

Медицинский вестник Башкортостана

Научно-практический журнал
Том 17, № 2 (98) Март-Апрель 2022 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, чл.-кор. РАН, проф. В.Н.Павлов

Члены редакционной коллегии: проф. Э.Н.Ахмадеева, проф. В.Ш.Вагапова, акад. АН РБ, проф. Ш.Х.Ганцев, проф. А.Ж.Гильманов, проф. А.А.Гумеров, проф. Д.А.Еникеев, проф. Ш.З.Загидуллин, проф. В.А.Катаев, проф. С.А.Мещерякова, проф. Т.И.Мустафин, проф. М.А.Нартайлаков, проф. Ф.А.Халиуллин, 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); проф. А.Р.Асадуллин (Уфа); проф. И.Ф.Ахтямов (Казань); проф. В.В.Базарный (Екатеринбург); акад. РАН, проф. Л.А.Бокерия (Москва); проф. Р.Г.Валинуров (Уфа); проф. В.В.Викторов (Уфа); проф. Р.С.Гараев (Казань); проф. Л.Т.Гильмутдинова (Уфа); акад. РАН, проф. М.И.Давыдов (Москва); проф. Н.Ш.Загидуллин (Уфа); проф. В.Зельман (США); проф. И.Э.Июшин (Москва); проф. Э.А.Казачкова (Челябинск); проф. А.В.Капишников (Самара); проф. Н.А.Кириянов (Ижевск); проф. М.Клейн (США); проф. И.В.Клошкин (Казань); акад. РАН, проф. Г.П.Котельников (Самара); проф. И.С.Липатов (Самара); проф. Л.С.Логутова (Москва); акад. РАН, проф. О.Б.Лоран (Москва); проф. А.Май (Германия); проф. Б.Ш.Минасов (Уфа); проф. Э.Р.Мулдашев (Уфа); проф. Р.Б.Мумладзе (Москва); проф. А.Г.Муталов (Уфа); чл.-кор. НАМН Украины, проф. Л.В.Новицкая-Усенко (Украина); проф. Л.И.Ратникова (Челябинск); проф. Л.М.Рошаль (Москва); проф. Р.А.Салеев (Казань); проф. О.В.Скороходкина (Казань); проф. Н.С.Стрелков (Ижевск); проф. Т.Н.Трофимова (Санкт-Петербург); чл.-кор. РАН, проф. А.В.Тутельян (Москва); чл.-кор. РАН, проф. И.Н.Тюренков (Волгоград); проф. Удо Обертале (Германия); проф. А.К.Усович (Беларусь); проф. В.Х.Фазылов (Казань); проф. А.А.Фокин (Челябинск); проф. Р.Функ (Германия); проф. Р.А.Хасанов (Уфа); чл.-кор. РАН, проф. Б.Д.Цыганков (Москва); акад. РАН, проф. Е.И.Чазов (Москва); акад. РАН, проф. В.А.Черешнев (Екатеринбург); проф. С.В.Чурашов (Санкт-Петербург); акад. РАН, проф. А.Г.Чучалин (Москва); акад. РАН, проф. В.Б.Шадлинский (Азербайджан); проф. С.Н.Щербо (Москва).

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 -
Научный редактор -
Технический редактор -
Художественный редактор -
Корректор -
Корректор-переводчик -

доц. Д.Ю. Рыбалко
доц. А.Н. Ишмухаметова
доц. И.М. Насибуллин
Н.И. Ровнейко
Н.А. Брагина
Н.Р. Галимова

Дата выхода: 29.04.2022
Формат 60×84 ¹/₈
Условных печатных листов – 9,42
Заказ № 53
Тираж 500 экз.
12+
Цена 800 руб.

Зарегистрирован федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) – свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77-69728 от 5 мая 2017
Подписной индекс в каталоге «Почта России» ПМ433
ISSN 1999-6209

FEDERAL STATE BUDGETARY EDUCATIONAL INSTITUTION OF HIGHER EDUCATION
«BASHKIR STATE MEDICAL UNIVERSITY» OF THE MINISTRY OF HEALTH OF THE RUSSIAN
FEDERATION

HEALTH MINISTRY OF THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN

FEDERAL STATE SCIENTIFIC ESTABLISHMENT

UFA RESEARCH INSTITUTE OF OCCUPATIONAL MEDICINE AND HUMAN ECOLOGY

BASHKORTOSTAN MEDICAL JOURNAL

Scientific Publication

Volume 17, Number 2 (98), March-April, 2022

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, corresponding member of the Russian Academy of Sciences

Editorial Director – Assoc. Prof. D.Yu.Rybalko

Editorial Board Members: Prof. E.N.Akhmadeyeva; Prof. V.Sh.Vagapova; Prof. Sh.Kh.Gantsev, academician of the Academy of Sciences of Bashkortostan; Prof. A.Zh. Gilmanov; Prof. A.A.Gumerov; Prof. D.A.Enikeev; Prof. Sh.Z.Zagidullin; Prof. V.A.Kataev; Prof. S.A. Meshcheryakova, Prof. T.I.Mustafin; Prof. M.A.Nartailakov; Prof. F.A.Khaliullin; 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.Alyayev, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. A.R.Asadullin (Ufa); Prof. I.F.Akhtyamov (Kazan); Prof. V.V.Bazarniy (Ekaterinburg); Prof. L.A.Bokeria, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. R.G. Valinurov (Ufa); Prof. V.V. Viktorov (Ufa); Prof. R.S.Garaev (Kazan); Prof. L.T.Gilmudinova (Ufa); Prof. M.I.Davydov, academician of the Russian Academy of Sciences, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. N.Sh.Zagidullin (Ufa); Prof. V.Zelman (USA); Prof. I.E.Ioshin (Moscow); Prof. E.A.Kazachkova (Chelyabinsk); Prof. A.V.Kapishnikov (Samara); Prof. N.A.Kir'yanov (Izhevsk); Prof. M. Klain (USA); Prof. I.V.Klyushkin (Kazan); Prof. G.P.Kotelnikov, academician of the Russian Academy of Sciences (Samara); Prof. I.S.Lipatov (Samara); Prof. L.S.Logutova (Moscow); Prof. O.B.Loran, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. A.May (Germany); Prof. B.Sh.Minasov (Ufa); Prof. E.R.Muldashev (Ufa); Prof. R.B.Mumladze (Moscow); Prof. A.G.Mutalov (Ufa); Prof. L.V.Novitskaya-Usenko (Ukraine); Prof. L.I.Ratnikova (Chelyabinsk); Prof. L.M.Roshal (Moscow); Prof. R.A.Saleev (Kazan); Prof. O.V.Skorohodkina (Kazan); Prof. N.S.Strelkov (Izhevsk); Prof. T.N.Trofimova (St. Petersburg); Prof. A.V.Tutel'yan, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. I.N.Tyurenkov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Volgograd); Prof. Udo Obertacke (Germany); Prof. A.K.Usovich (Belarus); Prof. V.Kh.Fazylov (Kazan); Prof. A.A.Fokin (Chelyabinsk); Prof. R.Funk (Germany); Prof. R.A.Khasanov (Ufa); Prof. B.D.Tsygankov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. E.I.Chazov, academician of the Russian Academy of Sciences, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. V.A.Chershnev, academician of the Russian Academy of Sciences, (Ekaterinburg); Prof. S.V.Churashov (St. Petersburg); Prof. A.G.Chuchalin, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. V.B.Shadlinskiy, academician of the Russian Academy of Sciences (Azerbaijan); Prof. S.N.Scherbo (Moscow).

**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. A.N. Ishmukhametova
Technical Editor	Assoc. Prof. I.M. Nasibullin
Art Editor	N.I. Rovneyko
Russian editing	N.A. Bragina
English editing	N.R. Galimova
http://mvb-bsmu.ru/	

ISSN 1999-6209

© BSMU Publishing House, 2022

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

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- Н.В. Самигуллина, Р.М. Файзуллина, Р.Р. Гафурова
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ОМАЛИЗУМАБА В ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОЙ НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ СРЕДНЕЙ И ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ У ДЕТЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН 5
- N.V. Samigullina, R.M. Fayzullina, R.R. Gafurova
EXPERIENCE OF USING OMALIZUMAB IN THE TREATMENT OF ATOPIC UNCONTROLLED BRONCHIAL ASTHMA OF MODERATE AND SEVERE DEGREE IN CHILDREN IN THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN
- С.Ф. Нурлыгаянов, О.В. Верзакова,
А.И. Габитов, И.В. Верзакова, А.Т. Бикмеев
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИАГНОСТИКИ ВНУТРИГЛАЗНЫХ ОПУХОЛЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА И КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ 13
- S.F. Nurlygayanov, O.V. Verzakova,
A.I. Gabitov, I.V. Verzakova, A.T. Bikmееv
COMPARATIVE ANALYSIS OF THE RESULTS OF THE DIAGNOSIS OF INTRAOCULAR TUMORS USING ARTIFICIAL INTELLIGENCE AND COMPUTED TOMOGRAPHY
- Р.Н. Зеленцов, А.А. Трофимова, В.В. Попов, И.А. Новикова
АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ КОМОРИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕ 60 ЛЕТ С ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ 17
- R.N. Zelentsov, A.A. Trofimova, V.V. Popov, I.A. Novikova
ANALYSIS OF THE STRUCTURE OF COMORBID DISEASES IN PATIENTS OVER 60 YEARS OF AGE WITH OPHTHALMOLOGICAL PATHOLOGY
- О.А. Успенская, И.И. Фадеева, Д.А. Медведева, И.Н. Усманова
ОЦЕНКА БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПАТОЛОГИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА 22
- O.A. Uspenskaya, I.I. Fadeeva, D.A. Medvedeva, I.N. Usmanova
ASSESSMENT OF BIOCHEMICAL PARAMETERS OF THE BLOOD OF CANCER PATIENTS DEPENDING ON THE PATHOLOGY OF THE ORAL MUCOSA
- В.Ф. Аллаярлова, Н.И. Никитин
СПОСОБ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РЕКТОЦЕЛЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛОБКОВО-ПРЯМОКИШЕЧНОЙ МЫШЦЫ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА 26
- V.F. Allayarova, N.I. Nikitin
METHOD FOR SURGICAL TREATMENT OF RECTOCELE WITH THE USE OF THE PUBLIC-RECTINAL MUSCLE IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE
- С.Ю. Муслимова, Э.М. Зулкарнеева,
А.Д. Идрисов, Д.Р. Джафарова, И.В. Сахаутдинова
РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ СТУДЕНТОК БАШКИРСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА И ПРИЕМЛЕМОСТЬ ИМИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ КОНТРАЦЕПЦИИ 30
- S.Yu. Muslimova, E.M. Zulkarneeva,
A.D. Idrisov, D.R. Dzafarova, I.V. Sakhautdinova
REPRODUCTIVE HEALTH OF STUDENTS OF BASHKIR STATE MEDICAL UNIVERSITY AND THEIR ACCEPTABILITY OF VARIOUS METHODS OF CONTRACEPTION
- Н.В. Епифанцева, Ю.А. Витковский
ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА G1082A/C-10 НА ТЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ 35
- N.V. Epifantseva, Yu.A. Vitkovskiy
INFLUENCE OF G1082A/C-10 GENE POLYMORPHISM ON THE COURSE OF ACUTE INTESTINAL INFECTIONS

