие требования, предъявляемые к применению различных швов в хирургической практике. Используемые при этом материал, инструментарий, методы и техника закрытия раны во многом определяют исход заживления. В настоящее время многие из имеющихся способов ушивания лапаротомных ран, особенно при натяжной пластике вентральных грыж, не соответствуют этим требованиям, так как большинство из них используются в условиях действия сил растяжения и неравномерно по длине раны, что приводит к неодинаковому распределению сил натяжения в области швов, вызывающему в последующем ишемию и ранний краевой некроз ткани, захваченной швом [5,16,41,42]. Кроме того, при ряде сложных оперативных вмешательств на передней брюшной стенке и органах брюшной полости в раннем послеоперационном периоде в результате пареза кишечника и повышения внутрибрюшного давления в краях раны возникают такие же изменения, как и в случаях наложения швов в условиях первичного натяжения.

С целью уменьшения количества гнойно-воспалительных раневых осложнений Измайловым С.Г. и Бодровым А.А. (2005) предложен новый способ ушивания срединных лапаротомных ран с использованием прерывистого обвивного шва (ПО-шов) [43]. Эффективность использования ПО-шва по сравнению с другими способами ушивания оценивалась по следующим показателям: сроки стихания местных воспалительных изменений в области раны мышечно–апоневротического слоя, количество и характер гнойно-воспалительных осложнений со стороны раны, эвентраций, отдаленные результаты лечения (наличие или отсутствие послеоперационных вентральных грыж). Использование ПО-шва в клинической практике позволило уменьшить количество гнойно-воспалительных осложнений со стороны срединных лапаротомных ран с 23,4 до 6,3% по сравнению с соответствующим показателем при наложении узлового и с 15,7 до 6,3% – при наложении непрерывного шва. Эвентраций при использовании ПО-шва не наблюдалось, послеоперационные грыжи выявлены у 4% пациентов [43]. Принцип создания распределенной нагрузки на ткани в зоне их соединения лежит в основе и других технических решений, направленных на профилактику несостоятельности шва брюшной стенки [44,45]. Нижегородские авторы предложили имплантировать в мышечно- апоневротический слой брюшной стенки сетчатую ленту из синтетического материала. При ушивании раны (или грыжевого дефекта) через последнюю проводятся лигатуры, что исключает пилящее воздействие нитей на соединяемые ткани [44].

Разработка и внедрение новых видов техники ушивания мышечно-апоневротического слоя и кожи, использование адаптационно-репозиционных аппаратов позволяют предупредить избыточное повреждение и микроциркуляторные нарушения в сшиваемых тканях и тем самым уменьшить количество ранних и поздних осложнений со стороны раны, снизить

сроки госпитализации послеоперационных больных, улучшить косметические свойства послеоперационного рубца [24,41,46-48].

Учитывая сложность патофизиологических механизмов репарации, применение консервативной терапии в лечении послеоперационных ран для достижения наиболее благоприятного результата должно носить комплексный характер [41,49-52] и оказывать воздействие как на раневую поверхность, так и макроорганизм в целом. При этом наиболее важными задачами являются следующие: устранение факторов, замедляющих заживление раны; подавление жизнедеятельности актуальной микрофлоры, коррекция нарушений иммунного статуса, восстановление нарушений в системе гемостаза и микроциркуляции. Особое место занимают исследование и медикаментозная коррекция нарушений гемореологического статуса при острой хирургической инфекции мягких тканей [53].

В течение многих лет общее и местное применение антибиотиков играет существенную роль в лечении послеоперационных ран и профилактике раневой инфекции в абдоминальной хирургии и является одним из постоянных компонентов комплексной терапии [54 – 58]. Указанные аспекты имеют особое значение при выполнении реконструктивных вмешательств с использованием синтетических материалов, например в ходе протезирующей пластики брюшной стенки у пациентов с вентральными и послеоперационными грыжами [1,48,58-60]. Убедительно доказано, что только своевременно начатая антибиотикопрофилактика приводит к успеху. Чем позднее введена первая доза препарата, тем ниже эффективность данного мероприятия, соответственно, выше вероятность развития инфекции в области хирургического вмешательства [1]. Необоснованное или запоздалое применения антибактериальных средств не снижает частоту гнойно-воспалительных осложнений, а приводит к дисбалансу естественной микрофлоры и способствует селекции полирезистентных нозокомиальных штаммов. Альтернативным подходом к профилактике инфекций в области хирургического вмешательства являются использование поливалентного бактериофага [61,62] и применение новых антисептиков из группы катионных соединений [63]. Ведение больных с ранами, контаминированными полирезистентной нозокомиальной флорой, является особенно трудной задачей. В эксперименте получены положительные данные об использовании гидрогеля низкомолекулярного хитозана в условиях гнойной раны, контаминированной полирезистентной культурой Staphylococcus aureus [64].

Широкому внедрению ферментов различного происхождения (трипсин, химотрипсин, террилитин, дикиназа) в практику лечения ран способствовали результаты работы В.И. Стручкова с соавт. (1975, 1984) [27,29]. Авторы доказали, что указанная группа медикаментов оказывает выраженное некролитическое, противовоспалительное, иммунотропное и противоотечное действия, способствует снижению антибиотикорезистентности и вирулентности микроорганизмов. Локальное применение ферментов животного и бактериального происхождения оказывает положительное влияние на заживление послеоперационных ран, увеличивает синтез коллагена и сокращает сроки пребывания больных в стационаре [27, 29].

В 1979 г. Григорян А.В. с соавт. в эксперименте на крысах моделировали инфицированные раны линейной формы. Авторы показали, что применение трипсина в течение 4-х суток после операции увеличивает прочность образовавшегося рубца на 10-е сутки до 200 г/см по сравнению с контрольной группой. В то же время при нанесении ран в асептических условиях достоверных отличий в прочности послеоперационного рубца у животных контрольной и опытной групп не было. В клинических условиях также получены положительные результаты. Использование данной методики у больных с инфицированными ранами в раннем послеоперационном периоде после их первичной хирургической обработки обеспечивало более гладкое течение раневого процесса [65].

В конце 20-го века в медицине начали широко применяться полиферментные препараты, лечение которыми получило название системной энзимотерапии. Ряд авторов утверждает, что пероральный прием средств рассматриваемой группы в послеоперационном периоде приводит к ускорению процессов заживления за счет улучшения микроциркуляции и укорочения фаз воспаления [66,67]. Указанные эффекты способствуют снижению частоты гнойно-воспалительных осложнений и предупреждают развитие гипертрофической трансформации рубца [66,67].

Отечественными учеными накоплен большой опыт использования препаратов пиримидинового ряда [68-70]. Доказано, что медикаменты данной группы (метилурацил, пентоксил, ксимедон) обладают анаболической активностью, противовоспалительным

действием, нормализуют нуклеиновый обмен, стимулируют клеточные и гуморальные факторы иммунитета [68]. Одним из механизмов воздействия названных лекарственных веществ является способность стимулировать процессы репарации за счет активизации процессов клеточной регенерации в ранах, что приводит к ускорению созревания грануляционной ткани и ранней эпителизации. Препараты данного ряда активно используются для борьбы с послеоперационными осложнениями воспалительного характера [68-71]. Наиболее эффективным из лекарственных средств этой группы является ксимедон, ежедневное пероральное применение которого способствует увеличению прочности сращения краев линейной раны, снижает количество местных осложнений в 3 раза и позволяет на 1–2 суток раньше снимать швы у больных, оперированных по поводу заболеваний органов брюшной полости [68-71]. Особенно важно использование рассматриваемого средства у пожилых и ослабленных пациентов и лиц с печеночной недостаточностью [70].

Для стимуляции заживления ран в середине 80-х годов 20-го века начали применять иммуномодулирующие препараты (тималин, ликопид), которые за счет восстановления иммунологической реактивности, усиления фагоцитоза, улучшения процессов клеточного метаболизма при парентеральном и пероральном применении вызывают активизацию процессов репаративной регенерации [72-75].

Развитие медицинской физики позволило внедрить в хирургическую практику ряд методик, основанных на использовании электромагнитных полей. Практически весь диапазон частот активно используют в диагностике, лечении и профилактике различных заболеваний. Применение новых технологий позволило усовершенствовать хирургическую обработку ран, более эффективно проводить профилактику и лечение раневой инфекции. Выраженное стимулирующее действие на раневой процесс оказывают магнитотерапия, воздействие ультразвука, лазеротерапия, а также комбинации перечисленных методик с другими физическими методами и фармакологическими препаратами.

Более 30 лет назад для профилактики инфекционных осложнений послеоперационных ран и лечения гнойно-воспалительных заболеваний было предложено применять ультрафиолетовое облучение операционного поля и раневой поверхности. Указанный фактор в субэритемных дозах оказывает антибактериальный эффект и стимулирует формирование грануляционной ткани [76,77].

Положительное влияние ультразвука на заживление ран объясняется непосредственным воздействием последнего на тканевые и внутриклеточные структуры, улучшением микроциркуляции крови и лимфы в поврежденных тканях, активизацией окислительно-восстановительных и других обменных процессов. Применение данного физического фактора в режиме умеренной мощности стимулирует процессы регенерации. При этом также нарушается биомеханическая прочность мембраны бактериальной клетки, что существенно снижает резистентность микроорганизмов к антибактериальным препаратам и антисептикам и позволяет уменьшить частоту инфекционных осложнений в области хирургического вмешательства [78 – 81]. Одним из современных примеров эффективного использования ультразвуковой кавитации в ранах и полостях является разработка специального двухканального ультразвукового дренажа – ирригатора. Применение последнего обеспечивает деструкцию бактериального слоя, изменение коллоидного состояния раневого экссудата, облегчает его удаление и улучшает доставку лекарственных веществ к мишеням их воздействия [82].

Одним из процессов, который потенцируется когерентным излучением, является синтез РНК, ДНК и коллагена. В зависимости от мощности потока, излучение гелий-неонового лазера оказывает противовоспалительное, анальгезирующее действие, активизирует метаболизм и пролиферативную активность клеток. Низкоинтенсивное лазерное облучение красного и инфракрасного диапазонов способно стимулировать механизмы иммунитета, улучшать микроциркуляцию, уменьшать отек тканей и оказывать положительное влияние на заживление повреждений кожи, ожогов, репарацию длительно не заживающих ран и трофических язв [49,51,83-89]. Интересные результаты получены у больных, которым была выполнена протезирующая пластика брюшной стенки по поводу гигантских послеоперационных грыж. Использование магнитно-инфракрасной лазерной терапии в послеоперационном периоде позволило уменьшить число гнойно-воспалительных осложнений в 2 раза [90]. Применение низкоинтенсивного лазерного излучения позволило добиться снижения частоты гнойно-воспалительных осложнений и повысить эффективность и безопасность протезирующей

пластики брюшной стенки у пациентов, оперированных по поводу вентральных и послеоперационных грыж [91]. Следует четко различать методики применения низкоинтенсивного лазерного излучения и высокоэнергетического воздействия когерентного излучения. Первый вариант относят к способам физиотерапии, при этом некоторые авторы указывают на его минимальное воздействие на раневой процесс [92]. Методика вполне безопасна, противопоказания к ней крайне ограничены. Второй вариант подразумевает вапоризацию некрозов, бактерий и альтерированных тканей под влиянием лазерного света, что расценивается как важное дополнение к хирургической обработке раны [92]. Это высокоэнергетическое облучение, его использование имеет ряд рисков и определенных ограничений для применения.

Положительные результаты влияния лучей лазера на заживление ран мягких тканей и организм в целом послужили отправной точкой для изучения комплексного применения лазерной терапии с различными химическими веществами и фармакологическими препаратами в лечении целого ряда хирургических заболеваний. В этой связи заслуживают внимания клинико–экспериментальные исследования по комбинированному применению цитокино–, озоно– и лазеротерапии в лечении и профилактике гнойно-воспалительных осложнений в абдоминальной хирургии, в которых авторы не обошли и вопрос заживления послеоперационных ран на фоне общей иммуносупрессии [93,94]. Согласно полученным экспериментальным данным, применение лазеротерапии в комбинации с препаратом «Спленопид» приводит к ускорению заживления кожных ран на 25,4±2,3%. Комбинированное применение озоно- и цитокинотерапии с лазеротерапией приводит к сокращению сроков заживления послеоперационных ран у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями органов брюшной полости и забрюшинного пространства на 22,2±1,6% и 28,5±2,1% соответственно. Сочетанное применение озонированного физиологического раствора и инфракрасного облучения в целях профилактики раневых осложнений у больных с деструктивным холециститом также описано современными авторами [95].

Действие низкоинтенсивного видимого света на биологические объекты ассоциируется с теми же процессами, которые происходят в тканях при лазерном облучении [96 – 98]. В экспериментальных исследованиях и клинической практике нижегородскими учеными отмечено стимулирующее действие некогерентного монохроматического красного света на процесс регенерации в ранах различной этиологии, в том числе была доказана высокая эффективность применения в лечении ушитых ран мягких тканей [99-101]. Описаны положительные результаты применения монооксида азота, которому присущ локальный вазодилатирующий эффект, обеспечивающий улучшение местного кровообращения [92]. Исследователи указывают на оптимизацию активности эндотелиоцитов и улучшение ангиогенеза, стимуляцию пролиферации базальных клеток эпидермиса оперированной области [102]. Совокупность данных процессов проявляется в благоприятном клиническом течении раневого процесса [102]. В другой работе авторы также обращают внимание на двухкратное увеличение протяженности микрососудистого русла под воздействием монооксида азота и активность пролиферации базального слоя клеток эпидермиса с 3-х суток до завершения заживления раны [103].

По данным А.Б. Шехтера, механизм действия синусоидального тока на раны заключается в стимуляции обмена веществ, улучшении микроциркуляции, усилении пролиферации и дифференцировки фибробластов и фиброгенеза [77]. В эксперименте и клинике исследователями были подобраны оптимальные параметры слабого импульсного тока. В серии работ авторами убедительно доказано его стимулирующее действие на репаративные процессы в кожной послеоперационной ране, в том числе и в условиях сниженной регенерации на фоне сахарного диабета и иммунодепрессии [104-105].

Энергия магнитных полей или сверхдлинные волны с успехом применяются для стимуляции процессов регенерации. Установлено, что магнитное поле улучшает микроциркуляцию в паравульнарной зоне, оказывает противовоспалительный, противоотечный, обезболивающий эффекты, стимулирует регенеративно-репаративные процессы. Представляется важным, что локальное воздействие способствует адаптационной перестройке всего организма. При этом отмечено иммуностимулирующее и противовоспалительное действие в областях, отдаленных от места применения [105-108]. В ряде публикаций продемонстрировано, что переменное магнитное поле усиливает капиллярный кровоток в области послеоперационной раны и в более ранние сроки восстанавливает активные механизмы его регуляции. Под влиянием переменного магнитного поля в послеопераци-

онной ране на 2-е суток раньше формируется волокнистая соединительная ткань и восстанавливается собственная мышца кожи, чем при обычном течении раневого процесса. На 7-е сутки после операции прочность рубца увеличивается в 1,5 раза [108,109].

Миллиметровым волнам соответствует частота колебаний в пределах 30–300 ГГц, что соответствует длинам волн в свободном пространстве от 1 до 10 мм. Этот диапазон крайне высокой частоты (КВЧ) был изучен в 1965–1966 годах группой отечественных ученых под руководством Н.Д. Девяткова и М.Б. Голанта после разработки ламп обратной волны типа О, генерирующих когерентные колебания. При этом авторами был обнаружен эффект резонансного отклика клеток крови человека на воздействие электромагнитных полей длиной волны 5,6 и 7,1 мм. Исследователями была высказана гипотеза о возможности влияния миллиметровых излучений на биологические структуры [110,111].

Изучение влияния КВЧ-излучения на регенерацию тканей показало их эффективность в лечении больных с гнойными осложнениями послеоперационных ран брюшной стенки [112]. Полученные результаты позволили авторам сократить сроки стационарного лечения на 7 – 10 суток. Поляков А.И. с соавт. (1999) в эксперименте на белых мышах исследовали влияние КВЧ-излучения низкой интенсивности на процесс заживления ран и приживления кожно-фасциальных лоскутов. В их работе показано, что данные процессы при облучении непосредственно раневой поверхности ускоряются на 2 – 3-е суток [113].