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

- Э.Ф. Степанова, Е.В. Ковтун, Л.В. Погребняк,
А.Б. Саморядова, А.В. Погребняк, В.В. Токаев, Е.В. Морозова
ВЫБОР И БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ КОМПОЗИЦИЙ ДЛЯ НЕКОТОРЫХ ИНТРАНАЗАЛЬНЫХ И ТРАНСДЕРМАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ 40
- E.F. Stepanova, E.V. Kovtun, L.V. Pogrebnyak,
A.B. Samoryadova, A.V. Pogrebnyak, V.V. Tokaev, E.V. Morozova
SELECTION AND BIOPHARMACEUTICAL STUDY OF AUXILIARY COMPOSITIONS FOR SOME INTRANASAL AND TRANSDERMAL DOSAGE FORMS
- Т.В. Шубина, С.Р. Хасанова, Н.В. Кудашкина
МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И ЧИСЛОВЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЦВЕТКОВ БОЯРЫШНИКА КРУПНОКОЛЮЧКОВОГО (CRATAEGUS MACRACANTHA L.) 46
- T.V. Shubina, S.R. Khasanova, N.V. Kudashkina
THE MORPHOLOGICAL AND ANATOMIC SINGNS AND NUMERICAL INDICATORS OF FLOWERS OF THE CRATAEGUS MACRACANTHA L.
- Р.Э. Бабаева, И.И. Марков, Б.М. Гусейнов
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУР, УЧАСТВУЮЩИХ В ГЕМОЦИРКУЛЯЦИИ СТЕНКИ КИШЕЧНИКА 50
- R.E. Babaeva, I.I. Markov, B.M. Guseinov
MORPHOLOGICAL FEATURES OF STRUCTURES REGULATING HEMOCIRCULATION IN THE INTESTINAL WALL

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

- Р.Р. Нуриахметов, А.Р. Загитов, В.С. Пантелеев,
И.Р. Мусин, И.И. Биганяков, Р.Р. Мухаметова,
М.Р. Гараев, М.А. Нартайлаков, И.М. Насибуллин
СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ 54
- R.R. Nuriakhmetov, A.R. Zagitov, V.S. Panteleev,
I.R. Musin, I.I. Biganyakov, R.R. Mukhametova,
M.R. Garaev, M.A. Nartailakov, I.M. Nasibullin
VASCULAR COMPLICATIONS OF THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD IN PATIENTS AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- Е.Ю. Полякова, П.Л. Володин, Е.В. Иванова
**СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛАЗЕРНОГО ЛЕЧЕНИЯ
ФОКАЛЬНОГО ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА** 61
E. Iu. Polyakova, P.L. Volodin, E.V. Ivanova
**MODERN METHODS OF LASER TREATMENT
OF FOCAL DIABETIC MACULAR EDEMA**
- Р.А. Нафикова, А.А. Гумеров,
И.И. Галимов, А.Е. Неудачин, А.А. Миниакметов
**НЕПОЛНАЯ МЕМБРАНА ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТ-
НОЙ КИШКИ** 66
R.A. Nafikova, A.A. Gumerov,
I.I. Galimov, A.E. Neudachin, A.A. Miniakhmetov
INCOMPLETE GASTRIC AND DUODENAL WEB
- В.С. Колесникова, В.А. Перминова, Л.Р. Бакиров,
Н.Р. Тулбаева, В.Л. Юлдашев, И.Ф. Тимербулатов
**БЕССОННИЦА У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ
ШИЗОФРЕНИЕЙ** 73
V.S. Kolesnikova, V.A. Perminova, L.R. Bakirov,
N.R. Tulbaeva, V.L. Yuldashev, I.F. Timerbulatov
INSOMNIA IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA
- ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ
В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК БАШКОРТОСТАНА»** 79

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.248-053.2-08:615.234

© Н.В. Самигуллина, Р.М. Файзуллина, Р.Р. Гафурова, 2022

Н.В. Самигуллина^{1,2}, Р.М. Файзуллина¹, Р.Р. Гафурова¹ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ОМАЛИЗУМАБА В ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОЙ НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ СРЕДНЕЙ И ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ У ДЕТЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ РБ «Клиническая больница скорой медицинской помощи», г. Уфа

Цель исследования: изучение эффективности и безопасности терапии, включавшей омализумаб у детей с неконтролируемой персистирующей бронхиальной астмой (БА) средней и тяжелой степени, получавших высокие дозы ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС).

Материал и методы. 29 детей (средний возраст 10,4 [8,2; 12,7] года) с неконтролируемой атопической бронхиальной астмой средней и тяжелой степени на фоне включения в базисную терапию препарата биологической терапии омализумаба. Исследование проводилось в течение 24 месяцев с момента включения генно-инженерного препарата в базисную терапию с контрольными точками наблюдения: исходно на момент начала терапии омализумабом, через 4,9,12,18 и 24 месяца от начала лечения.

Результаты. На фоне лечения улучшились показатели контроля симптомов бронхиальной астмы: по данным с-АСТ-теста и АСТ-теста с 14,3 [11,5; 15,8] до 27,6 [26,3; 29,0] балла; в 24,3 раза сократилось использование β_2 -агонистов короткого действия с 9,7 [8,7; 11,4] до 0,4 [0; 0,7] раз в неделю; снизилось количество тяжелых обострений с 2,6 [2,4; 3,7] в год до нуля через 24 месяца терапии; улучшились показатели функции внешнего дыхания до нормальных значений, что, в конечном итоге, позволило снизить дозу ингаляционных глюкокортикостероидов с высоких до низких доз – с 945,5 [878,8; 1085] до 225,5 [174,8; 255,5] мкг/сутки. Нежелательных реакций на введение генно-инженерного препарата не зафиксировано.

Заключение. Длительная терапия омализумабом у детей с неконтролируемой атопической бронхиальной астмой средней и тяжелой степеней позволяет повысить контроль над заболеванием и эффективность лечения.

Ключевые слова: дети, неконтролируемая бронхиальная астма, биологическая терапия, генно-инженерные препараты, омализумаб.

N.V. Samigullina, R.M. Fayzullina, R.R. Gafurova

EXPERIENCE OF USING OMALIZUMAB IN THE TREATMENT OF ATOPIC UNCONTROLLED BRONCHIAL ASTHMA OF MODERATE AND SEVERE DEGREE IN CHILDREN IN THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN

The aim of the study was to study the efficacy and safety of therapy, including omalizumab, in children with uncontrolled persistent moderate to severe asthma who received high doses of inhaled glucocorticosteroids (ICS).

Material and methods. 29 children (mean age 10.4 [8.2; 12.7] years) with uncontrolled atopic bronchial asthma of moderate and severe degree against the background of the inclusion of the biological therapy drug omalizumab in the basic therapy. The study was conducted within 24 months from the moment the genetically engineered drug was included in the basic therapy with control points of observation: initially at the time of prescribing omalizumab therapy, after 4, 9, 12, 18 and 24 months from the start of treatment.

Results. Against the background of treatment, indicators of control of symptoms of bronchial asthma improved: according to the c-AST test and AST test from 14.3 [11.5; 15.8] to 27.6 [26.3; 29.0] points; the use of short-acting β_2 -agonists decreased by 24.3 times from 9.7 [8.7; 11.4] to 0.4 [0; 0.7] once/week; the number of severe exacerbations decreased from 2.6 [2.4; 3.7] per year to zero after 24 months of therapy; indicators of respiratory function improved to normal values, which ultimately made it possible to reduce the dose of inhaled glucocorticosteroids from high to low doses - from 945.5 [878.8; 1085] to 225.5 [174.8; 255.5] $\mu\text{g}/\text{day}$. Adverse effects on the introduction of a genetically engineered drug were not recorded.

Conclusion. Long-term therapy with omalizumab in children with uncontrolled moderate to severe atopic bronchial asthma can improve disease control and treatment efficacy.

Key words: children, uncontrolled bronchial asthma, biological therapy, genetically engineered drugs, omalizumab.

Бронхиальная астма (БА) – одно из самых распространенных хронических заболеваний органов дыхания у детей [1,2]. Согласно современным клиническим рекомендациям и регламентирующим документам, признаками неконтролируемого течения БА является наличие частых тяжелых обострений, дневных симптомов чаще 2 раз в неделю, ночных пробуждений, потребности в β_2 -агонистах короткого действия (КДБА) при высокой приверженности назначенной ежедневной базисной терапии высокими дозами ингаляцион-

ных глюкокортикостероидов (ИГКС) или комбинированными препаратами [1,2,3,4]. Неконтролируемое течение БА повышает риск госпитализаций, летального исхода, что является большой экономической проблемой здравоохранения [5,8,9,10]. Наиболее прогрессивным направлением в лечении таких пациентов является разработка генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), воздействующих на механизм воспаления как основу патогенеза аллергической реакции [6,12,13].

В отечественной педиатрической практике отчет применения биологической терапии БА начался с появления в 2007г. препарата омализумаб, зарегистрированного для лечения детей с аллергической БА среднетяжелого и тяжелого течений, симптомы которой не контролируются на фоне терапии высокими дозами ИГКС и длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА). С 2020 г. омализумаб одобрен также для лечения сезонного и круглогодичного неконтролируемого аллергического ринита у подростков и взрослых, а с 2021 г. – для терапии назального полипоза у взрослых [14].

Препарат омализумаб является гуманизированным моноклональным IgG1-антителом, синтезированным с помощью рекомбинантных технологий [9,15]. Он способен связываться со свободно циркулирующим IgE. При связывании с IgE омализумаб формирует небольшие биологически инертные, не связывающие комплексы (преимущественно тримеры) с молекулярной массой около 500 kD, что препятствует дальнейшему прикреплению IgE к рецептору на эффекторных клетках. Снижая уровень циркулирующего IgE, омализумаб предотвращает соединение его с рецепторами на базофилах, тучных и дендритных клетках. В исследованиях было показано, что омализумаб, связывая IgE, снижает экспрессию рецепторов FcεRI на эффекторных клетках, что снижает презентацию антигенов Т-лимфоцитам и, следовательно, уменьшает Th₂-опосредованный каскад развития симптомов аллергии. В результате омализумаб снижает продукцию медиаторов, отвечающих за аллергическое воспаление (интерлейкинов, лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов и др.), играющих главную роль в патогенезе БА, а также в активности тучных клеток и эозинофилов [14,16,17].

Включение в базисную терапию омализумаба рекомендовано пациентам с фенотипом неконтролируемой атопической БА [1,2,9]. В проведенных клинических исследованиях (ICATA и PROSE) было показано, что лучшим предиктором ответа на омализумаб является сенсibilизация более чем к 4 группам аллергенов. У пациентов с полисенсibilизацией омализумаб способствовал стойкому контролю симптомов БА [3,18,19]. Необходимо учитывать, что уровень эозинофилов и концентрация общего иммуноглобулина Е (общий IgE) не влияют на ответ пациента на антиIgE-терапию и не должны быть использованы в качестве критериев отбора на терапию омализумабом [3,9,14,26]. Показатель базово-

го общего IgE используется только для расчета дозы препарата [14].

Доказательством эффективности омализумаба являются достижение контроля симптомов у пациентов с БА, снижение количества госпитализаций и тяжелых обострений, улучшение контроля по данным стандартизованных опросников и качества жизни детей с БА и их семей [6,13,20,26].

Применение омализумаба при БА и хронической идиопатической крапивнице одобрено более чем в 90 странах мира и показало высокую безопасность. По данным литературных источников анализ нежелательных явлений у детей и подростков не выявил каких-либо новых сигналов по безопасности, связанных с применением омализумаба [21-23].

В специальной литературе появляются все новые и новые сообщения, свидетельствующие о тенденции в смене парадигмы в течении БА с симптом-ориентированной на болезнь-модифицирующую на фоне длительного лечения омализумабом [24,25]. Термин «болезнь-модифицирующая терапия БА» подразумевает связь терапии БА с модификацией ее естественного течения. Данные свидетельствуют о том, что у пациентов после длительного курса биологической терапии в течение нескольких лет после отмены препарата сохранялась стойкая ремиссия БА [3,20,26]. Поэтому изучение эффективности применения омализумаба у детей, страдающих неконтролируемой БА, представляет большой практический интерес.

Цель данного исследования – изучить эффективность и безопасность терапии омализумабом у детей с неконтролируемой персистирующей БА средней и тяжелой степени, получавших высокие дозы ИГКС.

Материал и методы

Проведено проспективное исследование с использованием данных по наблюдению и лечению с использованием генно-инженерного биологического препарата (ГИБП) (омализумаба) у детей с неконтролируемой персистирующей БА средней и тяжелой степеней на фоне высоких доз ИГКС. Основными критериями включения детей в исследование явились: атопический вариант БА; возраст пациентов старше 6 лет; применение омализумаба в дополнение к базисной терапии; высокая приверженность к назначенному лечению, правильная техника использования ингаляторов, согласие родителей. Критериями исключения были: возраст детей до 6 лет; контролируемое течение БА; низкая приверженность к назначенному лечению и низкий уровень комплаенса, непра-

вильная техника использования ингаляторов, отказ родителей от участия детей в исследовании. Основным критерием отбора пациентов для терапии омализумабом было наличие атопического варианта БА, подтверждаемого клинически значимой сенсibilизацией к аллергенам на основании данных анамнеза и аллергологического обследования (методом кожного тестирования и определения по ИФА сыворотки крови уровня специфических IgE).

Все пациенты в качестве ежедневной базисной терапии получали комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и β_2 -агонистов длительного действия – не менее 500 мкг/сутки по флутиказона пропионату (ФП), что соответствовало высоким дозировкам; объем терапии соответствовал 4-й ступени базисной терапии, на фоне которой не удавалось достичь контроля над течением БА. На фоне ежедневной базисной терапии комбинированными препаратами высокой дозировки у всех пациентов сохранялась потребность в β_2 -агонистах короткого действия (чаще 2 раз в неделю). Отмечались дневные симптомы БА чаще 2 раз в неделю, а также ночные пробуждения. У всех пациентов отмечалась ограниченная физическая активность. На основании вышперечисленных параметров у всех детей имела место персистирующая БА средней или тяжелой степени неконтролируемого течения, что являлось основанием для назначения ГИБП омализумаба.

Согласно инструкции к препарату доза омализумаба рассчитывалась на основании базового уровня общего IgE и массы тела пациента с кратностью введения каждые 2 или 4 недели [14]. После инъекции пациенты находились в отделении под наблюдением медицинского персонала.

Согласно рекомендациям ЕААСI при использовании биологической терапии оценка эффективности проводится через 4 месяца, а в случае положительного ответа терапия продолжается с переоценкой каждые 3-6 месяцев [9]. Если организм пациента не отвечает на биологический препарат, то руководство «Global Initiative for Asthma» (GINA) рекомендует пересмотреть класс ГИБП [7].

Для описания исследования были выбраны контрольные точки: исходно на момент назначения терапии омализумабом, затем через 4,9,12,18 и 24 месяца от начала лечения. На каждом визите проводились опрос пациентов и их родителей, физикальный осмотр, оценка контроля симптомов, определение сатурации кислорода, анализ динамики лабораторных показателей (уровень эозинофилии в ОАК и риноцитограмме), исследование функ-

ции внешнего дыхания (ФВД) методом спирометрии и объема базисной терапии.

Степень приверженности к лечению и правильная техника ингаляции проводилась на каждом визите. По результатам анализа дневников самоконтроля, опроса пациентов и родителей, проверки счетчика доз на ингаляторе оценивалась приверженность к терапии: оптимальным считался уровень соблюдения рекомендаций от 80 до 100%.

Оценка контроля симптомов у пациентов 12-17 лет проводилась с использованием АСТ-теста (Asthma Control Test), а у детей 6-11 лет – в соответствии с опросником с-АСТ (Childhood Asthma Control Test). По опроснику АСТ 25 баллов свидетельствует о полном контроле БА, 20-24 балла – частично контролируемая БА, менее 20 баллов – отсутствие контроля. При анализе с-АСТ-теста учитывалось, что сумма 20 баллов или больше свидетельствует о наличии контроля БА, а 19 баллов или меньше – об отсутствии контроля БА.

При отборе участвующих в исследовании пациентов с низким контролем симптомов БА учитывалась приверженность к рекомендованной терапии, анализировались факторы, снижающие эффективность противовоспалительных препаратов, проводились диагностические исследования для исключения альтернативного диагноза.

Количество клинически значимых обострений БА оценивалось в ходе анализа медицинской документации, в которой регистрировались вызовы скорой помощи, функции внешнего дыхания, частота использования β_2 -агонистов короткого действия, базисной терапии, оценка безопасности омализумаба.

Изменение режима дозирования ИГКС у детей проводили в соответствии с клиническими рекомендациями в период клинической ремиссии [1,2].

Безопасность омализумаба оценивалась по частоте развития серьезных нежелательных явлений и местных реакций на введение данного препарата [14].

Для проведения статистической обработки результатов исследования использован пакет компьютерных программ IBM SPSS Statistics Version 26. Для описания данных при нормальности распределения признаков применялись их среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). Для статистического описания при несимметричности распределения значений признаков в выборках обобщающие характеристики представлены в виде интерквартильного размаха [25 и 75 перцентили]. Для оценки статистической значимости различий

внутри группы (динамика показателей до и после начала лечения) использовался критерий Вилкоксона. Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В исследование было включено 29 детей. Наибольшую долю составили дети школьного возраста. Соотношение детей по полу во всех возрастных группах было сопоставимым (рис. 1).

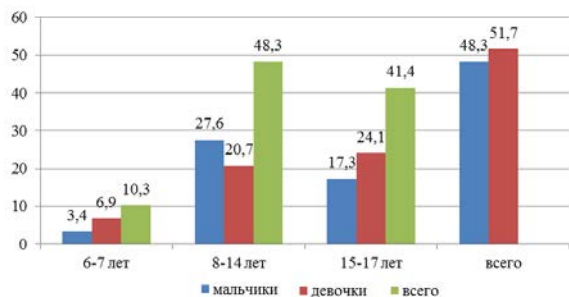


Рис. 1. Распределение детей с бронхиальной астмой, получающих терапию омализумабом, по полу и возрасту (%)

Преобладали дети со среднетяжелым течением БА (65,5%), среди которых наибольший удельный вес составили школьники (31%). Среди детей дошкольного возраста встречалась только среднетяжелая степень БА (рис. 2).

Среди коморбидной патологии наибольшее количество пациентов имели круглогодичный и сезонный аллергический

ринит (91 и 74% соответственно). У четверти детей наблюдались клинические проявления атопического дерматита, у 15% отмечались проявления крапивницы и/или ангионевротического отека (рис. 3).

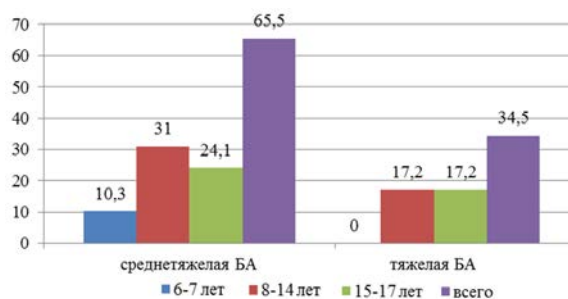


Рис. 2. Распределение детей с бронхиальной астмой, получающих терапию омализумабом, по возрасту и степени тяжести данного заболевания (%)

По результатам обследования у детей преобладала бытовая (78%), пыльцевая (74%) и эпидермальная (59%) сенсibilизация. Реже отмечалась гиперчувствительность к пищевым, грибковым и лекарственным аллергенам (рис. 4).

При анализе количества причинно-значимых аллергенов у детей установлено преобладание детей с поливалентной сенсibilизацией, причем наибольшее количество пациентов имели гиперчувствительность более чем к 4 аллергенам (рис. 5).

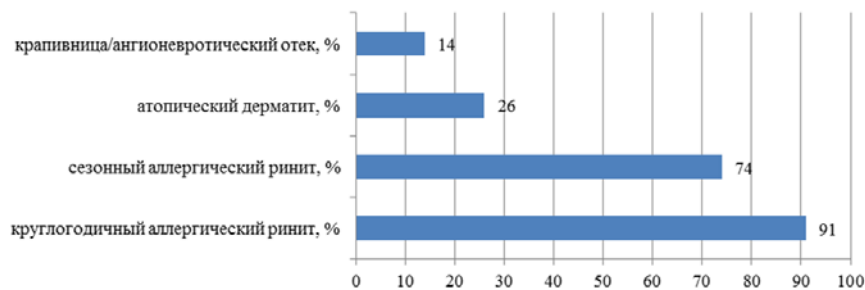


Рис. 3. Коморбидные аллергические заболевания у детей с бронхиальной астмой, получающих терапию омализумабом



Рис. 4. Спектр сенсibilизаций у детей с бронхиальной астмой, получающих терапию омализумабом

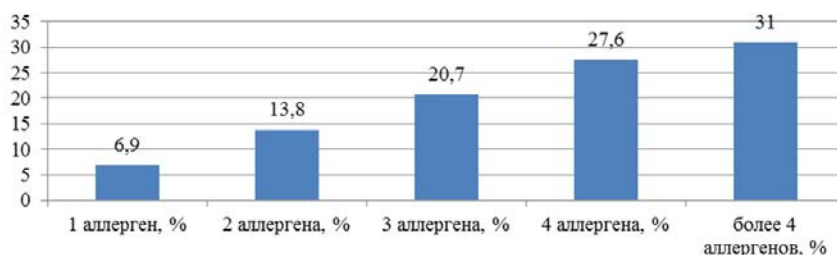


Рис. 5. Количество причинно-значимых аллергенов у детей с бронхиальной астмой, получающих терапию омализумабом

Средний уровень общего IgE в сыворотке крови до лечения составил 258,1 [176,5; 451,9] МЕ/мл, после лечения 382,4 [265,4; 661,7] МЕ/мл. Это повышение по всей видимости связано с образованием иммунных комплексов.