В ходе дальнейших экспериментальных исследований было доказано, что одним из механизмов действия низкоинтенсивного широкополосного электромагнитного излучения КВЧ-диапазона при лечении ран мягких тканей является увеличение количества соединительной ткани. Это происходит в основном за счет интенсивного синтеза коллагена. При этом оптимальный клинический эффект в терапии неосложненных послеоперационных ран достигается при использовании электромагнитного излучения мощностью 1 мкВт с частотами, распределенными в диапазоне 53,57-78,33 ГГц (длина волн от 5,6 до 3,8 мм) и обеспечивается при воздействии непосредственно на область послеоперационной раны в течение 20-30 минут ежедневно. В клинической практике такие параметры воздействия были применены после оперативных вмешательств по поводу острого аппендицита и паховых грыж для стимуляции репаративных процессов в ранах брюшной стенки. Это позволило уменьшить сроки заживления последних на 2-е суток и сократить частоту послеоперационных инфекционных осложнений в 5 раз [114-116]. Целенаправленное воздействие КВЧ-излучения способно помогать хирургам в решении сложнейших задач борьбы с MDR (multi drug resistance) – патогенами. Современные исследователи в эксперименте доказали эффективность комбинированного применения КВЧ-терапии на частотах молекулярного спектра поглощения оксида азота в сочетании с использованием антисинегнойных препаратов при лечении инфекции Pseudomonas aeruginosa [117]. Подобные результаты получены при лечении раневой инфекции Staphylococcus aureus в эксперименте [118]. При этом полученные данные достоверно отличались от результатов в контрольных группах (только антибиотики, антибиотики и КВЧ на частотах молекулярного спектра поглощения кислорода).

Анализ данных отечественной и зарубежной литературы по вопросам оптимизации условий заживления послеоперационных ран и профилактики инфекционных осложнений области хирургического вмешательства показал, что арсенал средств, используемых в данной области, необычайно широк. Тем не менее ряд направлений, в которых был получен явный положительный эффект, так и остался на уровне экспериментальных исследований, или ушел в историю. Внедрение новых медицинских технологий и расширение объема оперативных вмешательств требуют дополнительного поиска современных эффективных и совершенных средств, методов, препаратов и их комбинаций, оказывающих позитивное влияние на все фазы раневого процесса, обладающих комплексным, локальным и системным действиями. Особенно актуальной данная проблема становится в свете расширения использования в реконструктивной хирургии синтетических материалов [12, 60,119-123]. Особенностью течения послеоперационного периода после выполнения ряда вариантов протезирующей пластики брюшной стенки является развитие специфических раневых осложнений, в том числе формирование сером (жидкостных скоплений) [124]. Целый ряд способов профилактики указанных проблем основан на использовании технических приемов, включающих наложение специальных швов для исключения образования полостей в ране и зоне размещения эндопротеза между слоями брюшной стенки [125,126]. Присутствие синтетического материала в зоне операции обуславливает осо-

бые требования к профилактике и лечению инфекций области хирургического вмешательства [122,123,127,128]. В рассматриваемой ситуации следует учитывать ряд специфических факторов, актуальных именно при выполнении протезирующей пластики брюшной стенки. Образование полостей в зоне иссеченного грыжевого мешка и отсепаровка кожно-подкожных лоскутов в ходе мобилизации грыжевых ворот относятся к весьма нежелательным моментам, избежать которые не всегда возможно. Для снижения частоты формирования обширных сером и профилактики некоторых других раневых осложнений ряд авторов рекомендует использование вакуумтерапии на область вмешательства [92,124]. Доказано, что у определенных категорий пациентов терапия отрицательным давлением улучшает микроциркуляцию в паравульнарных тканях и в два раза снижает частоту гнойно-воспалительных осложнений [129]. Ведущие специалисты считают причиной формирования сером нарушение кровоснабжения подкожной клетчатки, в которой развивается инфаркт [130]. При этом основные изменения наблюдают в той части жировой клетчатки, которая расположена между поверхностной фасцией и апоневрозом. Данный феномен обусловлен тем, что указанная часть клетчатки кровоснабжается перфорантными сосудами, которые могут быть пересечены при мобилизации кожно-подкожного лоскута. Имплантат в таком случае свободно располагается в слое жидкости, при этом интеграция эндопротеза в окружающие ткани не происходит. Образующиеся полости являются идеальным местом для развития инфекции, а сетка становится основой для формирования бактериальной биопленки [131]. Основные подходы к антибиотикопрофилактике при хирургических заболеваниях подробно изложены в Национальных руководствах [2-4]. В исследованиях российских авторов продемонстрировано, что биопленка образуется в течение 48 часов, поэтому этот период времени следует использовать для профилактики инфекционных осложнений [131]. В последующих работах доказано, что сформированную биопленку невозможно разрушить даже с помощью сверхтерапевтических концентраций антибактериальных средств [132]. Таким образом, при сформировавшейся биопленке на имплантированной сетке системная антибиотикотерапия не имеет перспектив и не показана. Это подчеркивает необходимость рутинного проведения антибиотикопрофилактики у герниологических больных с созданием адекватной концентрации препарата в оперируемых тканях к моменту начала вмешательства и поддержания таковой в течение 48 часов. Следует отметить, что лигатуры в зоне вмешательства являются такой же основой для колонизации микроорганизмов. Вышеперечисленные аспекты приводят к необходимости разработки биологически активных синтетических материалов, способных противостоять развитию инфекции. Решению указанных вопросов посвящен ряд серьезных исследований отечественных ученых. Наиболее значительный вклад в данном направлении внесла исследовательская группа из Твери по руководством проф. Мохова Е.М. [37-38]. Коллектив авторов в серии публикаций последовательно развивает тему биологически активных шовных материалов с антибактериальными свойствами [133-135]. Доказано, что применение лигатур, содержащих противомикробные компоненты, является эффективным средством профилактики инфекций в области хирургического вмешательства и способно существенно уменьшить частоту местных гнойно-воспалительных осложнений [137-139]. Полученные данные подтверждены как в эксперименте, так и в клинической практике [140-142].

Несмотря на многолетний опыт разработки и внедрения способов профилактики инфекций в области хирургического вмешательства, рассматриваемая проблема остается весьма актуальной и требует пристального внимания. Анализ литературных источников позволил проследить развитие и совершенствование методов профилактики, выделить их наиболее важные направления и оценить перспективы дальнейших исследований по данной теме. Ряд методик в настоящее время в основном представляет собой исторический интерес, некоторые из них довольно сложны, требуют особого оборудования и материалов или не выдерживают критики с позиций доказательной медицины, другие же варианты активно применяются в повседневной практике. В одних клиниках первостепенное значение придают оригинальным техническим решениям, в других – использованию наиболее эффективных в этом отношении фармакологических препаратов, иные хирурги отдают предпочтение специально разработанным устройствам. В то же время сложно назвать какой-либо универсальный способ, который бы идеально подходил в любых ситуациях. Следует подчеркнуть, что только комплексный подход ко всем указанным вопросам предоставляет возможность хирургу существенно снизить частоту гнойно – воспалительных осложнений, а в ряде ситуаций исключить их формирование.

Сведения об авторах статьи:

Паршиков Владимир Вячеславович – д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии им. Б.А. Королева ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России, врач-хирург, анестезиолог-реаниматолог городской больницы № 35. Адрес: 603005, г. Н. Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1. E–mail: pv1610@mail.ru.

Логинов Валерий Иванович – к.м.н., доцент, врач-хирург 1 хирургического отделения ФГКУ «422 Военный госпиталь». Адрес: 603105, г. Н. Новгород, ул. Ижорская, 25.

Бабурин Александр Борисович – к.м.н., врач-хирург 1 хирургического отделения ФГКУ «422 Военный госпиталь», врач-хирург городской больницы № 35. Адрес: 603105, г. Н. Новгород, ул. Республиканская, 47.

Касимов Рустам Рифкатович – к.м.н., начальник 2 хирургического отделения ФГКУ «422 Военный госпиталь». Адрес: 603105, г. Н. Новгород, ул. Ижорская, 25.

ЛИТЕРАТУРА

1. Страчунский, Л.С. Современная антимикробная химиотерапия: руководство для врачей / Л.С. Страчунский, С.Н. Козлов. – М.: Боргес, 2002. – 432 с.
2. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации / В.С. Савельев [и др.]. – М., 2009. – 92 с.
3. Савельев, В.С. Абдоминальная хирургическая инфекция. Российские национальные рекомендации / В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд. – М., 2011. – 51 с.
4. Савельев, В.С. Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России. Российские национальные рекомендации / В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд, С.В. Яковлев. – М., 2012. – 96 с.
5. Бесчастнов В.В. Совершенствование активной хирургической тактики лечения больных с инфицированными ранами мягких тканей: автореф. дисс. … д-ра мед. наук. – Нижний Новгород, 2014. – 50 с.
6. Профилактика раневой инфекции и морфологические аспекты заживления асептической раны / А.Б. Ларичев [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2011. – № 4(6). – С. 728-733.
7. Нарезкин, Д.В. Методы профилактики развития гнойно-воспалительных раневых осложнений при грыжесечении ущемленных послеоперационных вентральных грыж / Д.В. Нарезкин, Е.В. Сергеев // Новости хирургии. – 2014. – № 6(22). – С. 743-749.
8. Алгоритм и инструментально-технический комплекс для профилактики инфекционных осложнений при острой кишечной непроходимости / С.Г. Измайлов [и др.]// Современные технологии в медицине. – 2011. – № 2. – С. 52-56.
9. Помазкин В.И., Мансуров Ю.В. Тактика оперативного лечения при опухолевой обтурационной непроходимости / В.И. Помазкин, Ю.В. Мансуров // Хирургия. – 2008. – № 9. – С. 15-18.
10. Жебровский, В.В. Хирургия грыж живота и эвентраций. – М.: МИА, 2006. – 448 с.
11. Новые возможности профилактики послеоперационных осложнений в абдоминальной хирургии / В.К. Гостищев [и др.] // Хирургия. – 2011. – № 5. – С. 56-60.
12. Алишев, О.Т. Профилактика послеоперационных осложнений при протезирующей герниопластике больших и гигантских послеоперационных вентральных грыж / О.Т. Алишев, Р.Ш. Шаймарданов, Ю.Р. Махмутова // Казанский медицинский журнал. – 2013. – № 3(94). – С. 417-420.
13. Милонов, О.Б. Послеоперационные осложнения и опасности в абдоминальной хирургии / О.Б. Милонов, К.Д. Тоскин, В.В. Жебровский. – М.: Медицина,1990. – 560 с.
14. Эффективная антибиотикопрофилактика на стационарном этапе лечения травм проксимального отдела бедра / Е.С. Шигаев [и др.] // Практическая медицина. – 2014. – № 4 (80). – С. 160-164.
15. Чарышкин, А.Л. Обезболивание и профилактика воспалительных осложнений у больных после срединной стернотомии / А.Л. Чарышкин, А.Н. Юдин // Грудная и сердечно–сосудистая хирургия. – 2014. – № 6. – С. 28-33.
16. Бесчастнов, В.В. Хирургические способы профилактики нозокомиальной инфекции при лечении инфицированных ран мягких тканей / В.В. Бесчастнов, С.Г. Измайлов, М.Г. Рябков // МедиАль. – 2012. – № 1. – С. 58-61.
17. Самарцев, В.А. Дифференцированное применение однорядного шва в абдоминальной хирургии для профилактики хирургической инфекции / В.А. Самарцев, В.А. Гаврилов, А.Г. Кучумов // Новости хирургии. – 2013. – № 6(21). – С. 38-46.
18. Васюк, С.В. Ламинарный поток воздуха и ультрафиолетовое облучение в ортопедических операционных / С.В. Васюк, Я.Н. Васильшин, В.Л. Васюк // Травма. – 2013. – № 5. – С. 83-88.
19. Исследование качества жизни пациентов по системе EUROQOL–5D–5L после хирургического лечения обширных механических ран конечностей с дефектом кожных покровов / Э.Я. Фисталь [и др.] // Медико-социальные проблемы семьи. – 2013. – № 2(18). – С. 128-132.
20. Давыдовский, И.В. Общая патология человека. – М.: Медицина, 1969. – 611с.
21. О некоторых механизмах редукции сосудистой системы грануляционной ткани в процессе ее созревания / Д.С. Саркисов [и др.]// Архив патологии. – 1989. – Т. 51. – № 1. – С. 9-14.
22. Лечение ран: учебно–методическое пособие / Н.А. Кузнецов [и др.]. – М.: РГМА, 2004. – 344 с.
23. Шапошников, Ю.Г. Иммунобиологические факторы заживления ран / Ю.Г. Шапошников, И.С. Кондратьев // Хирургия. – 1981. – № 5. – С. 25-28.
24. Измайлов С.Г. Профилактика гнойно-воспалительных осложнений послеоперационных ран в неотложной абдоминальной хирургии: автореф. дисс. …д-ра мед. наук. – М., 1994. – 58 с.
25. Брюсов П.Г., Кудрявцев Б.П. Плазменная хирургия / П.Г. Брюсов, Б.П. Кудрявцев. – М., 1995. – 17 с.
26. Ступин, И.В. Сравнительная оценка заживления кожных ран, нанесенных плазменным, стальным скальпелями и электроножом / И.В. Ступин, В.С. Волкоедов, И.М. Сапелкина // Клиническая хирургия. – 1987. – № 1. – С. 37-39.
27. Стручков, В.И. Гнойная рана / В.И. Стручков, А.В. Григорян, В.К. Гостищев. – М.: Медицина, 1975. – 312 с.
28. Стручков, В.И. Лечение ран / В.И. Стручков, П.И. Толстых, Ю.В. Стручков // Хирургия. – 1979. – № 3. – С. 20-27.
29. Стручков, В.И. Руководство по гнойной хирургии / В.И. Стручков, В.К. Гостищев, Ю.В. Стручков. – М.: Медицина, 1984. – 512 с.
30. Шулутко А.М. Использование плазменных технологий в лечении обширных гнойно–некротических поражений мягких тканей / А.М. Шулутко, Э.Г. Османов // Хирургия. – 2006. – № 11. – С. 40-43.
31. Современные электрохирургические технологии в акушерстве / Е.Ю. Глухов [и др.] // Здоровье семьи – 21 век. – 2010. – № 4. – С. 3.
32. Роман, Л.И. Профилактика и хирургическое лечение септических осложнений операционной раны брюшной стенки // Хирургия. – 1985. – № 5. – С. 133-137.
33. Дибиров, М.Д. Профилактика осложнений и результаты вентропластики у лиц пожилого и старческого возраста / М.Д. Дибиров, С.А. Торшин // Хирург. – 2014. – № 7. – С. 74-87.
34. Александров, К.Р. Пролонгированное антибактериальное действие шовных материалов с полимерным покрытием / К.Р. Александров, А. В. Волепко, Т.А. Васина // Антибиотики и химиотерапия. – 1991. – № 11. – С. 37-40.
35. Бардахчиева Л.В. Шовный материал и швы / Л.В. Бардахчиева, А.С. Ушаков, Т.А. Жаброва. – Нижний Новгород: Поволжье, 2006. – 136 с.
36. К использованию в хирургии биологически активных материалов / Е.М. Мохов [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2007. – № 16. – С. 139-141.