При анализе продолжительности заболевания и базисной терапии было установлено, что в среднем наблюдались дети с диагнозом БА в течение 6 [3,5; 9,5] лет, в то время как средняя продолжительность базисной терапии составила 3,5 [2,0; 6,5] года (табл. 1). Все пациенты получали высокие суточные дозы ИГКС в пересчете на ФП (>500 мкг/сутки), большинство детей – комбинацию будесонид/формотерол (37,8%) (табл. 2).

Таблица 1
Продолжительность заболевания и базисной терапии у детей с бронхиальной астмой, получающих терапию омализумабом

Возраст пациентов, лет	Средняя продолжительность заболевания, год	Продолжительность базисной терапии ИГКС до начала лечения омализумабом, год
6-7	3,0 [1,5; 3,5]	1,5 [0,5; 3,0]
8-14	5,5 [3,5; 8,5]	3,0 [2,0; 5,5]
15-17	7,0 [4,5; 10,5]	4,5 [3,0; 6,5]
Всего...	6,0 [3,5; 9,5]	3,5 [2,0; 6,5]

Таблица 2
Используемые препараты базисной терапии у детей с бронхиальной астмой, получающих терапию омализумабом

Используемые препараты базисной терапии	Количество пациентов, абс./%
Сальметерол/флутиказон	8/ 27,5
Будесонид/формотерол	11/ 37,8
Сальметерол/флутиказон+ антилейкотриеновые препараты	6/ 20,6
Будесонид/формотерол+ антилейкотриеновые препараты	4/ 13,8

Исходно до начала терапии омализумабом у всех пациентов отсутствовал контроль БА, что подтверждалось наличием ежедневных симптомов как в дневное, так и в ночное время; низкой переносимостью физических нагрузок; наличием одного и более клинически значимого обострения за год, потребовавшего вызова скорой помощи, госпитализации или введения системных глюкокортикостероидов; показателями объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁); объемом базисной терапии; результатами теста по контролю БА. Все дети получали высокие дозы комбинированных препаратов ДДБА/ИГКС (>500 мкг/сутки в пересчете на ФП) на фоне которых не удавалось стабилизировать состояние пациентов, о чем свидетельствовало неконтролируемое течение БА при условии высокой приверженности к лечению и правильной техники ингаляции. Дозу ИГКС варьировали в зависимости от клинической ситуации и при приступах ее увеличивали. Суммарные среднесуточные дозы ИГКС на

протяжении последних 3-х месяцев оставались высокими согласно сравнительным эквивалентным суточным дозам для базисной терапии у детей [1,2].

Анализ полученных данных показал, что исходно у детей по результатам с-АСТ-теста (дети до 12 лет) и АСТ-теста (дети старше 12 лет) наблюдалось неконтролируемое течение БА – 14,3 [11,5; 15,8] балла (рис. 6). Через 4 месяца терапии сохранялся недостаточный контроль БА, но отмечалось увеличение среднего показателя на 18,3% – 17,5 [15; 18,8] балла. После 9-месячного курса терапии, включающей омализумаб, средний показатель увеличился на 32,2% – 21,1 [19,4; 22,2] балла, что уже соответствовало частичному контролю БА ($p < 0,05$). Через 12 месяцев лечения средний показатель увеличился на 41,6% и составил 24,5 [23,7; 26,5] балла, что соответствовало контролю БА ($p < 0,05$). Дальнейшая терапия омализумабом стабилизировала состояние детей и контроль симптомов БА: через 18 месяцев – 25,7 [24,9; 27,6] балла; через 24 месяца – 27,6 [26,3; 29,0] балла. Включение в схему базисной терапии у детей с неконтролируемой БА омализумаба позволило достичь контроля симптомов через 9-12 месяцев лечения.

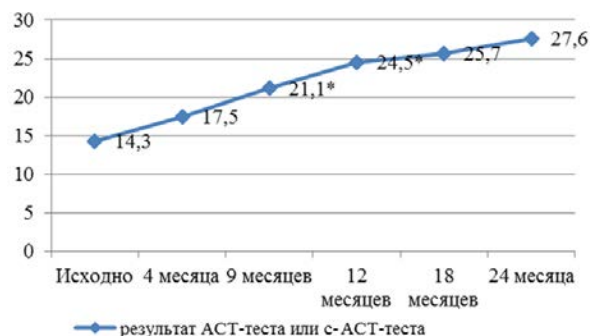


Рис. 6. Динамика показателей с-АСТ-теста (дети до 12 лет) и АСТ-теста (дети старше 12 лет) у детей с бронхиальной астмой на фоне терапии омализумабом. * - $p < 0,05$

На фоне базисной терапии омализумабом было отмечено выраженное сокращение ежедневных симптомов и, как следствие, уменьшение использования β_2 -агонистов короткого действия. До начала терапии ГИБП потребность в КДБА составляла 9,7 [8,7; 11,4] раз/неделю (рис. 7). Через 4 месяца терапии омализумабом использование β_2 -агонистов короткого действия сократилось в 2,2 раза и 4,4 [3,3; 6,8] раз/неделю ($p < 0,05$). Через 9 месяцев терапии потребность в ингаляции КДБА уменьшилась в 4,6 раз и составила 2,1 [1,6; 4,2] раз/неделю ($p < 0,05$). После года терапии омализумабом, использование КДБА сократилось в 5,4 – 1,8 [0,9; 2,5] раз/неделю. Анализ при-

менения КДБА на фоне терапии омализумабом показал сохраняющуюся тенденцию к сокращению применения β_2 -агонистов короткого действия: через 18 месяцев – в 1,2 [0,6; 1,8] раза в неделю, через 24 месяца – в 0,4 [0; 0,7] раз/неделю. Таким образом, включение в базисную терапию омализумаба способствовало облегчить клинические симптомы БА и сократить использование КДБА в 24,3 раза по сравнению с исходными данными.



Рис. 7. Динамика потребности в КДБА у детей с бронхиальной астмой на фоне терапии омализумабом. * - $p < 0,05$

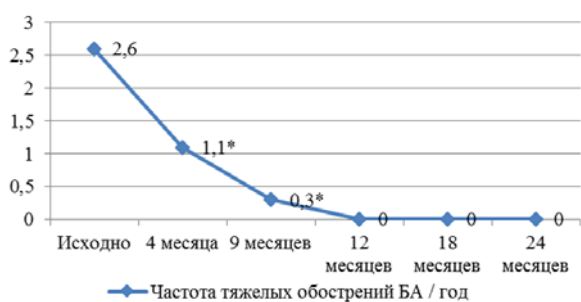


Рис. 8. Динамика тяжелых обострений бронхитальной астмы у детей, потребовавших вызова бригад скорой помощи, госпитализации в стационар или назначения системных глюкокортикостероидов на фоне терапии омализумабом. * - $p < 0,05$

Исходно у детей наблюдались частые тяжелые обострения, требующие вызова бригад скорой помощи, госпитализации в стационар или назначения системных глюкокортикостероидов – 2,6 [2,4; 3,7] в год (рис. 8). За 4 месяца терапии отмечено снижение количества тяжелых обострений в 2 раза – 1,1 [0,8; 1,9] раза в

год ($p < 0,05$). Через 9 месяцев лечения омализумабом отмечалось сокращение обострений в 8,7 раз – 0,3 [0; 0,6] в год ($p < 0,05$). Через 12 месяцев терапии и далее на всем протяжении наблюдения у детей не было зафиксировано тяжелых обострений. На фоне базисной терапии, включавшей омализумаб, отмечено сокращение количества тяжелых обострений, потребовавших вызова бригад скорой помощи, госпитализации в стационар или назначения системных глюкокортикостероидов.

Анализ полученных данных показал, что исходно показатели вентиляционной функции легких были снижены. Сохранялись нормальные значения ФЖЕЛ (табл. 3). Через 4 месяца терапии с включением омализумаба нормализовались показатели ПСВ – $92,5 \pm 5,4$ л/мин ($p < 0,05$). Остальные показатели оставались ниже нормы. Через 9 месяцев терапии сохранялось снижение ОФВ₁ и МОС₇₅. После 12-месячного курса биологической терапии наблюдалось восстановление ОФВ₁ – $92,0 \pm 7,5\%$ ($p < 0,05$) до нормальных значений, однако показатель МОС₇₅ оставался сниженным. Нормальные значения ФЖЕЛ, ПСВ, ОФВ₁ были в пределах возрастной нормы. Через 18 месяцев лечения омализумабом сохранялось снижение проходимости дистальных отделов легких (МОС₇₅) при нормальных показателях ФЖЕЛ, ПСВ, ОФВ₁. Лишь после непрерывного 24-месячного курса биологической терапии отмечалось восстановление показателя МОС₇₅ до возрастной нормы – $92,2 \pm 6,4\%$ ($p < 0,05$). Итак, на фоне базисной терапии с включением омализумаба наблюдалась положительная динамика вентиляционной функции легких. Однако полное восстановление проходимости дистальных отделов дыхательных путей наступило лишь спустя 24 месяца непрерывного лечения, что обуславливает необходимость длительных курсов приема препарата.

Таблица 3

Динамика показателей функции внешнего дыхания у детей с бронхиальной астмой на фоне терапии омализумабом

Показатель	Исходно	4 месяца	9 месяцев	12 месяцев	18 месяцев	24 месяца
ФЖЕЛ, % от должного	90,2 \pm 12,6	92,1 \pm 7,7	93,5 \pm 6,5	96,9 \pm 5,8	98,7 \pm 8,5	98,9 \pm 7,4
ОФВ ₁ , % от должного	86,6 \pm 7,5	88,9 \pm 10,2	89,1 \pm 8,4	92,0 \pm 7,5*	93,9 \pm 6,8	96,3 \pm 7,1
МОС ₇₅ , % от должного	60,7 \pm 5,1	65,4 \pm 6,6	72,5 \pm 7,2	79,7 \pm 6,8	86,7 \pm 9,3	92,2 \pm 6,4*
ПСВ, % от должного	89,0 \pm 7,7	92,5 \pm 5,4*	94,6 \pm 7,2	95,2 \pm 7,2	97,1 \pm 8,0	98,9 \pm 4,4

Примечание. ФВД – функция внешнего дыхания; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду; ПСВ – пиковая скорость выдоха; МОС – мгновенная объемная скорость 75% выдоха.