37. Прогнозирование и фармакологическая коррекция течения раневого процесса при хирургическом лечении острых гнойных заболеваний / Е.М. Мохов [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2008. – № 3. – С. 21-25.
38. Этапы разработки биологически активных шовных материалов и результаты их применения в экстренной абдоминальной хирургии / Е.М. Мохов [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2009. – № 6(168). – С. 25-28.
39. Лечение ран / С.Г. Измайлов [и др.]. – Казань: КГТУ, 2003. – 292 с.
40. Овчинников, В.А. Соединение тканей в хирургии. Руководство / В.А. Овчинников, А.И. Абелевич. – Нижний Новгород: Изд-во НижГМА, 2014. – 152 с.
41. Измайлов, С.Г. Профилактика раневых осложнений в абдоминальной хирургии / С.Г. Измайлов, И.Ф. Шарафисламов. – Казань, 1996. – 192 с.
42. Цверов, И.А. Оценка основных способов аллопластики с целью оптимизации лечения больных с послеоперационными вентральными грыжами / И.А. Цверов, А.В. Базаев // Современные технологии в медицине. – 2011. – № 2. – С. 73-76.
43. Измайлов, С.Г. Способ ушивания срединных лапаротомных ран / С.Г. Измайлов, А.А. Бодров // Хирургия. – 2005. – № 7. – С. 28-32.
44. Способ закрытия грыжевых дефектов и укрепления мышечно- апоневротического слоя передней брюшной стенки / В.В. Бушуев [и др.] // Патент РФ на изобретения № 2314042. Бюлл. «Изобретения. Открытия» 10.01.2008. – № 1. – С. 3.
45. Профилактика эвентраций и послеоперационных вентральных грыж при ушивании брюшной полости / С.Е. Гуменюк [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – № 3(138). – С. 52-54.
46. Кочнев, О.С. Новый шов кожных ран / О.С. Кочнев, С.Г. Измайлов // Хирургия. – 1988. – № 4. – С. 126-130.
47. Бодров А.А. Совершенствование технологии ушивания послеоперационных ран передней брюшной стенки: автореф. дисс. …канд. мед. наук. – Нижний Новгород, 2001. – 21 с.
48. Кукош, М.В. Профилактика ранних послеоперационных осложнений при эндопротезировании вентральных грыж / М.В. Кукош, А.В. Власов, Г.И. Гомозов // Новости хирургии. – 2012. – № 20(5). – С. 32-37.
49. Стимуляция заживления пластических ран лазерным излучением / П.И. Толстых [и др.] // Хирургия. – 1991. – № 7. – С. 36-40.
50. Антиоксиданты и лазерное излучение в терапии ран и трофических язв / П.И. Толстых [и др.]. – М.: ЭКО, 2002. – 240 с.
51. Толстых П.И., Клебанов Г.И., Шехтер А.Б., Толстых М.П., Тепляшин А.С. Антиоксиданты и лазерное излучение в терапии ран и трофических язв / П.И. Толстых [и др.]. – М.: ЭКО, 2006. – 238 с.
52. Стимуляция заживления и профилактика гнойных осложнений послеоперационных ран передней брюшной стенки в неотложной абдоминальной хирургии / В.Г. Ширинский [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2008. – № 1. – С. 39-42.
53. Комлев В.Л. Клинико-реологические особенности течения раневого процесса при комплексном лечении острой хирургической инфекции мягких тканей: автореф. дисс. … канд. мед. наук. –Тверь, 2015. – 24 с.
54. Астрожников Ю.В. Применение антибиотиков с целью профилактики послераневой инфекции (обзор литературы) / Ю.В. Астрожников // Хирургия. – 1987. – № 8. – С. 128-135.
55. Кукош, М.В. Антибиотикопрофилактика в абдоминальной хирургии: методические рекомендации. / М.В. Кукош, Г.И. Гомозов, В.В. Завьялов. – Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2002. – 26 с.
56. Доброквашин, С.В. Периоперационная антибиотикопрофилактика в хирургии / С.В. Доброквашин, Д.Е. Волков // Казанский медицинский журнал. – 2004. – № 85(5). – С. 323-327.
57. Клиническое изучение раневой экссудации и выбора способа антибиотикопрофилактики в герниологии [Электронный ресурс]/ А.В. Кузнецов [и др.] // Медицина и образование в Сибири. – 2012. – № 2. URL: http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=665 (дата обращения 22.02.2015).
58. Протекание раннего послеоперационного периода в герниологии при разных способах антибиотикопрофилактики[Электронный ресурс]/ А.В. Кузнецов [и др.] // Медицина и образование в Сибири. – 2012. – № 2. URL: http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=666
59. Иманкулова, А.С. Особенности применения антимикробных препаратов при грыжесечениях: результаты ретроспективного исследования / А.С. Иманкулова // Здравоохранение Кыргызстана. – 2010. – № 4. – С. 22-25.
60. Кукош, М.В. Профилактика осложнений в лечении послеоперационных вентральных грыж / М.В. Кукош, Н.К. Разумовский, А.В. Власов // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2010. – С. 132-133.
61. Поливалентный бактериофаг в профилактике инфекций послеоперационного периода при ампутациях нижних конечностей / Е.М. Фоминых [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – № 7. – С. 150-154.
62. Габриэлян Н.И. Возможности использования бактериофагов в хирургии и трансплантологии / Н.И. Габриэлян, Е.М. Горская, О.М. Цирульникова // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2012. – № 1(14). – С. 106-113.
63. Лечение ран на этапах медицинской эвакуации / И.П. Левчук [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2012. – № 28. – С. 36-41.
64. Влияние низкомолекулярного хитозана на регенерацию полнослойной гнойной раны в эксперименте / Е.В. Гладкова [и др.] // Вестник Пермского университета. Серия: Биология. – 2012. – № 3. – С. 66-70.
65. Протеолитические ферменты в комплексном лечении ран / А.В. Григорян [и др.] // Хирургия. – 1979. – № 8. – С. 19-23.
66. Мазуров, В.И. Системная энзимотерапия. Современные подходы и перспективы / В.И. Мазуров, А.М. Лила. – СПб., 1999. – 224 с.
67. Полиферментные препараты в хирургической практике / В.М. Кошкин [и др.] // СПб.: Человек, 2004. – 112 с.
68. Ксимедон в клинической практике / С.Г. Измайлов [и др.]. – Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2001. – 188 с.
69. Измайлов, С.Г. Влияние ксимедона на заживление линейных ран / С.Г. Измайлов, О.С. Кочнев // Клиническая хирургия. – 1991. – № 1. – С. 10-12.
70. Измайлов, С.Г. Ксимедон: настоящее и будущее / С.Г. Измайлов, С.Г. Паршиков // Нижегородский медицинский журнал. – 2002. – № 3. – С. 81-87.
71. Кочнев, О.С. Применение ксимедона для стимуляции заживления и профилактики нагноений послеоперационных ран / О.С. Кочнев, С.Г. Измайлов // Хирургия. – 1991. – № 5. – С. 27-30.
72. Жумадилов, Ж.Ш. Применение тималина для профилактики послеоперационных гнойно–воспалительных осложнений / Ж.Ш. Жумадилов, Р.П. Терехова // Клиническая хирургия. – 1985. – № 1. – С. 36-38.
73. Хохлов, А.М. Стимуляция репаративных процессов лизоцимом / А.М. Хохлов, Г.Н. Берченко // Тезисы II Всесоюзной конференции «Раны и раневая инфекция». – М., 1986. – С. 178.
74. Брискин, Б.С. Применение лизоцима в хирургической практике / Б.С. Брискин, З.И. Савченко, Н.Н. Хачатрян // Вестник хирургии. – 1988. – № 10. – С. 118-121.
75. Гаджиев, Д.Н. Иммунокорригирующая и антиоксидантная терапия в гнойной хирургии / Д.Н. Гаджиев, Р.Я. Алиев, Н.Д. Гаджиев // сб. трудов «Актуальные проблемы современной хирургии». – М., 2003. – С. 85.
76. Митюк, И.И. Причины ранних послеоперационных осложнений в ране и методы их профилактики / И.И. Митюк, В.Р. Шевчук, В.М. Шостак // Клиническая хирургия. – 1980. – № 1. – С.1-3.
77. Шехтер, А.Б. Грануляционная ткань: воспаление и регенерация / А.Б. Шехтер, А.В. Николаев, Т.И. Берченко // Архив патологии. – 1984. – № 46(2). – С. 20-29.
78. Оганесян М.А., Ананикян П.П. Профилактика нагноения послеоперационных ран методом обработки ультразвуком / М.А. Оганесян, П.П. Ананикян // Хирургия. – 1983. – № 4. – С. 89-90.
79. Ультразвук в лечении инфицированных ран / В.К. Гостищев [и др.] // Вестник хирургии. – 1986. – № 4. – С. 69-70.
80. Либерзон, Р.Д. Методика обработки ран низкочастотным ультразвуком // Хирургия. – 1991. – № 12. – С. 170-171.

81. Улащик В.С. Низкочастотный ультразвук: действие на организм, лечебное применение и перспективы исследования // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2000. – № 6. – С. 3-8.
82. Христуленко А.А. Применение дренажа-ирригатора для внутриполостной ультразвуковой кавитации и дренирования ран // Украинский журнал хирургии. – 2013. – № 4 (23). – С. 64-66.
83. Мезенцев, Г.Д. Гелий–неоновый лазер в лечении гнойно–воспалительных заболеваний у детей / Г.Д. Мезенцев, В.Н. Калинкин, А.А. Сопко // Вестник хирургии. – 1985. – № 7. – С. 85.
84. Пекарский, Д.Е. Выбор режима лазерной терапии ожоговых ран / Д.Е. Пекарский, Ю.В. Ткач, А.А. Баленко // Клиническая хирургия. – 1988. – № 3. – С. 53-55.
85. Скобелкин, О. К. Лазеры в хирургии. – М.: Медицина, 1989. – 256 с.
86. Козлов, В.И. Лазеротерапия с применением АПТ «Мустанг» / В.И. Козлов, В.А. Буйлин. – М.: Аспект Пресс, 1995. – 143 с.
87. Шурыгина, Е. П. Обоснование показаний к различным методам применения лазерного излучения в комплексном лечении острой гнойной хирургической инфекции мягких тканей // Лазерная медицина. – 2005. – № 9(3). – С. 18-23.
88. Дербенев, В.А. Тридцатилетний опыт и перспективы использования лазерного излучения в лечении гнойных ран / В.А. Дербенев, П.И. Толстых // Лазерная медицина XXI века: сб. науч. трудов. – М., 2009. – С. 34.
89. Применение фототерапии в комплексном лечении экспериментальных гнойных ран / В.А. Гинюк [и др.] // Новости хирургии. – 2011. – № 1(19). – С. 8-15.
90. Наджафкулиева, П.Г. Влияние магнитоинфракрасной лазерной терапии на местные осложнения после аллопластики вентральных грыж / П.Г. Наджафкулиева, М.М. Мамедов // Лазерная медицина. – 2008. – № 12(1). – С. 34-36.
91. Применение лазеротерапии и компьютерной термографии у больных с ущемленными вентральными грыжами / Е.В. Шестаков [и др.]// Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2. URL: http://elibrary.ru/download/23363168.pdf.
92. Мохова, О.С. Современные методы лечения гнойных ран // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2013. – № 4(2). – С. 15-21.
93. Цитокины и лазеротерапия в эксперименте и клинике (часть III) / С.Н. Стяжкина [и др.]. – Ижевск, 2005. – 100 с.
94. Эфферентная терапия в клинической практике / М.Ф. Заривчацкий [и др.]. – Пермь – Ижевск, 2009. – 238 с.
95. Мамасали уулу Ж. Новые возможности профилактики раневых осложнений при деструктивном холецистите // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. – 2012. – № 1. – С. 116-119.
96. Методы лечения при гнойных ранах / Ю.Н. Мохнюк [и др.] // Республиканский межведомственный сборник «Общая и неотложная хирургия». – Киев: Здоровье, 1983. – С. 6-11.
97. Алиферов, С.И. О лечении больных язвенной болезнью низкоинтенсивным некогерентным красным светом / С.И. Алиферов, П.Б. Яковлев // Врачебное дело. – 1988. – № 11. – С. 9-10.
98. Тимен А.Е. Светотерапия гнойных ран мягких тканей // Клиническая хирургия. – 1988. – № 1. – С. 51-53.
99. Анисимов, В.Н. Стимуляция репаративных процессов в ранах мягких тканей с помощью некогерентного монохроматизированного красного света / В.Н. Анисимов, А.В. Воробьев, В.Н. Гречко // Нижегородский медицинский журнал. – 1994. – № 4. – С. 54-58.
100. Монич, В.А. Воздействие низкоинтенсивного люминисцентного излучения на репаративные процессы в кожных ранах у крыс / В.А. Монич, Б.Е. Шахов, А.В. Воробьев // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1994. – № 6. – С. 665-667.
101. Воробьев, А.В. Фотостимуляция репаративных процессов видимым световым излучением в хирургии / А.В. Воробьев, И.Г. Воробьева, В.Н. Анисимов // Нижегородский медицинский журнал. – 2000. – № 1. – С. 46-50.
102. Ларичев, А.Б. Возможности экзогенного монооксида азота в предупреждении послеоперационной раневой инфекции / А.Б. Ларичев, В.К. Шишло, А.В. Лисовский, А.Л. Чистяков // Хирургия. – 2011. – № 7. – С. 31-35.
103. Анисимов, В.Н. Электростимуляция кожных послеоперационных ран / В.Н. Анисимов, Д.А. Подушкин, Ю.В. Величко // Вестник хирургии. – 1988. – № 10. – С. 97.
104. Особенности репаративной регенерации при заживлении асептической раны при различных способах подготовки операционного поля в условиях эксперимента / А.Б. Ларичев [и др.] // Морфология. – 2014. – № 6(146). – С. 97-101.
105. Анисимов, В.Н. Использование слабого импульсного тока в лечении больных сахарным диабетом / В.Н. Анисимов, А.В. Воробьев // Нижегородский медицинский журнал. – 1993. – № 3.
106. Павлович, С.А. Магниточувствительность и магнитовосприимчивость микроорганизмов. – Минск: Беларусь,1981. – 172 с.
107. Магнитотерапия в комплексном лечении гнойных осложнений открытых повреждений мягких тканей и костей / Н.Л. Крылов [и др.] // Военно–медицинский журнал. – 1987. – № 9. – С. 32-33.
108. Жуков, В.Н. Магнитотерапия в ангиологии / В.Н. Жуков, В.Г. Лазаревич. – Киев: Здоровье, 1989. – 120 с.
109. Электромагнитный биостимулятор в лечении хирургических больных / В.Н. Анисимов [и др.]. – Н. Новгород: ННИИТО, 2005. – 36 с.
110. Леонтьев, А.Е. Влияние переменного магнитного поля на состояние микроциркуляции в области послеоперационных ран после грыжесечения // сб. трудов Международного хирургического конгресса «Новые технологии в хирургии». – Ростов-на-Дону, 2005. – С. 416.
111. Голант, М.Б. Серия широкополосных генераторов малой мощности миллиметрового и субмиллиметрового диапазона / М.Б. Голант, Р.Л. Виленская, Е.А. Зюлина // Приборы и техника эксперимента. – 1965. – № 4. – С. 136-139.
112. Девятков, Н.Д. Влияние электромагнитного излучения миллиметрового диапазона длин волн на биологические объекты // Успехи физических наук. – 1973. – № 10(3). – С. 453-454.
113. Страусов, В.В. Хирургические аспекты применения КВЧ – терапии / В.В. Страусов, Д.В. Уткин, В.А. Дремучев // Миллиметровые волны в биологии и медицине. – 1995. – № 6. – С. 48-49.
114. Стимулирующее действие миллиметрового излучения низкой интенсивности на раневой процесс / А.И. Поляков [и др.] // Международная инфо-система по резонансным технологиям. – 1999. – № 8. – С. 67-69.
115. Применение КВЧ-терапии для лечения послеоперационных ран / В.Н. Анисимов [и др.] // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. Серия Биология: Электромагнитные поля и излучения в биологии и медицине. – 2001. – № 3(4). – С. 94-98.
116. Логинов, В.И. Применение волн миллиметрового диапазона в лечении ран мягких тканей / В.И. Логинов, В.Н. Анисимов, Д.А. Дремин // Вестник Нижегородского университета им. Н. И. Лобачевского. Серия Биология: Электромагнитные поля и излучения в биологии и медицине. – 2003. – № 1(6). – С. 131-139.
117. Логинов, В.И. Обоснование эффективности миллиметровой терапии в лечении послеоперационных ран после грыжесечения // сборник трудов Международного хирургического конгресса «Новые технологии в хирургии». – Ростов-на-Дону, 2005. – С. 417.
118. Добло, А.В. Влияние электромагнитных излучений на заживление экспериментальных гнойных ран, вызванных P. Aeruginosa // Бюллетень медицинских интернет–конференций. – 2014. – № 5(4). – С. 606.
119. Добло, А.В. Применение электромагнитных излучений для лечения гнойных осложнений в хирургии // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2013. – № 2(3). – С. 214.
120. Мирзабекян, Ю.Р. Прогноз и профилактика раневых осложнений после пластики передней брюшной стенки по поводу послеоперационной вентральной грыжи / Ю.Р. Мирзабекян, С.Р. Добровольский //Хирургия. – 2008. – № 1. – С. 66-71.
121. Пушкин, С.Ю. Результаты лечения больных с срединной вентральной грыжей с применением синтетических эндопротезов / С.Ю. Пушкин, В.И. Белоконев // Хирургия. – 2008. – № 6. – С. 43-45.
122. Алекберзаде, А.В. Открытая аллопластика послеоперационных вентральных грыж / А.В. Алекберзаде, Е.М. Липницкий, И.В. Сундуков // Хирургия. – 2011. – № 4. – С. 13-16.

123.Власов, А.В. Прогнозирование вероятности развития сером при эндопротезировании вентральных грыж // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 2. – С. 1-8.
124.Власов, А.В. Проблема раневых осложнений при эндопротезировании брюшной стенки по поводу вентральных грыж / А.В. Власов, М.В. Кукош // Современные технологии в медицине. – 2013. – № 5(2). – С. 116-124.
125.Малков, И.С. Пути улучшения результатов лечения больных с послеоперационными грыжами / И.С. Малков, З.М. Мухтаров, М.И. Малкова // Казанский медицинский журнал. – 2014. – № 4(95). – С. 543-548.
126.Профилактика раневых осложнений при пластике паховых грыж по Лихтенштейну / Н.В. Александренков [и др.] // Медицинский альманах. – 2012. – № 1(20). – С. 110 -112.
127.Способ ушивания раны при надапоневротической пластике полипропиленовой сеткой больших послеоперационных вентральных грыж / Н.В. Александренков [и др.]// Новости хирургии. – 2013. – № 1(21). – С. 88-93.
128.Аббасзаде, Т.Н. Диагностика и профилактика ранних послеоперационных раневых осложнений у больных с большими вентральными грыжами / Т.Н. Аббасзаде, А.Ю. Анисимов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – № 3(8). – С. 21-25.
129.Аббасзаде, Т.Н. Профилактика ранних послеоперационных раневых осложнений у больных с большими вентральными грыжами / Т.Н. Аббасзаде, А.Ю. Анисимов // Практическая медицина. – 2012. – № 5(60). – С. 151-154.
130.Ларичев, А.Б. Вакуум-терапия в лечении ран после операций на мочевыводящих путях / А.Б. Ларичев, И.В. Крупин, М.А. Виноградов // Российский медицинский журнал. – 2004. – № 1. – С. 23.
131.Характер морфофункциональных изменений в тканях при формировании жидкостных образований в подкожной клетчатке у пациентов после грыжесечения / С.Ю. Пушкин [и др.] // Новости хирургии. – 2011. – № 2(19). – С. 16-20.
132.Исследование in vitro микробной биопленки на поверхности синтетических макропористых эндопротезов для пластики брюшной стенки / В.В. Паршиков [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2012. – № 1. – С. 15-20.
133.Биопленка на сетках как проблема для протезирующей пластики: клиническое значение, экспериментальное моделирование, современные подходы к решению / В.В. Паршиков [и др.] // Сб. мат. 9 Всеросс. конф. «Актуальные вопросы герниологии». – М., 2012. – С. 159-160.
134.Мохов, Е.М. О рецидивах заболевания и качестве жизни пациентов после операций устранения грыж передней брюшной стенки с использованием биологически активного хирургического шовного материала / Е.М. Мохов, Н.Г. Евтушенко // Хирургическая практика. – 2013. – № 3. – С. 60-64.
135.Мохов, Е.М. Применение биологически активного (антимикробного) шовного материала при хирургическом лечении грыж передней брюшной стенки / Е.М. Мохов, Н.Г. Евтушенко, А.Н. Сергеев // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2012. – № 4(5). – С. 648-654.
136.Мохов, Е.М. Использование биологически активных хирургических шовных материалов (обзор литературы) / Е.М. Мохов, А.В. Жеребченко // Тверской медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С. 86-100.
137.Особенности заживления ран, ушитых с помощью нового биорезорбируемого антимикробного материала / Е.М. Мохов [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2014. – № 3(7). – С. 201-207.
138.Экспериментальная разработка новых хирургических шовных материалов с комплексной биологической активностью / Е.М. Мохов [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – № 3(153). – С. 391-396.
139.Мохов, Е.М. Применение биологически активных шовных материалов в неотложной хирургии органов брюшной полости / Е.М. Мохов, Р.Ю. Чумаков, А.Н. Сергеев // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2012. – № 3(171). – С. 24-28.
140.Влияние нового антибактериального шовного материала на течение раневого процесса в эксперименте / А.С. Князюк [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2015. – № 1(43). – С. 49-53.
141.Петрова, М.Б. Морфологическая оценка течения фазы воспаления при заживлении экспериментальной раны, зашитой с помощью нового биологически активного шовного материала / М.Б. Петрова, Е.М. Мохов, А.В. Жеребченко // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7. – С. 353-356.
142.Влияние биологически активных шовных материалов на течение раневого процесса в коже: цитологическая характеристика / М.Б. Петрова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1. – С. 2076-2079.

УДК 616.61-008.64
© Б.А. Коноплев, А.В. Алексеев, Р.А. Хашим, 2017

Б.А. Коноплев[1,2], А.В. Алексеев[2], Р.А. Хашим[1,2]

ЛИПОКАЛИН, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ЖЕЛАТИНАЗОЙ НЕЙТРОФИЛОВ, – НОВЫЙ МАРКЕР ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК И ПЕРИНАТАЛЬНОЙ АСФИКСИИ

[1]ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа
[2]Клинический госпиталь «Мать и Дитя», г. Уфа

Перинатальная асфиксия является одной из ведущих причин неонатальной заболеваемости и смертности и зачастую сопровождается острым почечным повреждением (ОПП). Ввиду этого при интранатальной гипоксии особую ценность приобретает ранняя и точная оценка тяжести поражения нервной системы и других органов. Классические методы диагностики асфиксии и ОПП не обладают достаточной диагностической точностью и предиктивной значимостью в период новорожденности, поэтому активно изучается возможность использования биохимических маркеров повреждения почек. Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), – это белок, концентрация которого значительно повышается как в моче, так и в крови в первые часы после развития ОПП, что дает возможность быстрой постановки диагноза и назначения необходимой терапии, а также, по данным современной литературы, зачастую обладает высоким прогностическим потенциалом развития гипроксически-ишемических повреждений головного мозга. Таким образом, имеющиеся в литературе данные позволяют определить NGAL как перспективный биохимический маркер, требующий дальнейшего изучения.

Ключевые слова: перинатальная асфиксия, острое почечное повреждение, липокаин (NGAL), ассоциированный с желатиназой нейтрофилов.

B.A. Konoplev, A.V. Alekseev, R.A. Khashim

NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN (NGAL) – A NEW MARKER OF ACUTE KIDNEY INJURY AND PERINATAL ASPHYXIA

Perinatal asphyxia is one of the leading reasons of neonatal incidence and mortality, often being followed by the acute renal damage (ARD). So, early and precise assessment of nervous system and other organs damage severity in case of intranatal hypoxia is of particular value. Classical methods of asphyxia and ARD diagnosis have no adequate diagnostic accuracy and a predictive significance in the neonatal period, therefore the possibility of use of kidney injury biochemical markers is actively studied. NGAL is a protein concentration of which considerably increases both in urine, and in blood during the first hours after ARD development, providing a chance for quick diagnosis and administration of necessary therapy. Also, according to the up-to-date, there is a high prognostic potential for development of hypoxic-ischemic injuries of brain. Thus, available data allows to define NGAL as a perspective biochemical marker demanding further studying.

Key words: perinatal asphyxia, acute kidney injury, NGAL.

Интранатальная асфиксия как по отечественным, так и по зарубежным данным является одной из ведущих причин интра- и неонатальной смертности [1]. Согласно ряду источников, около 25% неонатальных смертей и до половины случаев мертворождения в год приходятся на интранатальную гипоксию [6]. В Российской Федерации отмечается тенденция увеличения вклада острой гипоксии в родах в интранатальную смертность: если в 1985-1996 годах интранатальная гибель плода была связана в первую очередь с преждевременными родами или, напротив, с переношенной беременностью (21,51 и 20,43% соответственно), то в 2000-2012 годах лидирующей причиной (31,58%) стала острая гипоксия плода в структуре интранатальной смертности (в 1985-1996 годах – 16,13%) [2].

В большинстве случаев под асфиксией подразумевается состояние, возникающее в результате нарушения газообмена и приводящее к гипоксемии, гиперкапнии и метаболическому ацидозу [7]. Основными механизмами возникновения такого рода нарушений при интранатальной асфиксии (ИА) являются патологии плаценты, приводящими к невозможности адекватного газообмена (например преждевременная отслойка плаценты), нарушение пуповинного кровотока (при обвитии пуповины вокруг частей тела плода или выпадении ее петель), развившиеся в родах гипоксия или гипотензия у матери и др. Иными словами, сущность этого жизнеугрожающего состояния заключается в возникшем в родах ухудшении кровотока в системе «мать – плод» [3,4]. К известным факторам риска развития ИА относятся: первые роды, длительный безводный период, эклампсия и преэклампсия, ягодичное предлежание плода, применение окситоцина и диуретиков, низкий вес новорожденного при рождении, преждевременные роды, и еще целый спектр нарушений как со стороны матери, так и плода [10].

В настоящее время в клинической практике применяются различные определения асфиксии новорожденных. Одним из наиболее распространенных является определение Американской академии педиатрии, согласно которому асфиксия новорожденного – это состояние, характеризующееся следующими критериями:

- метаболический ацидоз: pH менее 7,00 в пробе крови, забранной при рождении из пупочной артерии;
- от 0 до 3 баллов по шкале Апгар в течение 5 минут и более после рождения;
- наличие неврологических проявлений: судорог, комы или гипотонии;
- развитие полиорганной недостаточности [11].

При этом должны быть исключены другие причины неврологического дефицита и органной дисфункции [12]. Для диагностики неврологического повреждения при этом могут быть использованы различные методы визуализации: УЗИ, допплерометрия, ЭЭГ, МРТ, как наиболее чувствительный метод у новорожденных. Одним из современных подходов к диагностике интранатальной асфиксии является метаболический «фингерпринтинг». Он заключается в определении концентраций ряда метаболитов: участников цикла Кребса, аминокислот, компонентов клеточных мембран в пуповинной крови[13].

Рутинные методы (клиническое обследование, биохимическая диагностика, электрофизиологические измерения) имеют ограниченную прогностическую ценность при интранатальной асфиксии [14]. Например, классический метаболический метод диагностики асфиксии – измерение pH пуповинной крови, по данным F. Perveen и соавт., может быть применен для прогнозирования клинических исходов после интранатальной гипоксии. Авторы обнаружили статистически значимую ($p<0,001$) связь худших клинических исходов с pH крови = 7,25, однако не нашли ассоциации с тяжестью ацидемии[15]. Электроэнцефалография и оценка по шкале Апгар показали еще меньшую ценность в прогнозировании исходов, чем в диагностике асфиксии новорожденных [14]. Новыми потенциально по-

лезными предикторами могут стать МР-спектрометрия метаболических изменений, комплексный мониторинг ЭЭГ, вариабельности сердечного ритма и ряда биохимических маркеров, таких как IL-6, 16, активин-А пуповинной крови[14].

Также существует клиническое определение неонатальной асфиксии, в котором в дополнение к пороговому значению pH присутствует критерий дефицита оснований – больше или равный 12 ммоль/л [16]. Вышеупомянутые показатели были избраны в качестве критериев ИА, поскольку, по данным ряда исследований, в наибольшей степени связаны с самым тяжелым и стойким проявлением асфиксии – поражением центральной нервной системы [17]. Однако известно, что проявления и осложнения ИА в большинстве случаев не ограничиваются неврологическими нарушениями [18].

Интранатальная асфиксия оказывает неблагоприятное влияние на организм новорожденного и в первую очередь на нервную систему (НС), что приводит к развитию гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ) [5]. Это осложнение приводит к тяжелой неврологической патологии, в том числе и к развитию детского церебрального паралича и других двигательных дисфункций, а также к нарушениям зрения и слуха, отклонениям в психическом развитии и другим заболеваниям, тем самым существенно ухудшая прогноз и качество жизни [19]. В результате снижения перфузии внутренних органов, нарушения кислотно-основного баланса и других патологических процессов, происходящих при гипоксии у новорожденных, перенесших ИА, нередко возникает полиорганная недостаточность, под которой в данном случае принято подразумевать сочетание гипоксически-ишемической энцефалопатии ГИЭ с нарушениями хотя бы в одной из систем организма. Централизация кровотока приводит к ишемии внутренних органов, среди которых наиболее уязвимыми оказываются печень и почки. Полиорганнная недостаточность наблюдается практически в 100% случаев у младенцев, перенесших интранатальную асфиксию с развитием ГИЭ. Частота развития сердечно-сосудистой, почечной, дыхательной и печеночной недостаточности после интранатальной гипоксии варьирует по данным разных исследований. Однако, согласно большинству работ, наиболее частыми являются нарушения функции почек, осложняющие течение неонатального периода в 50-70% случаев [20].

Таким образом, основной мишенью патогенетической цепи ИА является головной мозг, его поражение в последующем может приводить к стойким неврологическим нарушениям и инвалидизации. При этом в большинстве случаев асфиксии патологические изменения не ограничиваются поражением ЦНС и носят мультисистемный характер: у многих детей наблюдается патология сердечно-сосудистой, дыхательной, выделительной систем и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [21].

ГИЭ развивается далеко не у всех младенцев, родившихся в асфиксии, а степень поражения НС существенно варьирует, обуславливая различный прогноз у таких детей [21]. Ввиду этого особую ценность имеет ранняя и точная оценка тяжести поражения НС и других органов при интранатальной гипоксии. Кроме того, важно отметить, что в последние годы активно изучается и применяется терапевтическая гипотермия – метод нейропротекции, обладающий обнадеживающими результатами в отношении улучшения исходов у детей, перенесших пери- и интранатальную гипоксию [22]. При этом является крайне существенным своевременное начало лечения, что делает необходимой максимально раннюю диагностику интранатальной гипоксии и ее последствий[23]. Так, ряд факторов, таких как гестационный возраст и зрелость плода, фармакотерапия и другие, оказывают влияние на точность оценки тяжести интранатальной гипоксии с помощью шкалы Апгар. К тому же имеются ограничения в использовании шкалы при проведении реанимационных мероприятий.

Вовлечение почек с развитием их острого повреждения), являющегося, по данным ряда работ, наиболее частым проявлением полиорганной недостаточности зачастую определяет прогноз [24]. Острое повреждение почек (ОПП) отмечается, по разным данным, у 30-70% младенцев, рожденных в асфиксии. Отмечены ассоциации ОПП, возникшего после интранатальной асфиксии с нарушением дыхательной функции и патологической картиной при магнитно-резонансной томографии (МРТ) мозга [26]. При этом диагностика остро развившихся нарушений функции почек у новорожденных является сложной задачей, особенно в случае умеренного поражения. Традиционные методы оценки снижения функции почек, основанные на определении уровня креатинина и величины диуреза, не являются в данном случае надежными ориентирами в силу особенностей физиологии выделительной системы у новорожденных [26].