Основной целью биологической терапии является достижение контроля симптомов заболевания у пациентов с БА, следствием чего является сокращение высоких доз ИГКС. В нашем исследовании у всех пациентов на фоне комплексной терапии с включением омализу-

маба достоверно улучшились клинико-функциональные показатели, что позволило постепенно снизить дозу ИГКС. Исходно все дети получали высокие дозы ИГКС в составе фиксированных комбинаций препаратов (>500 мкг/сутки в пересчете на ФП), что соответ-

ствовало 4- и 5-го ступеней терапии – 945,5 [878,8; 1085] мкг/сутки по ФП (рис. 9).

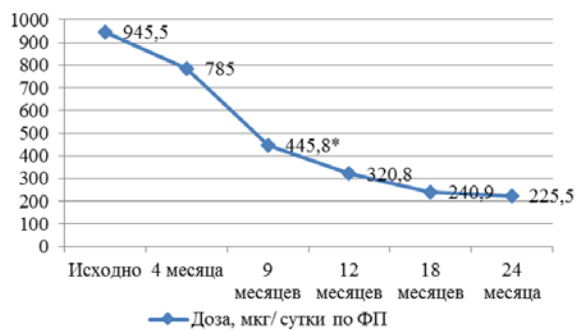


Рис. 9. Динамика базисной терапии у детей с бронхиальной астмой на фоне терапии омализумабом. * - $p < 0,05$

Через 4 месяца терапии омализумабом суточные дозы ИГКС оставались высокими – 785 [690,5; 810,8] мкг/сутки по ФП. Спустя 9 месяцев биологической терапии у большинства пациентов проведен пересмотр базисной терапии – дозы ИГКС были снижены с высоких до средних – 445,8 [387,8; 515,4] мкг/сутки по ФП ($p < 0,05$). Через 12 месяцев средняя доза ИГКС составила 320,8 [292,5; 380,6] мкг/сутки по ФП. Через 18 месяцев базисной терапии с включением омализумаба дозы ИГКС удалось снизить со средних до низких – 240,9 [210,5; 276,3] мкг/сутки по ФП. Через 2 года лечения дозы ИГКС составили – 225,5 [174,8; 255,5] мкг/сутки по ФП. 11/ 37,9% детей перешли с комбинированной терапии ДДБА/ИГКС на монотерапию ИГКС. Все дети, получавшие

комбинированную терапию с добавлением антилейкотриеновых препаратов (4/ 13,8%), на фоне биологической терапии были переведены на монотерапию фиксированными комбинациями с низкими дозами ИГКС.

Таким образом, среди пациентов, получающих омализумаб, преобладали дети школьного возраста с атопической формой БА средней степени тяжести неконтролируемого течения с коморбидной аллергической патологией, полисенсibilizацией, дети, использующие комбинированные препараты ИГКС в высоких дозировках с выраженным нарушением вентиляционной функции легких. На фоне включения омализумаба в базисную терапию отмечено улучшение клинико-функциональных показателей, что позволило снизить дозировки ИГКС и достичь основной цели биологической терапии – достижение контроля симптомов заболевания.

Заключение

Добавление омализумаба в дополнение к базисной терапии неконтролируемой БА у детей позволяет значительно облегчить течение заболевания. На фоне длительного курса лечения повышается контроль над заболеванием, клинико-функциональные показатели, что позволяет снизить дозировки ингаляционных глюкокортикостероидных препаратов, достичь контроля симптомов бронхиальной астмы и уменьшить риски будущих обострений.

Сведения об авторах статьи:

Самигуллина Наталья Владимировна – к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, руководитель консультативно-диагностического центра для детей ГБУЗ РБ «Клиническая больница скорой медицинской помощи». Адрес: г. Уфа, ул. Батырская, 39/2. E-mail: samigullinanw@gmail.com. ORCID0000-0003-3415-0595.

Файзуллина Резеда Мансафовна – д.м.н., профессор кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: fayzullina@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-9001-1437.

Гафурова Рита Ринатовна – аспирант кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: rita.gafurova2017@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-9077-9780.

ЛИТЕРАТУРА

1. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», 6-е издание. – М., ООО «Издательский дом «Атмосфера». – 2021.
2. GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma, 2021. Available on line: www.ginasthma.org. Accessed on November 3, 2021.
3. Опыт применения генно-инженерных биологических препаратов в терапии бронхиальной астмы у детей/ С.В. Зайцева, А.Ю. Томилова, О.В. Зайцева [и др.]// Педиатрическая фармакология. – 2021. – Т.18, №6. – С. 460-468.
4. «Real-life» experience in asthmatic children treated with omalizumab up to six-years follow-up/ M.M. Folquu, J. Lozano, C. Riggioni [et al.]// Allergol Immunopathol. – 2019. – Vol.47. – №4. – P. 336-341.
5. Опыт применения омализумаба в лечении тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы у детей/ С.Э. Мицкевич, И.А. Федоров, А.И. Чупрынина, О.Г. Рыбакова// Doctor.Ru. – 2020. – Т.19, №3. – С. 53-56.
6. Первые результаты длительного динамического мониторинга детей с бронхиальной астмой тяжелого персистирующего неконтролируемого течения/ Л.С. Намазова-Баранова, Е.А. Вишнёва, Е.А. Добрынина [и др.]// Педиатрическая фармакология. – 2016. – Т.13, №6. – С. 554-559.
7. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma/ Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L. [et al.]// Eur. Respir. J. – 2014. – Vol. – 43(2). – P. 343-73.
8. Omalizumab in children with uncontrolled allergic asthma: review of clinical trial and real-world experience/ B. E Chipps, B. Lanier, H. Milgrom [et al.]// J Allergy ClinImmunol. – 2017. – Vol. 139 (5). – P. 1431-1444.
9. EAAACI Biologicals Guidelines-Recommendations for severe asthma. Agache I, Akdis CA, Akdis M. [et al.]//Allergy. – 2021. – Vol. 76(1). – P.14-44.

10. Сура М.В. Оптимизация подходов к оплате лекарственной терапии с применением генно-инженерных биологических препаратов и селективных иммунодепрессантов за счет средств системы ОМС в условиях дневного стационара на региональном уровне/ М.В. Сура, Т.В. Боярская, Е.В. Деркач// Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2021. – № 3 (43). – С. 53-63.
11. Severe asthma in children: current goals and unmet needs/ A. Licari, S. Manti, E. Chiappini [et al.]// *Pediatr Allergy Immunol.* – 2020. – Vol. 31 Suppl. 24. – P. 40-42.
12. Сергиенко Д.Ф. Таргетная терапия бронхиальной астмы у детей: клинический опыт/ Д.Ф. Сергиенко, А.А. Шилова, Н.А. Ильенкова// *Фарматека.* – 2021. – Т.28, №10. – С. 79-83.
13. Efficacy and safety of treatment with biologics (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines-recommendations on the use of biological in severe asthma/ I. Agache, J. Beltran, C. Akdis [et al.]// *Allergy.* – 2020. – Vol. 75 (5). – P. 1023-1042.
14. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ксолар. Регистрационный номер: ЛП-004376 от 21.05.2021. [Instructions for medical use of the drug Xolair. Registration number: LP-004376 dated May 21, 2021. (In Russ).]
15. Treatment benefit with omalizumab in children by indicators of asthma severity/ S. J Szeffler, T. B Casale, T. Haselkorn [et al.]// *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2020. – Vol. 8 (8). – P. 2673-2680.
16. Омализумаб и модификация естественного течения бронхиальной астмы/ Н.П. Княжеская, Э.Х. Анаев, А.С. Белевский [и др.]// *Медицинский совет.* – 2021. – №16. – С. 17-25.
17. Clinical impact of omalizumab treatment in children with severe asthma: Report of a local experience/ V.Guibergia, M.J. Ramhrez-Farhas, V. Purez [et al.]// *Arch Argent Pediatr.* – 2019. – Vol. 117. – №2. – P. 115-120.
18. Aeroallergen sensitization, serum IgE and eosinophilia as predictors of response to omalizumab therapy during the fall season among children with persistent asthma/ W. J Sheehan, R. Z Krouse, A. Calatroni [et al.]// *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2020. – Vol. 8 (9). – P. 3021-3028.
19. Камаев А.В. Критерии отбора педиатрических пациентов для базисной терапии омализумабом как главный фактор долгосрочного поддержания контроля тяжелой бронхиальной астмы/ А.В. Камаев, И.В. Макарова, О.В. Трусова// *Педиатрия.* – 2018. – Т.97, №2. – С. 61-74.
20. Длительный курс терапии омализумабом у детей с тяжелой персистирующей неконтролируемой бронхиальной астмой: оценка результатов по данным локального регистра/ Е.А. Вишнёва, Л.С. Намазова-Баранова, Е.А. Добрынина [и др.]// *Педиатрическая фармакология.* – 2018. – Т.15, №2. – С. 149-158.
21. Курочкина М.В. Опыт применения препарата омализумаб (ксолар) в терапии тяжелой атопической неконтролируемой бронхиальной астмы у детей в Челябинской области/ М.В. Курочкина, А.А. Батракова// *Педиатрический вестник Южного Урала.* 2018. – №2. – С. 41-45.
22. Омализумаб: опыт применения у детей с тяжелой бронхиальной астмой, проживающих в Ростовской области/ О.Е. Семерник, А.А. Лебедева, Т.Д. Тараканова [и др.]// *Аллергология и иммунология в педиатрии.* – 2019. – №3 (58). – С. 33-38.
23. Fu Z. Efficacy and safety of omalizumab in children with moderate-to-severe asthma: a meta-analysis/ Z. Fu, Y. Xu, C. Cai// *J Asthma.* – 2021. – Vol. 58 (10). – P. 1350-1358.
24. Новик Г.А. Болезнь – модифицирующая терапия бронхиальной астмы: место омализумаба/ Г.А. Новик, С.Н. Авдеев, Ю.В. Соловкина// *Пульмонология.* – 2020. – №30 (6). – С. 822-830.
25. Exercise as medicine in multiple sclerosis-time for a paradigm shift: preventive, symptomatic, and disease-modifying aspects and perspectives/ U. Daglas, M. Langescov-Christensen, E. Stenager [et al.]// *Curr Neurol Neurosci.* – 2019. – Vol. 19(11). – P.88.
26. Pediatric use of omalizumab for allergic asthma/ G. Battista Pagno, R. Castagnoly, S. Arasi Chiappini [et al.]// *Expert Opin Biol Ther.* – 2020. – Vol. 20 (7). – P. 695-703.