Согласно классическому определению, ОПП является острым нарушением функции почек, приводящим к изменениям водного и электролитного баланса и нарушению выведения продуктов обмена [27]. Существует классификация ОПП по причинам, приводящим к его возникновению: выделяют преренальное, ренальное и постренальное ОПП. В большинстве случаев повреждение почек, возникающее как осложнение ИА, является преренальным. Гипоперфузия и ишемия почек в данном случае являются следствием централизации кровотока [28]. Почки новорожденного обладают выраженной чувствительностью к гипоперфузии вследствие особенностей физиологии: высокого сосудистого сопротивления, высокой активности ренина плазмы, относительно низкой скорости клубочковой фильтрации и ряда других факторов [29]. По этим причинам новорожденные крайне уязвимы в отношении развития кортикального некроза, развивающегося при интранатальных гипоксических событиях. Известно, что новорожденные со значительной выраженностью асфиксии в большей степени склонны к развитию почечной недостаточности, чем дети, перенесшие более мягкую гипоксию. Было установлено, что тяжесть асфиксии, определяемая по шкале Апгар на 5-й минуте рождения или по шкале гипоксической ишемической энцефалопатии, обладала большей прогностической ценностью в отношении почечной недостаточности, чем концентрация сывороточного креатинина или уровень β2-микроглобулина (B2M) в моче [30]. С другой стороны, показано, что поражение почек при перинатальной гипоксии-ишемии коррелирует с долгосрочными неврологическими исходами, что также указывает на тесную взаимосвязь этих явлений [28].

Таким образом, для предотвращения наступления неблагоприятных исходов, связанных с ОПП у новорожденных, необходима ранняя диагностика этого состояния с целью обеспечения адекватной терапии. На данный момент выявление ОПП (включая модифицированные для детей критерии AKINи pRIFLE) базируется на определении сывороточного креатинина и диуреза [27]. Однако, как показывают результаты многочисленных исследований, сывороточный креатинин является ненадежным маркером повреждения почек у новорожденных. Повышение его концентрации происходит в течение 48-72 часов после гипоксического события, и до момента выявления диагностически значимого уровня креатинина может произойти гибель значительного количества нефронов. [20]. Олигурию также нельзя считать адекватным критерием для определения ОПП, возникающего вследствие асфиксии: во многих (от 60 до 78%) случаях снижения диуреза не происходит, несмотря на наличие других признаков повреждения почек [20,30]. Таким образом, для диагностики ОПП у новорожденных, перенесших ИА, необходимы применение других маркеров, более чувствительных в данной популяции пациентов, и разработка новых диагностических шкал.

По этим причинам и учитывая исключительную важность ранней диагностики ОПП у новорожденных, появилась необходимость разработки диагностических критериев острого нарушения функции почек, не основанных на оценке традиционных показателей. В настоящее время активно изучается ряд биомаркеров, обладающих диагностической ценностью уже в первые дни после рождения и достаточно высокой чувствительностью: среди них NGAL (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов), цистатин С, KIM-1 и интерлейкин-18 (IL-18) [31]. Существует ряд исследований, согласно которым измерение NGAL в первые сутки внеутробной жизни имеет предикторную ценность в отношении развития ОПП у детей, перенесших интранатальную асфиксию. Более того, исследования последних лет показали, что NGAL может являться прогностическим маркером в отношении развития ГИЭ и смертности у младенцев, родившихся в состоянии острой гипоксии [28]. NGAL является одним из наиболее изученных маркеров ОПП и в недавних исследованиях он продемонстрировал высокую чувствительность в самые ранние сроки после гипоксического события [24]. Это дает основание рассматривать NGAL в качестве перспективного маркера тяжести интранатальной асфиксии и прогностического фактора, однако в данной области необходимы дальнейшие исследования.

Липокалины – семейство гомологичных белков, имеющих схожие четвертичные структуры, обусловленные высококонсервативными сегментами – липокалиновыми доменами [32]. Многие белки этого семейства являются важными диагностическими маркерами в клинической или научной сферах: α1-микроглобулин, аполипопротеин D, ретинолсвязывающий белок, белок комплемента C8, простагландин D синтаза и многие другие. Несмотря на значительные различия, общие элементы структуры обуславливают транспортные и связывающие функции большинства белков этой группы [33].

В ряде работ были получены свидетельства того, что NGAL не только секретируется в большом числе различных клеток (например в клетках почечных канальцев), но и играет в них определенную физиологическую роль. В эпителии почечных канальцев NGAL показал способность взаимодействовать с прогениторными клетками, ускоряя их дифференцировку при повреждении зрелых клеток эпителия. На мембранах биологических мишеней NGAL были обнаружены специфические рецепторы – 24p3R, обуславливающие биологические эффекты молекулы[34]. Сигнальный путь NGALсущественно отличается от традиционных и связан с железосвязывающей способностью молекулы. Молекулы NGAL захватываются рецепторами 24p3 и мегалином с образованием эндосом. В том случае, когда белок связан с сидерофором и железом, происходит активация железозависимых сигнальных путей, а молекула NGAL после этого может быть выделена в межклеточное пространство [35].

Острое канальцевое повреждение вызывает значительной прирост экспрессии NGALв эпителии канальцев. В сыворотке крови взрослого человека его концентрация возрастает в 7-16 раз, в моче – в 25-100 раз. Роль NGAL при остром повреждении канальцев почки до конца не ясна. Предполагается, что он может синтезироваться как для усиления пролиферации клеток-предшественников и восстановления поврежденного эпителия, так и для регуляции обмена железа и контроля бактериального роста после ОПП. В некоторых работах показано, что NGAL, синтезируемый дистальными канальцами при остром почечном повреждении, выделяется с мочой, а NGAL крови фильтруется в клубочках и захватывается эпителием проксимальных канальцев [36]. Увеличение концентрации NGAL в крови при ОПП связывают с резким возрастанием его экспрессии в отдаленных органах, преимущественно в печени и легких. Кроме того, может происходить высвобождение NGAL из гранул нейтрофилов и других иммунных клеток, активированных воспалением почечных канальцев [37]. Было показано, что в самой почке NGAL экспрессируется поврежденными нефронами, в то время как в неповрежденных сохраняется базовый уровень синтеза этого белка. Как у взрослых, так и у детей и новорожденных NGAL в крови и моче появляется в течение 3 часов после возникновения повреждения и исчезает после возвращения к норме [38].

У новорожденных секреция NGALклетками почечного эпителия происходит по тем же причинам, что и у взрослых. ОПП любого генеза стимулирует экспрессию NGAL, при этом, как предполагают Argyri и соавт., большее значение может иметь антибактериальное действие этого белка. Так как ОПП является наиболее частым осложнением перинатальной асфиксии, то можно ожидать повышения экспрессии NGAL во многих случаях при асфиксии и связанном с ней повреждении почечных канальцев [39].

Наибольшим преимуществом измерения концентрации NGAL в сыворотке крови и моче новорожденных является высокая скорость возрастания его концентрации после действия повреждающего фактора. Как уже было упомянуто выше, экспрессия NGALв клетках петли Генле и проксимальных канальцев возрастает уже в первые часы после повреждения, а значительное увеличение концентрации белка NGALнаблюдается через 3 часа как в моче, так и в крови [40]. Преимущества измерения концентрации NGALв качестве маркера ОПП у новорожденных были продемонстрированы для ряда отдельных нозологий. Концентрация NGAL в моче оказалась предиктивной для оценки состояния почек в течение нескольких месяцев после перенесения сепсиса с подтвержденным наличием возбудителя у новорожденных с очень низким весом, при этом NGAL также оказался ранним биомаркером для его диагностики [41]. Вместе с тем в ряде исследований не была обнаружена предиктивная способность повышения NGAL к последующему наступлению ОПП для ряда определенных патологий.

NGAL – многообещающий маркер острого почечного повреждения как у взрослых пациентов и детей, так и у новорожденных. В настоящее время его применение в первую очередь ограничивается недостаточной изученностью динамики его изменения при различной патологии почек и уровней концентрации этого белка после наступления ОПП и в норме у новорожденных различного возраста и при разной выраженности недоношенности [42].

Использование биохимических маркеров острого почечного повреждения, таких как NGAL в качестве прогностических факторов исходов у новорожденных, перенесших интранатальную асфиксию, в настоящее время является объектом исследований и дискуссий [43]. Возможность применения NGAL обусловлена большой ролью ОПП в клинической картине асфиксии новорожденных и быстрым повышением NGAL в крови и моче [44]. В проспективном когортном исследовании F. Essajee и

соавт. обнаружили, что повышение концентрации NGAL в моче выше 250 нг/мл коррелировало не только с развитием ОПП, но также и с высокой вероятностью развития тяжелой энцефалопатии и высокой смертностью среди перенесших асфиксию новорожденных. По данным K. Sarafidis и соавт., прогностической ценностью обладает ряд биомаркеров ОПП (цистатин С, KIM-1), а также повышение концентрации NGAL как в крови, так и в моче. Сходные данные были получены и некоторыми другими авторами [45].

Заключение

Асфиксия новорожденных – актуальная проблема в неонатологии, значительную роль среди последствий которой играет острое почечное повреждение. Для своевременной и точной диагностики асфиксии и ОПП и определения тяжести этих состояний требуются современные, точные диагностические инструменты. Классические методы диагностики асфиксии и ОПП недостаточно информативны в периоде новорожденности, поэтому активно изучается возможность использования биохимических маркеров повреждения почек. NGAL – белок, концентрация которого значительно повышается как в моче, так и в крови в первые часы после развития ОПП, что дает возможность быстрой постановки диагноза и назначения необходимой терапии. В настоящее время возможность его применения в клинической диагностике ОПП у новорожденных, перенесших асфиксию, и прогнозировании дальнейших клинических исходов ограничена небольшим количеством проведенных исследований. Однако имеющиеся в литературе данные позволяют рассматривать NGAL как перспективный биохимический маркер, требующий дальнейшего изучения.

Сведения об авторах статьи:

Коноплев Борис Александрович – ассистент кафедры репродуктивного здоровья человека с курсом иммунологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, главный врач Клинического Госпиталя «Мать и Дитя». Адрес: 450071, г. Уфа, Лесной проезд, 4. E-mail: boriskonoplev@gmail.com.

Алексеев Александр Владимирович – к.м.н., доцент кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: alekseevdlt@mail.ru

Хашим Раид Аббасович – врач акушер-гинеколог Клинического госпиталя «Мать и Дитя». Адрес: 450071, г. Уфа, Лесной проезд, 4.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сувернева, А.А. К вопросу об интранатальной гибели плода / А.А. Сувернева, А.А. Буткеева, Е.Х. Сапахова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 2. – С.135-137.
2. Борщева, А.А. Антенатальная и интранатальная смерть плода. Проблемы и перспективы / А.А. Борщева, Г.М. Перцева // Scientific and Practical Journal of Health and Life Sciences. – 2015. – № 4. – С. 68-74.
3. Абдуллаева, Ж.О. Перинатальные исходы при патологии пуповины плода / Ж.О. Абдуллаева // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – № 2. – С.52-53.
4. Асфиксия новорожденных // Н.П. Шабалов [и др.]. – М.: МЕДпрессинформ, 2003. – 368 с.
5. Применение лечебной гипотермии при лечении тяжелой интранатальной асфиксии [Электронный ресурс]/ А.А. Зарубин [и др.] // Universum: медицина и фармакология. – 2015. – № 11 (22). URL: http://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-lechebnoy-gipotermii-pri-lechenii-tyazheloy-intranatalnoy-asfiksii.
6. Two million intrapartum-related stillbirths and neonatal deaths: where, why, and what can be done? / JE Lawn [et al.] // Int J Gynaecol Obstet. – 2009. – Vol. 107, № 1. – P. 5-18.
7. ACOG Committee Opinion No. 348. Umbilical cord blood gas and acid-base analysis. American College of Obstetricians and Gynecologists // ObstetGynecol. – 2006. – Vol. 108, № 13. – P. 19-22.
8. Bax, M. Birth asphyxia: a statement. World Federation of Neurology Group / M Bax, KB. Nelson // Dev Med Child Neurol. – 1993. – № 35(11). – P. 1022-1024.
9. Low, JA. Intrapartum fetal asphyxia: definition, diagnosis, and classification. // Am J Obstet Gynecol. – 1997. – May; 176(5). – P. 957-959.
10. Aslam, S. Biomarkers of multiorgan injury in neonatal encephalopathy / S. Aslam, E.J. Molloy // Biomark Med. – 2015. – Vol. 9(3). – P. 267-75.
11. American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynaecologists. Care of the neonate. Guidelines for perinatal care / Gilstrap LC, Oh W, editors. Elk Grove Village (IL): American Academy of Pediatrics, 2002. – P. 196-197.
12. Systematic Review and Quality Appraisal of International Guidelines on Perinatal Care of Extremely Premature Infants / N. Binepal [et al.] // CurrPediatr Rev. – 2015. – Vol. 11, № 2. – P. 126-134.
13. Haider, B.A. Birth Asphyxia in Developing Countries: Current Status and Public Health Implications /B.A. Haider, Z.A. Bhutta // CurrProblPediatrAdolesc Heal. Care. – 2006. – Vol. 1. № June. – P. 178-188.
14. Ahearne, C. Short and long term prognosis in perinatal asphyxia: An update / C. Ahearne, G. Boylan, D. Murray // World J ClinPediatr. – 2016. – Vol. 5, № 1. – P. 67-74.
15. Perveen, F. Umbilical Cord Blood pH in Intrapartum Hypoxia / F. Perveen, A. Khan, T. Ali // J Coll Physicians Surg Pak. – 2015. – V. 25, № 9. – P. 667-670.
16. Intrapartum asphyxia: Risk factors and short-term consequences / JP Bouiller [et al.] // J GynecolObstetBiolReprod (Paris). – 2015, Aug 27. pii: S0368-2315(15)00169-6.
17. The mechanisms and treatment of asphyxial encephalopathy / G Wassink [et al.] // Front Neurosci. – 2014, Feb 27. – P. 8-40.
18. Aslam S, Molloy EJ. Biomarkers of multiorgan injury in neonatal encephalopathy / S. Aslam, EJ. Molloy // Biomark Med. – 2015. – Vol. 9(3). – P. 267-275.
19. Neonatal brain injury as a consequence of insufficient cerebral oxygenation / K. Placha [et al.] // NeuroEndocrinol Lett. – 2016. – Vol. 37(2). – P. 79-96.
20. Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy / P. Shah [et al.] // Archives of Diseases in Childhood. Fetal and Neonatal Edition. – 2004. – Vol. 89. – P. 152-155.
21. Evaluation of renal functions in asphyxiated newborns / A. Aggarwal [et al.] // J Trop Pediatr. – 2005. – Oct; 51(5). – P. 295-299.
22. Effects of hypothermia forperinatal asphyxia on childhood outcomes / D. Azzopardi [et al.]// N Engl J Med. – 2014. – Jul 10, Vol. 371(2). – P. 140-149