REFERENCES

1. Natsional'naya programma «Bronkhial'naya astma u detey. Strategiya lecheniya i profilaktika». 6-ye izdaniye.- M., 2021.
2. GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma, 2021. Available online: www.ginasthma.org. Accessed on November 3, 2021.
3. Opyt primeneniya genno-inzhenerykh biologicheskikh preparatov v terapii bronkhial'noy astmy u detey/ S.V. Zaytseva, A.YU. Tomilova, O.V. Zaytseva [i dr.]// *Pediatricheskaya farmakologiya.* - 2021. - T.18. - №6. - S. 460-468.
4. «Real-life» experience in asthmatic children treated with omalizumab up to six-years follow-up/ M.M. Folquu, J. Lozano, C. Riggioni[et al.]// *Allergol Immunopathol.* - 2019. - Vol.47. - №4. - P. 336-341.
5. Opyt primeneniya omalizumaba v lechenii tyazhelyoy nekontroliruyemoy bronkhial'noy astmy u detey/ S.E. Mitskevich, I.A. Fedorov, A.I. Chuprynina, O.G. Rybakova// *Doctor.Ru.* - 2020. - T.19. - №3. - С. 53-56.
6. Pervyye rezultaty dlitel'nogo dinamicheskogo monitoringa detey s bronkhial'noy astмой tyazhelogo persistiruyushchego nekontroliruyemogo techeniya/ L.S. Namazova-Baranova, Ye.A. Vishnova, Ye.A. Dobrynina [i dr.]// *Pediatricheskaya farmakologiya.* - 2016. - T.13. - №6. - S. 554-559.
7. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma/ Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L. [et al.]// *Eur. Respir. J.* - 2014. - Vol. 43(2). - P. 343-73.
8. Omalizumab in children with uncontrolled allergic asthma: review of clinical trial and real-world experience/ B. E Chipps, B. Lanier, H. Milgrom[et al.]// *J Allergy ClinImmunol.* - 2017. - Vol. 139 (5). P. 1431-1444.
9. EAACI Biologicals Guidelines-Recommendations for severe asthma. Agache I, Akdis CA, Akdis M. [et al.]// *Allergy.* - 2021. - Vol. 76(1). - P.14-44.
10. Sura M.V. Optimizatsiya podkhodov k oplate lekarstvennoy terapii s primeneniym genno-inzhenerykh biologicheskikh preparatov i selektivnykh immunodepressantov za schet sredstv sistemy OMS v usloviyakh dnevnogo stacionara na regional'nom urovne/ M.V. Sura, T.V. Boyarskaya, Ye.V. Derkach// *Meditsinskiye tekhnologii. Otsenka i vybor.* - 2021. - № 3 (43). - S. 53-63.
11. Severe asthma in children: current goals and unmet needs/ A. Licari, S. Manti, E. Chiappini [et al.]// *Pediatr Allergy Immunol.* - 2020. - Vol. 31 Suppl. 24. - P. 40-42.
12. Sergiyenko D.F. Targetnaya terapiya bronkhial'noy astmy u detey: klinicheskiy opyt/ D.F. Sergiyenko, A.A. Shilova, N.A. Il'yenkova// *Farmateka.* - 2021. - T.28. - №10. - S. 79-83.
13. Efficacy and safety of treatment with biologics (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines-recommendations on the use of biological in severe asthma/ I. Agache, J. Beltran, C. Akdis[et al.]// *Allergy.* - 2020. - Vol. 75 (5). - P. 1023-1042.
14. Instruksiya po meditsinskomu primeniyu lekarstvennogo preparata KsolarR. Registratsionny nomer: LP-004376 ot 21.05.2021. [Instructions for medical use of the drug Xolair. Registration number: LP-004376 dated May 21, 2021. (In Russ).]
15. Treatment benefit with omalizumab in children by indicators of asthma severity/ S. J Szeffler, T. B Casale, T. Haselkorn [et al.]// *J Allergy Clin Immunol Pract.* - 2020. - Vol. 8 (8). - P. 2673-2680.
16. Omalizumab i modifikatsiya yestestvennogo techeniya bronkhial'noy astmy/ N.P. Knyazheskaya, E.KH. Anayev, A.S. Belevskiy [i dr.]// *Meditsinskiy sovet.* - 2021. - №16. - S. 17-25.
17. Clinical impact of omalizumab treatment in children with severe asthma: Report of a local experience/ V.Guibergia, M.J. Ramhrez-Farhas, V. Purez [et al.]// *Arch Argent Pediatr.* - 2019. - Vol. 117. - №2. - P. 115-120.

18. Aeroallergen sensitization, serum IgE and eosinophilia as predictors of response to omalizumab therapy during the fall season among children with persistent asthma/ W. J Sheehan, R. Z Krouse, A. Calatroni [et al.]// J Allergy Clin Immunol Pract.- 2020.- Vol. 8 (9).- P. 3021-3028.
19. Kamayev A.V. Kriterii otbora pediatricheskikh patsiyentov dlya bazisnoy terapii omalizumabom kak glavnyy faktor dolgosrochnogo podderzhaniya kontrolya tyazhelyy bronkhial'noy astmy/ A.V. Kamayev, I.V. Makarova, O.V. Trusova// Pediatriya.- 2018.- T.97.- №2.- S. 61-74.
20. Dlitel'nyy kurs terapii omalizumabom u detey s tyazhelyy persistiruyushchey nekontroliruyemoy bronkhial'noy astmoy: otsenka rezul'tatov po dannym lokal'nogo registra/ Ye.A. Vishnova, L.S. Namazova-Baranova, Ye.A. Dobrynina [i dr.]// Pediatricheskaya farmakologiya.- 2018.- T.15.- №2.- S. 149-158.
21. Kurochkina M.V. Opyt primeneniya preparata omalizumab (ksolar) v terapii tyazhelyy atopicheskoy nekontroliruyemoy bronkhial'noy astmy u detey v Chelyabinskoy oblasti/ M.V. Kurochkina, A.A. Batrakova// Pediatricheskiy vestnik Yuzhnogo Urala.- 2018.- №2.- S. 41-45.
22. Omalizumab: opyt primeneniya u detey s tyazhelyy bronkhial'noy astmoy, prozhivayushchikh v Rostovskoy oblasti/ O.Ye. Semernik, A.A. Lebedenko, T.D. Tarakanova [i dr.]// Allergologiya i immunologiya v pediatrii.- 2019.- №3 (58).- S. 33-38.
23. Fu Z. Efficacy and safety of omalizumab in children with moderate-to-severe asthma: a meta-analysis/ Z. Fu, Y. Xu, C. Cai// J Asthma.- 2021.- Vol. 58 (10).- P. 1350-1358.
24. Novik G.A. Bolezn'- modifitsiruyushchaya terapiya bronkhial'noy astmy: mesto omalizumaba/ G.A. Novik, S.N. Avdeyev, YU.V. Solovkina// Pul'monologiya.- 2020.- №30 (6).- S. 822-830.
25. Exercise as medicine in multiple sclerosis-time for a paradigm shift: preventive, symptomatic, and disease-modifying aspects and perspectives/ U. Daglas, M. Langescov-Christensen, E. Stenager [et al.]// Curr Neurol Neurosci.- 2019.- Vol. 19(11).- P.88.
26. Pediatric use of omalizumab for allergic asthma/ G. Battista Pagno, R. Castagnoly, S. Arasi Chiappini [et al.]// Expert Opin Biol Ther.- 2020.- Vol. 20 (7).- P. 695-703.

УДК 616-073.75

© Коллектив авторов, 2022

С.Ф. Нурлыгаянов¹, О.В. Верзакова¹, А.И. Габитов², И.В. Верзакова¹, А.Т. Бикмеев²
**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИАГНОСТИКИ
 ВНУТРИГЛАЗНЫХ ОПУХОЛЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИСКУССТВЕННОГО
 ИНТЕЛЛЕКТА И КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Уфимский государственный авиационный технический университет», г. Уфа

Цель исследования: оценка эффективности диагностики программного решения, определяющего опухоли глаза на снимках компьютерной томографии (КТ).

Материал и методы. В статье представлены этапы разработки программного решения, определяющего опухоли глаза на снимках КТ. Сравнивалась эффективность работы врача-рентгенолога и программного обеспечения в диагностике внутриглазных опухолей.

Результаты и обсуждение. В ходе исследования разработаны этапы программного решения по диагностике внутриглазных опухолей на КТ с использованием метода сравнения гистограмм. Эффективность искусственного интеллекта составила 62,5% – врач выявил 8 снимков КТ с опухолью глаз, а программное решение – лишь 5.

Заключение. По результатам исследования выявлены недостатки метода гистограмм, которые стали причиной низкой эффективности программного решения при диагностике опухолей глаза по сравнению с эффективной работой врача-рентгенолога.

Ключевые слова: искусственный интеллект, опухоль глаза, компьютерная томография.

S.F. Nurlygayanov, O.V. Verzakova, A.I. Gabitov, I.V. Verzakova, A.T. Bikmееv
**COMPARATIVE ANALYSIS OF THE RESULTS OF THE DIAGNOSIS OF
 INTRAOCULAR TUMORS USING ARTIFICIAL INTELLIGENCE AND COMPUTED
 TOMOGRAPHY**

Purpose: development of a software solution that identifies eye tumors on computed tomography (CT) images.

Material and methods. The article provides an overview of the stages of developing a software solution that identifies eye tumors on CT scans. Comparison of the effectiveness of a radiologist and a software solution.

Results and discussion. During the study, the stages of a software solution for the diagnosis of intraocular tumors on CT using the histogram comparison method were developed, the effectiveness of artificial intelligence was 62.5%, the doctor identified 8 CT images with an eye tumor, the software solution revealed only 5.

Conclusions. According to the results of the study, the shortcomings of the histogram method were revealed, which caused the low efficiency of the software solution in the diagnosis of eye tumors, compared with the effectiveness of the radiologist.

Key words: artificial intelligence, eye tumor, computed tomography.

Системы искусственного интеллекта становятся неотъемлемой частью нашей жизни, не исключая и отрасль здравоохранения. На сегодняшний день уже существуют высокоинтеллектуальные устройства, которые могут повысить точность диагностики, прогно-

зировать течение болезни, составлять индивидуальный план лечения и реабилитации. В последние годы метод глубокого машинного обучения привлекает большое внимание специалистов. Алгоритмы глубокого обучения могут автоматически изучать представленные

инструментальные данные без необходимости предварительной оценки специалистами (людьми). Этот подход, основанный на анализе инструментальных данных, позволяет использовать определение более абстрактных функций, делая их более информативными и обобщенными. Таким образом, глубокое обучение может автоматически определять фенотипические характеристики тканей человека, обещая существенное увеличение скорости диагностики и улучшение клинической помощи [1].

Офтальмология находится на этапе революционных изменений в скрининге, диагностике и лечении глазных заболеваний. Цифровая трансформация здравоохранения способствует появлению компьютерных технологий, известных как «глубокое обучение» (DL), которые могут изменить концепцию офтальмологической практики.

Среди новообразований органа зрения внутриглазные опухоли занимают второе место, большинство из них злокачественные [2]. Среди интраокулярных опухолей чаще всего встречаются опухоли нейроэктодермального, миогенного генеза. Не во всех офтальмологических клиниках и центрах возможен анализ компьютерных томограмм (КТ) при опухолях глаза, что обуславливает необходимость разработки новейших технологий диагностики с помощью искусственного интеллекта. В частности, нашей основной целью является разработка программного обеспечения, определяющего опухоли глаза на снимках КТ с точностью не менее 90%.

Цель исследования – оценка эффективности диагностики программного решения, определяющего опухоли глаза на снимках КТ.

Материал и методы

В настоящее время опухоль (тумор, бластома, новообразование, неоплазма) определяется как патологический процесс, возникающий ввиду изменения генетического аппарата клеток, в результате чего развиваются опухолевый бесконтрольный (автономный) рост и безудержное размножение клеток с потерей их способности к дифференцировке и апоптозу [3]. При этом гистограмма представляет собой «функцию, аргументом которой

являются всевозможные уровни яркости (или интенсивности), а значением является количество точек, которые принимают данный уровень яркости» [4]. Гистограмма позволяет оценить количество и разнообразие оттенков изображения, а также общий уровень яркости.

В исследование включены 100 пациентов, из них 62,3% женщины, 37,7% мужчины в возрасте 50±25 лет. Всем пациентам в период с 01.02.2020 по 10.12.2021 г. проведена КТ черепа.

Результаты и обсуждение

На сериях КТ видны интраокулярные опухоли, которые представляют собой высокоплотные образования, составляющие 20-50 единиц по шкале Хаунсфилда (HU), расположенные внутри полости глазного яблока, с ровными четкими контурами чаще неправильной формы (рис. 1). При этом размеры были вариабельны.

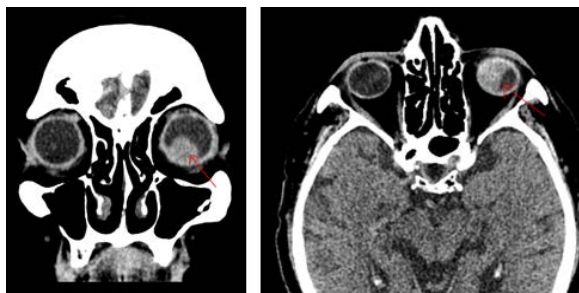


Рис. 1. КТ опухоли глаза

Для определения наличия опухоли нами использовался метод гистограмм. Поскольку опухоль на снимке выглядит более яркой областью относительно здоровой ткани в той же области, предполагается, что гистограмма глаза с опухолью смещена в сторону увеличения интенсивности.

Перед применением метода сравнения гистограмм интенсивности проводилась предобработка снимков: приведение снимка к шкале Хаунсфилда [5]; удаление из снимка объектов, не относящихся к исследованию (рис. 2); восстановление вертикальной ориентации пациента для увеличения точности определений положения глаз (рис. 3); вычисление положения и размера левого и правого глаза (рис. 4); обрезка по заданному размеру (рис. 5-6).

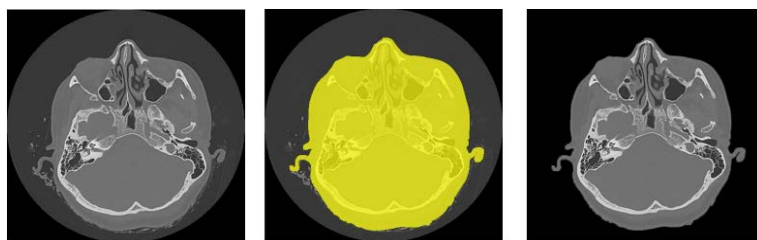


Рис. 2. Очистка изображения

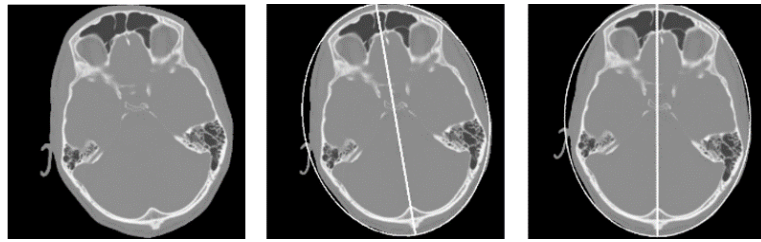


Рис. 3. Восстановление вертикальной ориентации пациента



Рис. 4. Определение положений глаз

В данном случае сравниваются гистограммы для глаз двух здоровых людей (рис. 7). Отчетливо видно сходство между двумя графиками: для здорового глаза наблюдается преобладание количества пикселей с интенсивностью от 0 до 20 по шкале Хаунсфилда. На рис. 8-9 представлены КТ глаза без патологии и глаза с опухолью.

В отличие от параметров гистограммы глаза без патологии, на снимке с опухолью преобладают значения в диапазоне от 20 до 50 единиц по шкале Хаунсфилда, что позволяет определить наличие опухоли.

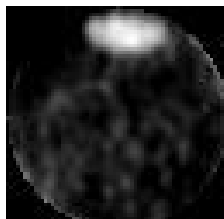


Рис. 5. КТ первого глаза

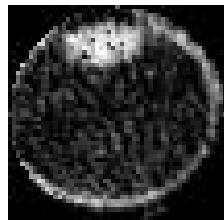


Рис. 6. КТ второго глаза

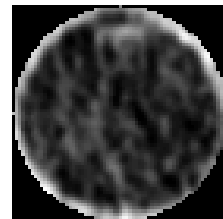


Рис. 8. КТ глаза без патологии

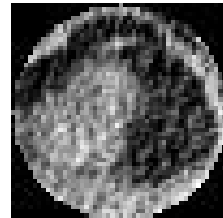


Рис. 9. КТ глаза с опухолью

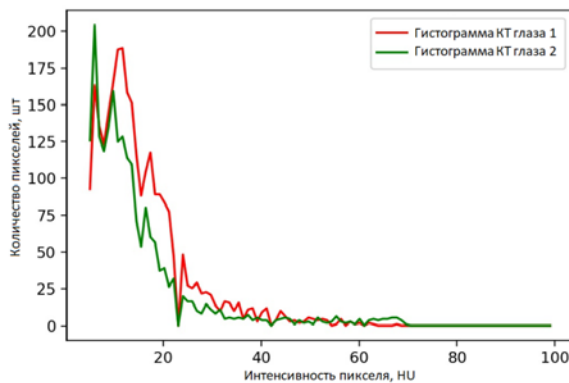


Рис. 7. Гистограмма снимков КТ глаз без патологии

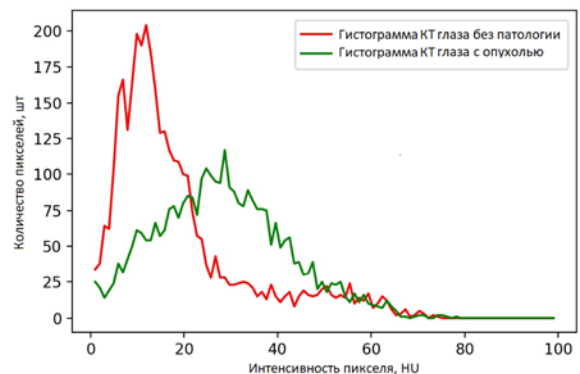


Рис. 10. Сравнительная гистограмма снимков КТ глаза без патологии и глаза с наличием опухоли

Как видно из рис. 10, наблюдается явное смещение гистограммы в сторону большей интенсивности относительно здорового

Анализ снимков КТ врачом-рентгенологом выявил 8 снимков с опухолью глаз, 92 без патологии глаз. В то же время анализ снимков КТ программным решением на основе метода сравнения гистограмм выявил 10 снимков с опухолью глаз, 90 снимков без пато-

логии. При этом 3 снимка с минимальными размерами опухоли (рис. 11) не были зафиксированы программой, а 5 снимков с артефактами (рис. 12) были определены как опухоли.

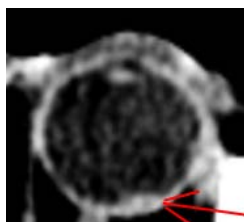


Рис. 11. КТ опухоли глаза

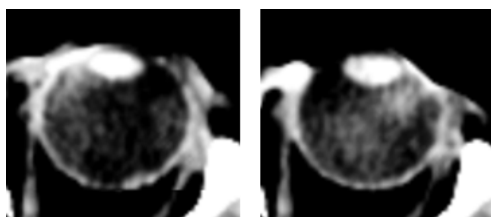


Рис. 12. Артефакты снимка КТ

Эффективность работы врача-рентгенолога по сравнению с эффективностью программного решения при диагностике опухолей глаз на снимках КТ составила 62,5% (8 снимков КТ с опухолью глаз выявил врач-рентгенолог, 5 снимков КТ с опухолью глаз выявило программное решение).

Заключение

Данный метод помогает определить опухоль на снимке при выполнении следующих условий: опухоль должна быть достаточно большого размера, чтобы имело место смещение графика гистограммы и отсутствие артефакта снимка.

Дальнейшие исследования будут направлены на преодоление вышеописанных трудностей и на улучшение работы алгоритма программного решения.

Сведения об авторах статьи:

Нурлыгаянов Салават Фердинантович – 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: agrail66@yandex.ru.

Верзакова Ольга Владимировна – к.м.н., доцент 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.

Габитов Артур Ильдарович – студент кафедры высокопроизводительных вычислительных технологий и систем общенаучного факультета ФГБОУ ВО УГАТУ. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Карла Маркса, д. 12. E-mail: gabitoff.ar@yandex.ru.

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

Бикмеев Александр Тимерзянович – к.ф.-м.н., доцент кафедры высокопроизводительных вычислительных технологий и систем общенаучного факультета ФГБОУ ВО УГАТУ. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Карла Маркса, 12.

ЛИТЕРАТУРА

- Петрунина, И.В. Искусственный интеллект в медицинских экспертно-диагностических системах / И.В. Петрунина, В.М. Черепов // Шаг в будущее: искусственный интеллект и цифровая экономика: материалы 1-й Международной научно-практической конференции (4-5 декабря 2017 г., Москва). – М.: Государственный университет управления, 2017. – Вып. 3. – С. 338-343.
- Глазные болезни. Учебник / под ред. В.Г. Копаевой. – 4-е изд. – М.: Офтальмология, 2018. – С. 370-392.
- Пауков, В.С. Опухоли / под ред. В.С. Паукова // Патологическая анатомия: в 2 т. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – Т. 1. Общая патология. – С. 184-235.
- Тропченко А.А. Методы вторичной обработки изображений / А.А. Тропченко, А.Ю. Тропченко. Методы вторичной обработки и распознавания изображений. – СПб.: Университет ИТМО, 2015. – С. 10-51.
- Pérez-García F., TorchIO: a Python library for efficient loading, preprocessing, augmentation and patch-based sampling of medical images in deep learning / F. Pérez-García, R. Sparks, S. Ourselin // Comput. Methods Programs Biomed. – 2021. – Vol. 208. – P. 106236.