23. Time is brain: starting therapeutic hypothermia within threehours after birth improves motor outcome in asphyxiated newborns / M. Thoresen [et al.] // Neonatology. – 2013. – Vol. 104(3). – P. 228-233.
24. Essajee, F. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in asphyxiated neonates: a prospective cohort study / F Essajee, F Were, B. Admani // PediatrNephrol. – 2015. – Jul, Vol. 30(7). – P. 1189-1196.
25. Evaluation ofglomerular and tubular renal function in neonates with birth asphyxia / S Kaur [et al.] // Ann TropPaediatr. – 2011. – Vol. 31(2). – P. 129-134.
26. Neonatal Acute Kidney Injury / DT Selewski [et al.]// Pediatrics. – 2015, Aug;136(2). – P. 463-473.
27. Jetton, J.G. Update on acute kidney injury in the neonate / J.G. Jetton, D.J. Askenazi // Curr. Opin. Pediatr. – 2012. – Vol. 24, № 2. – P. 191-196.
28. Sweetman, D.U. Management of renal dysfunction following term perinatal hypoxia-ischaemia / D.U. Sweetman, M. Riordan, E.J. Molloy // ActaPaediatr. – 2013. – Mar, Vol. 102(3). – P. 233-241.
29. Mortazavi F. Acute kidney failure in neonatal period / F. Mortazavi, S. HosseinpourSakha, N. Nejati // Iran J Kidney Dis. – 2009. – Jul; 3(3). – P. 136-140.
30. Evaluation of renal functions in asphyxiated newborns / A. Aggarwal [et al.] // J Trop Pediatr. – 2005. – Oct; 51(5). – P. 295-299.
31. Urinary neutrophilgelatinase-associated lipocalin as an early biomarker for prediction of acutekidney injury in preterm infants / Y. Tabel [et al.] // Am J Perinatol. – 2014. – Feb; 31(2). – P.167-174.
32. Borregaard, N. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, a siderophore-binding eukaryotic protein / N. Borregaard, J.B. Cowland // Biometals. – 2006. – Vol. 19, № 2. – P. 211-215.
33. Xu S. Lipocalins as biochemical markers of disease / S. Xu, P. Venge // Biochim. Biophys. Acta. – 2000. – Vol. 1482, № 1-2. – P. 298-307.
34. A cell-surface receptor for lipocalin 24p3 selectively mediates apoptosis and iron uptake / L.R. Devireddy [et al.] // Cell. – 2005. – Vol. 123, № 7. – P. 1293-305.
35. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia / K.M. Schmidt-Ott [et al.] // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2006. – Vol. 15, № 4. – P. 442-449.
36. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury / K. Mori [et al.] // J. Clin. Invest. – 2005. – Vol. 115, № 3. – P. 610-621.
37. The local and systemic inflammatory transcriptome after acute kidney injury / Grigoryev D.N. [et al.]// J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – Vol. 19, № 3. – P. 547-558.
38. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a promising biomarker for late onset culture-positive sepsis in very low birth weight infants / Parravicini E. [et al.] // Pediatr. Res. – 2010. – Vol. 67, № 6. – P. 636-640.
39. Serum and urine acute kidney injury biomarkers in asphyxiated neonates / K. Sarafidis [et al.] // Pediatr. Nephrol. – 2012. – Vol. 27, № 9. – P. 1575-1582.
40. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage / D. Bolignano [et al.] // Am J Kidney Dis. – 2008. – Vol. 52, № 3. – P. 595-605.
41. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a promising biomarker for late onset culture-positive sepsis in very low birth weight infants / E. Parravicini [et al.] // Pediatr. Res. – 2010. – Vol. 67, № 6. – P. 636-640.
42. Ahmed, N. Acute renal failure: nephrosonographic findings in asphyxiated neonates / N Ahmed, J Chowdhary, RU. Saif // Saudi J Kidney Dis Transpl. – 2011. – Nov; 22(6). – P. 1187-1192.
43. Factors limiting usefulness of serum and urinary NGAL as a marker of acute kidney injury in preterm newborns / A. Suchojad [et al.] // Ren Fail. – 2015. – Vol. 37, № 3. – P. 439-445.
44. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: ready for routine clinical use? An international perspective / C. Ronco [et al.]// Blood Purif. – 2014. – Vol. 37, № 4. – P. 271-285.
45. Detection of acute kidney injury in premature asphyxiated neonates by serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (sNGAL)-sensitivity and specificity of a potential new biomarker / B. Pejović [et al.] // Biochem. Medica – 2015. – Vol. 25, № 3. – P. 450-459.

УДК 616.5-002.957 (470.57)
© Л.Д. Шарифуллина, Р.Т. Мурзабаева, 2017

Л.Д. Шарифуллина, Р.Т. Мурзабаева

ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОЦИТОКИНОВЫХ НАРУШЕНИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕВЫХ БОРРЕЛИОЗОВ

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

В обзоре представлены иммуноцитокиновые взаимосвязи при иксодовых клещевых боррелиозах. Дисбаланс саморегуляции цитокинового каскада при данной инфекции инициирует местную и системную иммуновоспалительные реакции, что определяет клинические варианты, степень тяжести и исходы заболевания. Данные литературы свидетельствуют, что при эритемной форме инфекции превалирует Th2-тип иммунного ответа, обеспечивающий элиминацию возбудителя, тогда как при безэритемной форме отмечен смешанный Th1/Th2 иммунный ответ с последующим переключением на Th2-тип иммунного ответа. При хроническом течении иксодового клещевого боррелиоза цитокиновый статус характеризуется подавлением синтеза ИЛ-4 и интенсивной продукцией ИЛ-8, что свидетельствует о пролонгировании воспалительного процесса. Актуальным является уточнение значения иммуноцитокиновых взаимодействий, включая изучение новых медиаторов воспаления в патогенезе, в прогнозировании степени тяжести и характера течения заболевания.

Ключевые слова: иксодовые клещевые боррелиозы, провоспалительные цитокины, противовоспалительные цитокины, иммунный ответ.

L.D. Sharifullina, R.T. Murzabaeva

IMPORTANCE OF IMMUNE AND CYTOKINE DISORDERS IN PATHOGENESIS OF IXODIC TICK-BORNE BORRELIOSIS

This review presents the features of immune cytokine interaction against ixodic tick-born borreliosis. Cytokine cascade self-regulation imbalance in case of this infection triggers local and systemic immune-inflammatory reaction. This determines clinical variations, severity degree and outcome. Literature data prove, that in case of erythemic form of infection immune response of Th2-

type prevails, eliminating the causative agent, whereas non-erythemic form is characterized by combined Th1/Th2 immune response with the subsequent switch into Th2-type. In case of chronic ixodic tick-born borreliosis cytokine status is characterized by suppression of IL-4 synthesis and intense IL-8 production, indicating prolonged inflammatory process. It is necessary to specify the importance of immune cytokine interaction, including the study of new inflammatory mediators in pathogenesis and in predicting severity degree and the course of the disease.

Key words: ixodic tick-born borreliosis, pro-inflammatory cytokines, anti-inflammatory cytokines, immune response.

Иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ) – это инфекционные трансмиссивные природно-очаговые заболевания, вызываемые спирохетами и передающиеся клещами рода Ixodes, характеризующиеся полиморфизмом клинической симптоматики, склонностью к рецидивирующему и хроническому течениям [3]. Актуальность проблемы ИКБ обусловлена ростом инфицированности клещей боррелиями и, соответственно, ростом заболеваемости ими людей. В последние 10 лет ежегодно регистрируется от 6,8 до 8,7 тыс. случаев заболевания ИКБ на территории 72 субъектов Российской Федерации (РФ), которая является самым большим ареалом болезни в мире [8].

Несмотря на достигнутые успехи в изучении ИКБ, в настоящее время патогенез данной инфекции остается недостаточно изученным.

Особенности ответной реакции иммунной системы пациента на проникновение инфекционного агента в организм играют основополагающую роль в клиническом течении и исходах заболевания [1,3,8]. Следует отметить, что незавершенный фагоцитоз в первой стадии болезни, способность боррелий к длительной внутриклеточной персистенции в фибробластах, выработка сериновой протеазы BhpA играют определенную роль в развитии рецидивирующих и хронических форм болезни и остаются недостаточно изученными [29,49]. В свою очередь, боррелии с целью защиты от иммунной реакции хозяина способны ингибировать комплементзависимый фагоцитоз за счет ряда своих поверхностных белков (например белок Fhbp, поверхностно экспонированные липопротеиды OspE/F и Erps), связывающих плазменный фактор H (плазматический регуляторный белок системы комплемента); усиливать синтез противовоспалительных цитокинов (интерлейкин-10 (ИЛ-10)); связывать плазминоген с OspA на своей поверхности; связываться с компонентами экстрацеллюлярного матрикса. Необходимо учитывать способность боррелий к рекомбинационным перестройкам антигенной структуры поверхностных белков в процессе репродукции в организме человека, которая обуславливает ускользание от иммунологического надзора [49,28,26].

Кроме того, вегетативные формы боррелий могут трансформироваться в атипичные формы (L-формы, сфероцисты), которые в последующем способны превращаться в подвижные формы бактерий. Способностью боррелий к выживанию в неблагоприятных условиях с образованием цист частично объясняются трудности в диагностике Лайм-боррелиозов и лечении заболевания с помощью антибиотиков. В ряде случаев при сочетании с определенным HLA-генотипом хозяина возможен феномен антигенной мимикрии возбудителя. Его антигены в этом случае схожи с рядом аутоантигенов макроорганизма (антигены синовиальной оболочки суставов, кардиомиоцитов, нейроглиальных элементов), что может провоцировать аутоиммунный воспалительный процесс [17].

Цитокины являются эндогенными медиаторами межклеточного взаимодействия с широкими взаимозаменяющимися биологическими эффектами [1,5]. В организме человека при попадании боррелий высвобождаются множественные медиаторы воспаления. На ранних стадиях клетки первой линии защиты (фибробласты, макрофаги, эндотелиальные клетки и др.) продуцируют определенный набор цитокинов, который может быть определяющим в течении инфекции и ее исходе. В этот период происходит активизация иммунной системы с развитием гуморального и клеточного иммунных ответов. Изучение активности провоспалительных и противовоспалительных цитокинов позволит уточнить иммунопатогенез боррелиозной инфекции.

Цитокинами первой волны являются ФНО-α и ИЛ-1, обладающие плейотропным эффектом [14,47].

ФНО-α является мощным индуктором провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8. Известно, что первоначальное развитие воспалительного процесса связано с неспецифическими провоспалительными медиаторами, среди которых большое значение имеет монокин ИЛ-1β.

ИЛ-1β, в основном продуцируемый макрофагами покровных тканей в ответ на прямое раздражение микробными продуктами, одним из первых включается в защитную реакцию организма в ответ на проникновение инфекционного агента.

Бактериальный антиген захватывается антигенпрезентирующими клетками, прежде всего макрофагами и дендритными клетками

лимфоузлов, селезенки, эпидермиса. Поглощая антиген, данные клетки подвергают его ферментативному расщеплению и располагают фрагменты на свою внешнюю мембрану в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости II типа, распознаваемого Т- и В-лимфоцитами.

Одновременно инициируется синтез ИЛ-1 в виде внутриклеточной, секреторной и мембранной форм. Мембранная форма ИЛ-1 способствует распознаванию антигенного комплекса Т- и В-лимфоцитами и передаче сигнала от макрофагов [1].

Цитокины семейства ИЛ-1 вызывают воспаление и осуществляют регуляцию ответа Т-лимфоцитов. За исключением антагониста рецептора ИЛ-1, все цитокины семейства ИЛ-1 демонстрируют отсутствие сигнального пептида и требуют осуществления протеолитического процессинга в активную молекулу.

Цитокины ИЛ-1 часто высвобождаются как прекурсоры и для их активации требуется внутриклеточный процессинг, в котором участвуют инфламмасомы и каспаза-1, нейтрофильные серинпротеазы, последовательно индуцируя воспаление и модулируя иммунную защиту [38].

Важнейшим свойством монокина ИЛ-1 является запуск пролиферации преактивированных антигеном Т- и В-лимфоцитов. При этом в зависимости от особенностей антигена происходит дифференцировка Т-хелперов в клетки 1- или 2-го типов: Th1 и Th2. Активация Th1-клеток, секретирующих интерлейкин-2 (ИЛ-2), интерферон-γ (ИФН –γ) и ФНО-α, обуславливает стимуляцию функций Т-лимфоцитов и макрофагов и развитию клеточного типа ответа, а синтез Th2 –хелперов, продуцирующих ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, стимулирует преимущественно В-лимфоциты и гуморальное звено иммунитета.

Образуются клоны специфических Т-киллеров, способных разрушать клетки, поврежденные паразитом, и клоны антителопродуцирующих клеток, секретирующих иммуноглобулины (M, G, A), нейтрализующие бактериальные антигены. В ряде случаев уничтожение внутриклеточного паразита происходит за счет натуральных киллеров (НК) посредствам антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. НК способны поражать клетки-мишени, нагруженные антителами. При этом их активность повышается под влиянием цитокинов Т-клеток, в первую очередь ИФН –γ.

ИЛ-6 регулирует иммунный ответ, острофазный ответ, воспаление и гемопоэз. Гиперподукция ИЛ-6 индуцирует плазмоцитоз, тромбоцитоз, гипергаммаглобулинемию [39].

Важнейшим медиатором воспаления является ИЛ-8, продуцирующийся под воздействием бактериальных эндотоксинов и цитокинов (ФНОα, ИЛ-1, ИЛ-3). Хемокин ИЛ-8 участвует в создании градиента для хемотаксиса фагоцитирующих клеток, обладает способностью индуцировать появление в клетках эндотелия специфических рецепторов, реагирующих с моноцитами и нейтрофилами и останавливающих эти клетки в капиллярах, расположенных в очаге воспаления. Усиленная продукция ИЛ-8 способствует ускорению завершения воспалительного процесса [4, 24, 21, 19].

ИЛ-18, являясь плейотропным провоспалительным цитокином, стимулирует продукцию ИФН-γ, ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-2, молекул адгезии и факторов апоптоза, увеличивает пролиферативную активность Т-лимфоцитов, повышает литическую активность НК-клеток. ИЛ-18 участвует в формировании клеточного и гуморального [31], врожденного и приобретенного иммунного ответов [32] и продуцируется в основном макрофагами, в том числе купферовскими клетками печени [33,34] и дендритными клетками [35], эпителием проксимальных канальцев при ишемии почек, моноцитами крови. Перечисленные эффекты этого цитокина позволяют рассматривать его как одного из ключевых факторов противоинфекционной и противоопухолевой защиты организма.

ИЛ-18 обладает плейотропными эффектами в отношении многих типов клеток и влияет на секрецию различных по своей функциональной направленности медиаторов. Есть данные как о провоспалительной, так и противовоспалительной активности ИЛ-18. Он стимулирует продукцию таких провоспалительных цитокинов, как ИФН-γ [36,40,41], ФНО-α [40,41], ИЛ-2 [41], ИЛ-5, ИЛ-6 [42], ИЛ-8, ИЛ-1β [43], простагландин Е2 [44] и противовоспалительных ИЛ-4, ИЛ-13 [44]. На иммунокомпетентные клетки ИЛ-18 оказывает различные эффекты. Основной эффект ИЛ-18 – это индукция продукции ИФН-γ Т-лимфоцитами и НК, в связи с чем первоначально ИЛ-18 и был назван ИФН-γ- индуцирующий фактор [34].

Провоспалительный ИЛ-23 определяет Th1тип иммунного ответа. Он поддерживает воспаление в периферических тканях (нервная система, кожные покровы) при бактериальных инфекциях. ИЛ-33 относится к семейству ИЛ-1, является ключевым посредником в реа-

лизации иммунного ответа, он мобилизует антигенпредставляющие клетки и Т-лимфоциты. Провоспалительный ИЛ-33 поддерживает аллергические процессы в фибробластах и гладкомышечных клетках кожи, кардиомиоцитах, глиальных клетках, синовиальной жидкости [27]. Имеющиеся к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что ИЛ-33 участвует в развитии иммунного ответа с преимущественным высвобождением провоспалительных цитокинов Th2 (ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13) [7]. Группа провоспалительных цитокинов семейства ИЛ-17, а также особый тип эффекторного ответа CD4+ Т-клеток линия Th17 играют роль в развитии хронических аутоиммунных процессов [27,25]. ИЛ-17А поддерживает воспалительные реакции в тканях суставного хряща, костей, менисков, кожи [27]. Также известно, что ИЛ-23 стимулирует развитие Th-17 и выработку ИЛ-17А. Эти интерлейкины играют ведущую роль в развитии хронических аутоиммунных заболеваний [22].

В ответ на синтез провоспалительных цитокинов продуцируются противовоспалительные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-35).

Течение воспаления при боррелиозной инфекции сопровождается формированием адекватного иммунного ответа с продукцией специфических антител. Одним из основных стимуляторов пролиферации В-лимфоцитов, Т-лимфоцитов и тучных клеток является ИЛ-4. Известно, что ИЛ-1 усиливает эффект ИЛ-4 по стимулированию пролиферации В-лимфоцитов и продукции антител. ИЛ-4 служит фактором роста В-клеток и стимулирует дифференцировку Th0 в Th2-лимфоциты [5]. Между Th1 и Th2-лимфоцитами существуют отношения антагонизма, реализуемые с участием синтезируемых ими цитокинов ИФ-γ и ИЛ-4 или ИЛ-10 [37,45,46]. В свою очередь ИЛ-4 подавляет активность макрофагов и синтез ими цитокинов раннего воспаления ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-α.

ИЛ-10, продуцируемый макрофагами и Th-2, ингибирует активность макрофагов, в том числе их антигенпрезентирующую функцию и синтез лимфокинов. Он подавляет гиперчувствительный ответ замедленного типа Th1 -хелперами и стимулирует ответ Th2-клеток, что опосредует повышение продукции антител класса IgG [1,23]. Дефицит ИЛ-10 приводит к регрессу бактериемии и усиленному выбросу ИЛ-6 [30]. ИЛ-35, являясь противовоспалительным цитокином, подавляет дифференцировку Th17, определяет баланс в развитии воспалительных реакций [22].

Деление на Th1- и Th2- иммунные ответы весьма условно, так как в любом случае участвуют и Т-, и В-лимфоциты, а следовательно, на внедрение возбудителя развиваются и клеточный, и гуморальный иммунные ответы [10,19]. В частности, Th0 являются прекурсорами Th1 и Th2 и секретируют все типы цитокинов. В свою очередь цитокины регулируют дифференцировку Th-субпопуляций [10].

Th1 (клеточный) тип иммунного ответа активируют ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-21, ФНО-α, ИФН-γ, а Th2 (гуморальный) тип иммунного ответа – ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-25 [6,16].

В отечественной и зарубежной литературе имеются единичные работы, посвященные изучению отдельных показателей системы цитокинов у больных ИКБ. Результаты изучения типов иммунного ответа при боррелиозе весьма разноречивы.

Исследования особенностей продукции цитокинов при боррелиозной инфекции показали, что у детей при легком течении эритемной формы заболевания ранний системный цитокиновый ответ характеризовался стимуляцией синтеза ФНО-α, ИЛ-8, ИФН-γ и ИЛ-4, при среднетяжелом – относительно низким уровнем ФНО-α при выраженном антителообразовании против *Borrelia burgdorferi* (*B.burgdorferi*). Риск развития хронического течения ИКБ наблюдается при повышенной продукции ФНО-α, ИЛ-4 и снижении синтеза ИФН-γ при безэритемной форме болезни [3].

У взрослых пациентов цитокиновый профиль при эритемной форме ИКБ характеризовался выраженным повышением уровней ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-12p40 и ИЛ-13 на фоне нормальных показателей ИЛ-12p70, ИФН-γ и стойким дефицитом ИЛ-2 на протяжении всего заболевания; при безэритемной форме – гиперцитокинемией как провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1α, ИЛ-8, ИЛ-12p70) уже в ранние сроки болезни и ИФН-γ в более поздние, так и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13).

Исследование А.И. Симаковой с соавт. выявило дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов с преобладанием Th2-типа иммунного ответа у пациентов с острым течением ИКБ [18]. Н.С. Миноранская с соавт. выявила, что в период разгара при эритемной форме болезни усилен синтез ИЛ-4, при безэритемной форме – синтез ИЛ-8. Далее в период реконвалесценции наблюдались повышение продукции ИЛ-1β и ФНО-α и повышенный синтез ИЛ-8 при безэритемной форме ИКБ [11]. При хроническом течении иксодо-

вого клещевого боррелиоза цитокиновый статус характеризовался подавлением синтеза ИЛ-4 и интенсивной продукцией ИЛ-8,что свидетельствует о запуске механизма хемотаксиса и пролонгирования воспалительного процесса [12]. Дифференцированный подход к изучению типов иммунного ответа при различных клинических формах острого ИКБ показал, что при эритемной форме заболевания превалирует Th2-тип иммунного ответа, обеспечивающий элиминацию возбудителя, тогда как при безэритемной форме отмечен смешанный Th1/Th2 иммунный ответ с последующим переключением на Th2-тип иммунного ответа [9].

По данным И.В. Куимовой, у детей при развитии эритемных форм ИКБ в иммунном статусе на ранних этапах заболевания характерно угнетение клеточного звена иммунитета с последующей стимуляцией гуморальных реакций [15]. Доказано преобладание Th1-типа иммунного ответа над Th2-типом при боррелиозной инфекции, что связано с уровнями секреции регуляторных интерлейкинов [20,22]. По данным исследования А.Л. Бондаренко, у больных с III стадией ИКБ выявлен дисбаланс продукции провоспалительных интерлейкинов сыворотки крови с преобладанием Th1-типа иммунного ответа относительно Th2-типа иммунного ответа, поддерживающий хронические воспалительные реакции [2]. В III стадии боррелиозной инфекции наблюдается гиперпродукция провоспалительных интерлейкинов, ответственных за формирование аутоиммунного компонента воспаления [2]. Исследование Д.Ю. Мошковой с соавт. выявило, что для острого течения эритемной формы клещевого боррелиоза характерно достоверное повышение уровней ИЛ-1β, ИФН-γ и ИЛ-4 при сохранении у большинства больных нормальных значений ИЛ-2 и низких значений ИЛ-10 [13]. При подостром и хроническом течениях заболевания сохраняются повышенный уровень ИЛ-1β, ИФН-γ и низкие значения ИЛ-10, ИЛ-4 [13].

Таким образом, дисбаланс саморегуляции цитокинового каскада при иксодовых клещевых боррелиозах инициирует местную и системную иммуновоспалительные реакции, что определяет особенности клинических проявлений, степень тяжести и исходы заболевания. По данным большинства исследователей, при эритемной форме заболевания превалирует Th2-тип иммунного ответа, обеспечивающий элиминацию возбудителя, тогда как при безэритемной форме отмечен смешанный Th1/Th2 иммунный ответ с последующим переключением на Th2-тип иммунного ответа. При хроническом течении иксодового клещевого боррелиоза цитокиновый статус характеризуется подавлением синтеза ИЛ-4 и интенсивной продукцией ИЛ-8, что свидетельствует о пролонгировании воспалительного процесса. Необходимо дальнейшее изучение патогенетических механизмов развития иксодовых клещевых боррелиозов, что будет способствовать углубленному изучению особенностей клиники, прогнозированию характера течения и совершенствованию комплексной терапии заболевания.

Сведения об авторах статьи:

Шарифуллина Ленара Дауфитовна – заочный аспирант кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: lenara0278@mail.ru.

Мурзабаева Расима Тимеряровна – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: rmurzabaeva@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеева, М.Г. Инфекционный процесс и системный воспалительный ответ / М.Г. Авдеева, В.В. Лебедев, М.Г. Шубич. – Нальчик: ООО «Полиграфсервис и Т», 2010. – 328 с.
2. Бондаренко, А.Л. Система провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов сыворотки крови больных с III стадией иксодового клещевого боррелиоза / А.Л. Бондаренко, В.В. Сапожников // Вестник службы крови России. – 2015. – № 1. – С. 81-84.
3. Циркуляция Borrelia miyamotoi в природных очагах Прибайкалья / И.В. Войцеховская [и др.] // Известия Иркутского государственного университета. – 2014. – Т. 8. Серия «Биология. Экология». – С. 56-65.
4. Демьянов, А.В. Диагностическая ценность исследований уровней цитокинов в клинической практике / А.В. Демьянов, А.Ю. Котов, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 20-35.
5. Кашкин, К.П. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность / К.П. Кашкин // Клиническая лабораторная диагностика. – 1998. – № 11. – С. 21.
6. Кетлинский, С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПБ.: Фолиант, 2008. – 552 с.
7. Колобов, В.В. Интерлейкин 33 – ключевой посредник в реализации иммунного ответа // Цитокины и воспаление. – 2011. – Т. 10, № 3. – С. 5-9.
8. Коренберг, Э.И. Природно-очаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами / Э.И. Коренберг, В.Г. Помелова, Н.С. Осин. – М., 2013. – 464 с.
9. Мандракова, Н.В. Некоторые аспекты иммунопатогенеза острых иксодовых клещевых боррелиозов в Приморском крае / Н.В. Мандракова, Е.А. Мадич // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2007. – № 11. – С. 91-98.
10. Мешкова, Р.Я. Руководство по иммунопрофилактике для врачей / Р.Я. Мешкова. – Смоленск: ГМА, 1998. – 133 с.
11. Миноранская, Н.С. Особенности продукции цитокинов как патогенетическая основа развития клинических форм острых иксодовых клещевых боррелиозов / Н.С. Миноранская, П.В. Сарап // Цитокины и воспаление. – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 84-88.
12. Миноранская, Н.С. Хроническое течение иксодовых клещевых боррелиозов в Красноярском крае / Н.С. Миноранская, А.Н. Усков, Е.И. Миноранская // Журнал инфектологии. – 2014. – Т. 6, № 2. – С. 36-40.

13. Мошкова, Д.Ю. Клинико-иммунологические особенности воспалительного процесса при клещевом боррелиозе / Д.Ю. Мошкова, М.Г. Авдеева // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2016. – Т. 21, № 2. – С. 86-92.
14. Насонов, Е.Л. Фактор некроза опухоли-α – новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита / Е.Л. Насонов // Клиническая фармакология и терапия. – 2001. – № 1. – С. 64-70.
15. Радионова, О.А. Особенности иммунного статуса при иксодовых клещевых боррелиозах у детей / О.А. Радионова, И.В. Куимова // Медицина и образование в Сибири. – 2014. – № 3. – С. 38.
16. Ройт, А. Иммунология: пер. с англ. / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл. – М.: Мир, 2000. – 592 с.
17. Сарксян, Д.С. Иксодовые клещевые боррелиозы – современное состояние проблемы / Д.С. Сарксян // Инфекционные болезни. – 2015. – Т. 13, № 2. – С. 61-67.
18. Цитокиновый профиль у больных с иксодовыми клещевыми боррелиозами / А.И. Симакова [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 21-24.
19. Симбирцев, А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16-22.
20. Скрипченко, Н.В. Современные представления о патогенезе иксодовых клещевых боррелиозов / Н.В. Скрипченко, А.А. Балинова // Журнал инфектологии. – 2012. – Т. 4, № 2. – С. 5-14.
21. Особенности иммуноцитокинового ответа у больных иксодовыми боррелиозами с различными клиническими проявлениями / А.Н. Усков [и др.] // Инфекционные болезни: современные проблемы диагностики и лечения: материалы рос. науч.-практич. конф. – СПб., 2008. – С. 237.
22. Хаитов, Р.М. Иммунология: учебник, 2-е изд., перераб. и допол. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 528 с.
23. Хаитов, Р.М. Иммунология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 228 с.
24. Изучение закономерностей индукции синтеза ИЛ-8 под действием нейтрофильных дефензинов in vitro / Ю.В. Чалый [и др.]// Медицинская иммунология. – 2005. – Т. 7, № 5–6. – С. 579-582.
25. Ярилин, А. А. Иммунология: учебник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.
26. Borrelia burgdorferi gene expression in vivo and spirochete pathogenicity / J. Anguita [et al.] // Infect Immun. – 2000. – Vol. 68, N 3. – P. 1222-30.
27. Bender Med Systems, BMS 2017 human IL-17A ELISA / пер. на рус. язык ЗАО «БиоХимМак», Москва. – Версия от 30.04.2014.
28. Expression of Borrelia burgdorferi OspC and DbpA is controlled by a RpoN-RpoS regulatory pathway / A. Hübner[et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 2001. – Vol. 98, N 22. – P. 12724-9.
29. Liang, F.T. C-terminal invariable domain of VlsE may not serve as target for protective immune response against Borrelia burgdorferi / F.T. Liang, M.B. Jacobs, M.T. Philipp // Infect. Immunol. – 2001. – Vol. 69. – P. 1337-43.
30. Relapsing fever borreliosis in interleukin-10-deficient mice / D. Londoño [et al.] // Infect. Immun. – 2008. – Vol. 76, № 12. – P. 5508-5513.
31. Tumor necrosis factor-alpha genetic predisposing factors can influence clinical severity in nephropathia epidemica / P. Maes [et al.] // Viral Immunol. – 2006. – Vol. 19, № 3. – P. 558-564.
32. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an early marker of acute kidney injury in critically ill multiple trauma patients / K. Makris [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. – 2009. – Vol. 47, № 1. – P. 79-82.
33. Propionibacterium acnes treatment diminishes CD4+ NK1.1+ T cells but induces type I T cells in the liver by induction of IL-12 and IL-18 production from Kupffer cells / K. Matsui [et al.] // J. Immunol. – 1997. –Vol. 159. – P. 97-106.
34. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury / P.A. McCullough [et al.] // Crit. Care. – 2013. – № 17. – P. 25.
35. McIlroy D.R. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery: The Effect of Baseline Renal Function on Diagnostic Performance / D.R. McIlroy, G. Wagener, H.T. Lee // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2010. – Vol. 5. – P. 211-219.
36. Moncada S. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology / S. Moncada, R.M. Palmer, E.A. Higgs // Pharmacol. Rev. – 1991. – Vol. 43, № 2. – P. 109-142.
37. Mossmann T.R. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more / T.R. Mossmann, S. Sad // Immunol. Today. – 1996. – Vol. 17, N 3. – P. 138-46.
38. Inflammasome-independent regulation of IL-1-family cytokines / M.G. Netea [et al.] // Rev. Ann. Rev. Immunol. – 2015. – Vol. 33. – P. 49-77.
39. Nishimoto N. Anticytokine therapy in autoimmune diseases / N. Nishimoto, T. Kishimoto, K. Yoshizaki // Intern. Med. – 1999. – Vol. 38, № 2. – P. 178-182.
40. Interleukin-18 stimulates hematopoietic cytokine and growth factor formation and augments circulating granulocytes in mice / T. Ogura [et al.] // Blood. – 2001. – Vol. 98. – P. 2101-2107.
41. Cloning of a new cytokine that induces IFN-gamma production by T cells / H. Okamura [et al.] // Nature. – 1995. – Vol. 378. – P. 88-91.
42. Evaluation of Serum Cystatin Cas a Marker of Early Renal Impairment in Patients with Liver Cirrhosis / M. Omar [et al.] // Int. J. Hepatol. – 2015. – Vol. 2015. – P. 1-8.
43. Pages M. B3-integrin sequence variation and rodent susceptibility to hantaviruses / M. Pages, C.T atard, M. Galan // Abstracts of VIII Int. conf. of HFRS, HPS and hantaviruses. - Athens (Greece), 2010. – P. 205.
44. The Ngal Reporter Mouse Detects the Response of the Kidney to Injury in Real Time / N. Paragas [et al.] // Nat. Med. – 2011. - Vol. 17, № 2. – P. 216-222.
45. Reiner S.I. T helper cell differentiation in immune response / S.I. Reiner, R.A. Seder // Curr. Opin. Immunol. – 1995. – Vol. 7, N 3. – P. 360-6.
46. Romagnani S. Atopic allergy and other hypersensitivities interactions between genetic susceptibility, innocuous and/or microbial antigens and the immune system // Curr. Opin. Immunol. – 1997. – Vol. 9, N 6. – P. 773-5.
47. Strieter, R.M. Role of tumor necrosis factor-alpha in disease states and inflammation / R.M. Strieter, S.L. Kunkel, R.C. Bone // Crit. Care. Med. – 1993. – Vol. 21, suppl. 10. – S. 447-463.
48. Zhang, J.R. Genetic variation of the Borrelia burgdorferi gene vlsEinvolves cassette-specific, segmental gene conversion / J.R. Zhang, S.J. Norris // Infect. Immunol. – 1998. – Vol. 66. – P. 3698-704.
49. Zhang J.R. Kinetics and in vivo induction of genetic variation of vlsE in Borrelia burgdorferi / J.R. Zhang, S.L. Norris // Infect. Immunol. – 1998. – Vol. 66. – P. 3689-97.

ЮБИЛЕЙ

РАИСА МУГАТАСИМОВНА ФАЗЛЫЕВА (К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

25 февраля 2017 года празднует свой юбилей Раиса Мугатасимовна Фазлыева – известный ученый, педагог, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заслуженный врач Республики Башкортостан.

Р.М. Фазлыева родилась 25 февраля 1937 года в д. Абдуллино Караидельского района БАССР в семье служащих из династии башкирского рода Ягафаровых.

В 1959 году она поступила в Башкирский государственный медицинский институт. В школьные и студенческие годы была активным членом комсомольской организации. После окончания в 1965 году БГМИ Р.М. Фазлыева в течение 4-х лет работала участковым врачом в поликлинике больницы № 5 г. Уфы. В 1971 году закончила клиническую ординатуру при кафедре пропедевтики внутренних болезней БГМИ и, работая врачом-ординатором гематологического отделения РКБ им.Г.Г. Куватова, активно занималась научной работой. С 1975 по 1986 гг. работала на кафедре госпитальной терапии в должности ассистента, а затем доцента кафедры.

В числе первых Раиса Мугатасимовна начала изучать гемостаз при заболеваниях внутренних органов. В 1975 году защитила кандидатскую диссертацию на тему «Влияние антикоагулянтов непрямого действия на гемостаз у больных острым и хроническим гломерулонефритом» (г. Москва), в 1987 году – докторскую диссертацию на тему «Тромбогеморрагический синдром при геморрагическом васкулите и острой почечной недостаточности» (г. Москва). В результате научных исследований ею получены новые данные о роли сосудисто-тромбоцитарного и плазменно-коагуляционного звеньев гемостаза в патогенезе заболеваний, разработаны методы ранней диагностики нарушений внутрисосудистой коагуляции крови.

В 1987 году Р.М. Фазлыева возглавила кафедру факультетской терапии БГМУ, которой она достойно руководила вплоть до 2012 года. Сохранив лучшие традиции, Раиса Мугатасимовна подняла кафедру на новый, более высокий научный и клинический уровень, отвечающий современным требованиям высшей школы. Под ее редакцией были изданы 4 руководства по внутренним болезням, 5 учебных пособий, 20 учебно-методических пособий, имеющих гриф УМО по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России. Р.М. Фазлыева – инициатор внедрения и непрерывного совершенствования инновационных методов обучения и контроля знаний студентов на кафедре: в числе первых на кафедре были внедрены лекции с мультимедийным сопровождением, технические средства обучения и контроля знаний студентов, созданы видеофильмы. Кафедра награждена дипломом РАЕ «Золотая кафедра России».

В 1987 году по заданию Академии наук БАССР профессор Р.М. Фазлыева возглавила клиническую часть республиканской научной программы, посвященной изучению различных аспектов патогенеза, ранней диагностики и лечения эндемичного для республики заболевания геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС). Под ее руководством были изучены новые звенья патогенеза ГЛПС, разработаны современные методы ранней диагностики и патогенетического лечения; определены критерии степеней тяжести болезни, признанные ВОЗ. Итогом многолетних исследований явилось создание крупной научной школы. Р.М. Фазлыева является первым лауреатом премии им. Г.Н. Терегулова по линии Президиума АН РБ за цикл работ «Ранняя диагностика, этиопатогенетическое лечение больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом и реабилитация реконвалесцентов», ей присвоено почетное звание РАЕ «Основатель научной школы». Результаты исследований получили научное признание в стране и за рубежом. Раиса Мугатасимовна выступала с докладами на всесоюзных и всероссийских съездах и конференциях (Москва, Санкт-Петербург, Казань), на международных научных форумах (Хельсинки, 1995; Дублин, 1997; Эйлат, 1997; Атланта, 1998; Мюнхен, 2015).

Профессор Р.М. Фазлыева является членом президиума и правления научного общества нефрологов России, редакционного совета журнала «Клиническая нефрология», двух диссерта-

ционных советов БГМУ, экспертом Научного совета АН РБ. Ее имя внесено в энциклопедии «Ученые России» и «Ученые Республики Башкортостан».

Плодотворную научно-педагогическую деятельность Раиса Мугатасимовна сочетает с большой общественной работой. Являясь членом правления Республиканской ассоциации терапевтов, членом аттестационной комиссии Управления здравоохранением г. Уфы, обладая большим опытом лечебной и организаторской работы, Р.М. Фазлыева много сил отдала совершенствованию лечебно-диагностического процесса, внедрению новых методов диагностики и лечения, улучшению качественных показателей и повышению культуры медицинского обслуживания. За время работы многократно выезжала в районы и города республики для оказания лечебно-консультативной помощи.

Профессор Р.М. Фазлыева – автор 8 монографий, 10 патентов, более 500 научных публикаций. Под ее руководством защищены 8 докторских и 19 кандидатских диссертаций, среди ее учеников – 4 заведующих кафедрами, специалисты Минздрава РБ и Администрации городского округа г. Уфа.

Заслуги профессора Р.М. Фазлыевой признаны государством и обществом. Она награждена почетными званиями «Заслуженный деятель науки Российской Федерации», «Заслуженный врач Республики Башкортостан», «Почетный заведующий кафедрой БГМУ», медалью им. А. Нобеля, медалью им. В.И. Вернадского, дипломом БГМУ «За верность профессии».

Огромная работоспособность, научное предвидение, педагогический талант сочетаются с добротой, интуицией и отзывчивостью. Раиса Мугатасимовна обладает редким даром заряжать энергией и позитивом окружающих. В счастливой семейной жизни с супругом вырастила двух достойных сыновей, продолжателей рода.

Поздравляем Раису Мугатасимовну с юбилеем, желаем ей доброго здоровья и новых творческих успехов на долгие годы.

Ректорат БГМУ
Сотрудники кафедры факультетской терапии

РАМИЛЬ МУХАМЕТОВИЧ БАДАКШАНОВ
(К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

Рамиль Мухаметович Бадакшанов родился 9 января 1947 года в селе Ахуново Учалинского района Башкирской АССР.

Свою трудовую деятельность Рамиль Мухаметович начал в 1964 году на должности лаборанта физико-химического кабинета Ахуновской средней школы Учалинского района, которую окончил в 1966 году с золотой медалью.

В 1966 году Р.М. Бадакшанов поступил на химический факультет Казанского университета, который окончил с отличием в 1971 году. В 1971-1974 гг. он обучался в аспирантуре на кафедре аналитической химии Казанского университета и в 1974 году успешно защитил кандидатскую диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук.

В январе 1975 года он приступил к работе в Башкирском государственном медицинском институте ассистентом кафедры общей химии. В 1979 году по конкурсу избирается на должность старшего преподавателя этой кафедры.

С первых дней работы Рамиль Мухаметович начинает активно заниматься учебно-методической работой, совершенствованием своего педагогического мастерства. Ему поручают чтение лекций, разработку методических указаний для студентов, руководство студенческим научным кружком.

В 1984 году в связи с открытием фармацевтического факультета его как специалиста по аналитической химии переводят на кафедру фармацевтической химии с курсом аналитической, физической и токсикологической химии. Он принимает активное участие в организации учебного процесса и материально-технической базы кафедры, одновременно работает заместителем декана фармацевтического факультета.

В должности заведующего курсом аналитической химии доцент Р.М. Бадакшанов за короткое время создает учебно-методический комплекс дисциплины «Аналитическая химия» для студентов фармацевтического факультета, постоянно его совершенствует, применяя новые педагогические формы и приемы. Своим опытом он активно делится, выступая на межвузовских, всероссийских, всесоюзных и межгосударственных научно-методических конференциях и семинарах. После открытия заочного отделения фармацевтического факультета он создает новый учебно-методический комплекс по аналитической химии для студентов заочного отделения. Работая заведующим курсом аналитической химии, он в течение 17 лет ежегодно читал более 100 часов лекций, руководил научными и дипломными работами студентов по своему предмету, являлся членом ИГАК, ученого и методического советов фармацевтического факультета.

В 2001 году доцент Рамиль Мухаметович переводится на должность доцента кафедры общей химии, где и продолжает свою трудовую деятельность в настоящее время. Он читает лекции по общей химии на педиатрическом и медико-профилактическом факультетах. Студенческие научные работы, выполненные под руководством Р.М. Бадакшанова, многократно занимали призовые места на итоговых научных конференциях студентов и молодых ученых университета.

К учебному процессу доцент Р.М. Бадакшанов относится ответственно, считает его своим главным делом. На своих лекциях и практических занятиях он доходчиво объясняет материал любой сложности, подчеркивая его связь с другими дисциплинами и показывая значение этого материала для дальнейшей деятельности врача и провизора, использует демонстрационные опыты на лекциях, элементы проблемности, методы ролевых и деловых игр. Он хорошо разбирается в методологических проблемах химии и постоянно совершенствует свое педагогическое мастерство. В последние годы Рамиль Мухаметович активно занимается профориентацией абитуриентов, ведет уроки по химии на подготовительных курсах для учащихся 10-11 классов города Уфы и Республики Башкортостан.

Научные исследования доцента Р.М. Бадакшанова направлены на разработку электрохимических методов анализа лекарственных и токсичных веществ в объектах окружающей среды.

Им также изучены физико-химические свойства новых синтезированных на кафедре фармацевтической химии органических соединений, предложен ряд веществ в качестве аналитических реагентов.

Р.М. Бадакшановым опубликовано более 150 научных и учебно-методических работ, из них 50 посвящены научно-методическим и учебно-методическим вопросам, в том числе 4 учебных пособия и задачники.

Заслуги доцента Р.М. Бадакшанова неоднократно были отмечены благодарностями и почетными грамотами университета, администрации Кировского района г. Уфы. В 1997 году он был избран иностранным членом Нью-Йоркской академии наук США. В 1997 году ему присвоены звания «Заслуженный работник здравоохранения Республики Башкортостан», «Почетный работник высшего профессионального образования Российской Федерации».

Р.М. Бадакшанов активно участвует в общественной жизни университета. Работал куратором, членом редколлегии многотиражной газеты «Медик», 4 года возглавлял факультет общественных профессий, в парткоме возглавлял стройотряды и сектор трудового воспитания студентов. В настоящее время является председателем Совета ветеранов Башкирского государственного медицинского университета.

Р.М. Бадакшанов к любой порученной работе относится добросовестно, выполняет профессионально и творчески, начатое дело доводит до завершения, выдержан, самокритичен, хороший товарищ и хороший семьянин – вырастил 4-х детей, все они получили высшее образование и работают по специальности, помогает воспитывать 4-х внуков.

Поздравляем Рамиля Мухаметовича со славным юбилеем и желаем ему крепкого здоровья, активного долголетия, больших успехов во всех деяниях и еще много лет делиться своим опытом и энергией с коллегами по работе.

Совет ветеранов БГМУ

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК БАШКОРТОСТАНА»

«Медицинский вестник Башкортостана» – регулярное рецензируемое научно-практическое медицинское издание, в котором публикуются оригинальные исследования, описания клинических случаев, научные обзоры, лекции, дискуссии, нормативные документы. Тематика всех указанных разделов отражает медицинскую специфику.

Редакция будет руководствоваться положениями «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», так называемым Ванкуверским стилем. В связи с этим к печати будут приниматься статьи, оформленные в соответствии только с этими требованиями.

В редакцию должен быть направлен пакет следующих документов:

1. Официальное направление от учреждения
2. Статья (три экземпляра)
3. Резюме и ключевые слова
4. Сведения об авторах
5. Иллюстрации (при их наличии в статье)
6. CD-R(W) с информацией, указанной в пунктах 2-5

Требования к оформлению документов

1. Статья должна сопровождаться направлением на имя главного редактора журнала на бланке учреждения, в котором выполнена работа.

2. Оформление статьи.

• На первой странице одного экземпляра статьи в верхнем левом углу должна быть виза руководителя подразделения («в печать»), на последней странице основного текста должны стоять подписи всех авторов. Подписи авторов под статьей означают согласие на публикацию на условиях редакции, гарантию авторами прав на оригинальность информации, соблюдение общепринятых правовых норм в исследовательском процессе и согласие на передачу всех прав на издание и переводы статьи редакции журнала «Медицинский вестник Башкортостана».

• Объем оригинальной статьи не должен превышать 8 страниц машинописи. Статья, набранная в текстовом редакторе Word, шрифт Times New Roman, 14, междустрочный интервал 1,5 пт (в таблицах междустрочный интервал 1 пт), форматирование по ширине, без переносов и нумерации страниц, должна быть напечатана на одной стороне листа бумаги размером А4, левое поле 30 мм, остальные поля – 20 мм.

• Рукопись оригинальной статьи должна включать: 1) УДК; 2) инициалы и фамилию автора(ов); 3) название статьи (заглавными буквами); 4) наименование учреждения, где выполнена работа, город; 5) резюме (рус./англ.); 6) ключевые слова (рус./англ.); 7) введение; 8) материал и методы; 9) результаты и обсуждение (возможно разделение на «Результаты» и «Обсуждение»); 10) заключение (выводы); 11) список литературы. Пункты 2-5 помещаются через пробел между ними.

• Другие типы статей, такие как описание клинических наблюдений, обзоры и лекции, могут оформляться иначе.

• Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена авторами. Исправления и пометки от руки не допускаются. Должна использоваться международная система единиц СИ.

• Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Аббревиатуры включаются в текст лишь после их первого упоминания с полной расшифровкой: например – ишемическая болезнь сердца (ИБС). В аббревиатурах использовать заглавные буквы.

• Специальные термины приводятся в русской транскрипции. Химические формулы и дозы визируются автором на полях. Математические формулы желательно готовить в специализированных математических компьютерных программах или редакторах формул типа «Equation».

• Список литературы следует размещать в конце текста рукописи. Рекомендуется использовать не более 15 литературных источников за последние 10 лет. Ссылку на литературный источник в тексте приводят в виде номера в квадратных скобках (например [3]).

3. Оформление резюме осуществляется на русском и английском языках, каждое – на отдельной странице (объем от 130 до 150 слов). Текст резюме на английском языке должен быть аутентичен русскому тексту. В начале страницы следует поместить название статьи, инициалы и фамилии авторов. Резюме должно быть достаточно информативным, чтобы по нему можно было судить о содержании статьи. Резюме должно отражать цели и задачи исследования, материал и методы, основные результаты (в том числе с цифровыми показателями) и выводы. Все аббревиатуры в резюме нужно раскрывать (несмотря на то, что они были раскрыты в основном тексте статьи). Под резюме после обозначения «ключевые слова» помещают от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний.

4. Сведения об авторах.

На отдельной странице нужно указать фамилию, полное имя, отчество, место работы, должность, звание, полный адрес организации (кафедры), телефоны для оперативной связи и E-mail (при наличии) каждого автора. Для удобства на этой же странице указывается название статьи.

5. Требования к иллюстрациям.

• Таблицы, диаграммы, рисунки и фотографии помещаются в текст статьи с соответствующими названиями (подрисуночными подписями), нумерацией и обозначениями. Данные, представленные в таблицах, не должны дублировать данные рисунков и текста, и наоборот.

• Иллюстрации публикуются в черно-белом варианте. Однако возможно их цветное исполнение по согласованию с редакцией. Рисунки должны быть четкими, фотографии – контрастными.

• Дополнительно фотографии, отпечатанные на фотобумаге размером 10×15 см, представляются в 2-х экземплярах. На обороте каждой иллюстрации простым карандашом без нажима указывается ФИО первого автора, название статьи, номер рисунка, верх и низ обозначаются словами «верх» и «низ» в соответствующих местах.

• Кроме того, на CD-R(W) записывается электронный вариант фотографий (с обязательной подписью и указанием номера рисунка) отдельными файлами в формате TIFF (расширение для PC - *.tif) или JPEG с минимальной компрессией (расширение *.jpg) в натуральную величину с расширением 300 dpi.

6. На CD-R(W) записывается электронная версия статьи (идентичная печатной) в формате rtf (название файла – фамилия первого автора), а также фотографии отдельными файлами.

✓ **Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование присланных статей.**

✓ **Статьи, оформленные не в соответствии с настоящими требованиями, рассматриваться не будут, присланные рукописи не возвращаются.**

✓ **В одном номере публикуется не более двух статей одного автора.**

✓ **Стоимость публикации составляет 500 рублей за каждую полную (неполную) страницу текста формата А4. Оплата за статью производится после положительного решения редакционной коллегии и уведомления авторов со стороны редакции.**

✓ **На страницах журнала предполагается размещение рекламы о медицинских и оздоровительных организациях, сведений о лекарственных препаратах, изделиях медицинской техники.**

✓ **Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.**

✓ ***С примерами оформления статей и списка литературы можно ознакомиться на сайте*** **http://www.mvb-bsmu.ru**

Лицензия № 0177 от 10.06.96 г.
Дата выхода 28.02.2017 г.
Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе с оригинал-макета.
Формат 60×84 $^{1}/_{8}$. Усл.-печ. л. 12,44. Тираж 500 экз. Заказ № 9.

450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России