REFERENCES

- Petrulina I.V., Cherepov V.M. Artificial intelligence in medical expert diagnostic systems. A step into the future: artificial intelligence and the digital economy: materials of the 1st International scientific and practical conference (December 4-5, 2017, Moscow). Moscow: State University of Management; 2017. Issue 3. P. 338-343. (in Russ.).
- Glaznye bolezni. Uchebnik / pod red. V.G. Kopaevoj. 4th ed. Moscow: Ophthalmology; 2018. P. 370-392. (in Russ.).
- Paukov V.S. Tumors. Pathological anatomy: in 2 vol. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. Vol. 1. P. 184-235. (in Russ.).
- Tropchenko, A.A., Tropchenko A.Yu. Methods of secondary image processing. Methods of secondary processing and image recognition. St. Petersburg: ITMO University; 2015. P. 10-51. (in Russ.).
- Pérez-García F., Sparks R., Ourselin S. TorchIO: a Python library for efficient loading, preprocessing, augmentation and patch-based sampling of medical images in deep learning. Comput. Methods Programs Biomed. 2021;208:106236. (in Engl.). doi: 10.1016/j.cmpb.2021.106236.

Р.Н. Зеленцов, А.А. Трофимова, В.В. Попов, И.А. Новикова
**АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ КОМОРБИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ
СТАРШЕ 60 ЛЕТ С ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**
*ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Архангельск*

Цель исследования: выявление особенностей сопутствующей соматической патологии у пациентов офтальмологического профиля в возрасте старше 60 лет.

Материал и методы. Проведен анализ данных 44928 амбулаторных медицинских карт больных, получавших офтальмологическую помощь.

Результаты и обсуждение. Среди всех пациентов в Архангельской области, обратившихся за помощью к офтальмологу, сердечно-сосудистую патологию имеют более 2/3 больных старше 60 лет. Самой часто встречаемой нозологической формой является гипертоническая болезнь, которая отмечается у каждого второго пациента. На втором месте по распространенности стоит бронхиальная астма, встречающаяся почти у каждого пятого больного. Аллергические заболевания и сахарный диабет 2-го типа у 1/6 пациентов. Ишемическая болезнь сердца чаще всего встречается у пациентов с патологией хрусталика. Острый инфаркт миокарда и аортокоронарное шунтирование в анамнезе, сахарный диабет 2-го типа чаще наблюдаются у лиц с возрастной макулярной дегенерацией и заболеваниями зрительного нерва.

Заключение. Выявленные коморбидные заболевания у пациентов с офтальмологической патологией в возрасте старше 60 лет необходимо учитывать при совершенствовании медицинской помощи.

Ключевые слова: коморбидная патология, заболевания органа зрения, пожилой и старческий возраст.

R.N. Zelentsov, A.A. Trofimova, V.V. Popov, I.A. Novikova
**ANALYSIS OF THE STRUCTURE OF COMORBID DISEASES IN PATIENTS
OVER 60 YEARS OF AGE WITH OPHTHALMOLOGICAL PATHOLOGY**

The purpose of the study: to identify the features of concomitant somatic pathology in ophthalmological patients aged over 60.

Material and methods. Data analysis of 44928 outpatient medical records of patients receiving ophthalmological care was carried out.

Results and discussion. Among all patients in the Arkhangelsk region who sought help from an ophthalmologist, more than 2/3 of patients older than 60 years have cardiovascular pathology. The most common nosological form is hypertension, which is noted in every second patient. The second most common is bronchial asthma, which occurs in almost every fifth patient. Allergic diseases and type 2 diabetes mellitus occur in 1/6 of patients. Coronary heart disease is most often found in patients with lens pathology. Acute myocardial infarction and coronary artery bypass grafting in the anamnesis, type 2 diabetes mellitus are more often observed in people with age-related macular degeneration and diseases of the optic nerve.

Conclusion. The identified comorbid diseases in patients with ophthalmological pathology over the age of 60 years should be taken into account when improving medical care.

Key words: comorbid pathology, diseases of the visual organ, elderly and senile age.

В настоящее время во всем мире наблюдается старение населения, сопровождается увеличением доли лиц старше 60 лет. Пожилые больные в амбулаторно-поликлинических учреждениях составляют более 50% от общего числа пациентов [8]. Распространенность коморбидной патологии значительно увеличивается у лиц в возрасте старше 65 лет. У большинства пациентов (65-90%) наблюдается сердечно-сосудистая коморбидность [1,4].

По данным ВОЗ более 70% слепоты обусловлены развитием глаукомы, катаракты, патологии сетчатки и зрительного нерва. По прогнозам количество слепых пациентов вследствие катаракты в мире к 2025 году составит 40 млн. [5]. Данная проблема наиболее часто встречается у лиц пожилого возраста, что существенно снижает качество жизни пациентов, теряющих зрение [9].

С возрастом значительно снижаются адаптационные и резервные возможности организма, изменяется чувствительность к медикаментозным средствам и увеличивается

частота их побочных эффектов [2]. Так, в 60 лет она возрастает в два раза, а после 70 лет – в 7 раз. В связи с этим с учетом имеющихся заболеваний очень важен индивидуальный подход к каждому пациенту [3,15].

В настоящее время крайне мало научных работ, посвященных коморбидной соматической патологии у пациентов пожилого и старческого возраста с заболеваниями органов зрения.

Цель исследования – выявить особенности сопутствующей соматической патологии у пациентов в возрасте старше 60 лет офтальмологического профиля.

Материал и методы

Нами был проведен анализ амбулаторных карт пациентов в возрасте старше 60 лет, получавших офтальмологическую помощь на территории Архангельской области в период с 2009 по 2020 годы. Анализовались наличие сопутствующей соматической патологии и жалобы пациентов. Общее количество лиц старше 60 лет составило 44928 человек; из них 30027 – лица женского пола и 14901 – мужского.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами качественной клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Северного государственного медицинского университета. Проводился анализ по наиболее часто встречаемым нозологическим формам патологии органа зрения у лиц в возрасте старше 60 лет: патология хрусталика (катаракта и артефакция), глаукома, возрастная макулярная дегенерация (ВМД), другие заболевания сетчатки и патология зрительного нерва.

Обработка результатов осуществлялась с помощью пакета прикладных статистических программ SPSS Statistics (версия 23.00, лицензия Z125-5301-14). Для оценки различий по частоте встречаемости использовался Хи-квадрат Пирсона. Для выявления взаимосвязей между показателями применялся корреляционный анализ Пирсона.

Результаты и обсуждение

Анализ амбулаторных карт пациентов в возрасте старше 60 лет с патологией органа зрения позволил выявить наличие сопутствующей соматической патологии. С сердечно-сосудистой патологией отмечено 2/3 (72,22%) офтальмологических пациентов старшего возраста. Наиболее часто встречаемой была гипертоническая болезнь (ГБ), которая отмечалась у каждого второго пациента. На втором месте по распространенности стояла бронхиальная астма (БА), имевшаяся почти у каждого пятого больного. Далее по частоте были аллергические заболевания (АЗ) и сахарный диабет 2-го типа (СД), которые отмечались у каждого шестого пациента. Самой редкой патологией были хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и гипотиреоз (ГТ). Каждый пациент старше 60 лет с офтальмологической патологией в среднем имел $1,18 \pm 0,11$ соматических заболеваний (см. рисунок).



Рис. Распространенность сопутствующей соматической патологии у пациентов пожилого и старческого возраста с офтальмологическими заболеваниями (%)

Исходя из полученных данных, можно отметить, что частота встречаемости соматической патологии среди пациентов в возрасте старше 60 лет на основе данных амбулаторных медицинских карт была существенно ниже, чем среди контингента соматических клиник. Так, в исследовании, проведенном в Архангельской области, у лиц пожилого возраста в среднем отмечается 6 заболеваний [7]. По данным исследования С.В. Иванова и Ю.Д. Губарева [6] для пациентов пожилого и старческого возраста с нарушением зрения характерен высокий индекс ($5,7 \pm 0,3$) полиморбидности. Полученные расхождения в нашем исследовании, вероятно, можно объяснить тем, что врачи-офтальмологи большее внимание уделяют патологии органа зрения и в мень-

шей степени – сбору анамнеза на наличие сопутствующей соматической патологии.

Выявленная нами частота встречаемости ГБ была несколько ниже популяционных показателей среди лиц старше 60 лет. В нашей стране ГБ встречается в 60% случаев у лиц в возрасте старше 60 лет, а старше 80 лет – почти в 80% случаев [13].

Сахарный диабет (СД) был выявлен нами у 13,51% пациентов пожилого и старческого возраста с патологией органа зрения, что несколько ниже, чем в среднем среди популяции пациентов старше 60 лет. Так, по результатам исследования И.И. Дедова и соавт. [14] СД встречается в среднем у 13,7% мужчин и 16,4% женщин в возрасте старше 60 лет. Стоит отметить, что по данным этих ав-

торов в 2021 году диабетическая ретинопатия у 13,5% пациентов с СД 2-го типа.

Выявленная частота БА и АЗ у лиц с патологией органа зрения была выше, чем среди населения в целом, что, можно объяснить более пристальным вниманием врачей-офтальмологов к сбору аллергологического анамнеза в связи с применением медикаментозного и оперативного лечения.

Анализ сопутствующей патологии у лиц старше 60 лет с разными нозологическими формами заболеваний органа зрения (см. таблицу) показал, что при поражении хрусталика в виде катаракты и артефакции, чаще всего наблюдалась ГБ, которая встречалась у каждого второго пациента. Далее по частоте встречаемости следовала БА, диагностируемая у каждого пятого больного. Несколько реже, примерно у 1/6 пациентов, отмечались АЗ и у 1/10 – СД, ИБС диагностировалась при

данной патологии наиболее часто ($p < 0,05$) в сравнении с остальными нозологическими формами патологии органа зрения (табл.).

При глаукоме так же, как и при патологии хрусталика, на первом месте была ГБ, отмечающаяся у более 1/2 пациентов пожилого и старческого возраста и несколько реже, чем при патологии хрусталика. На втором месте по частоте встречаемости была также отмечена БА, СД был выявлен почти у 10% пациентов, а АЗ встречались достоверно реже, чем при патологии хрусталика ($p < 0,05$). Обращает на себя внимание тот факт, что у пациентов с глаукомой реже встречались ИБС ($p < 0,05$) и ОИМ ($p < 0,05$) в сравнении с пациентами с патологией хрусталика. Исходя из этого, можно судить о том, что у пациентов в возрасте старше 60 лет с глаукомой в сравнении с пациентами с катарактой реже встречается сердечно-сосудистая патология (табл.).

Таблица

Распространенность сопутствующей соматической патологии у пациентов пожилого и старческого возраста с разными нозологическими формами патологии органа зрения (абс. ч., %)

Нозологические формы заболеваний	Патология хрусталика		Глаукома		Возрастная макулярная дегенерация		Другие заболевания сетчатки		Заболевания зрительного нерва	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
ГБ	14313	56,60	5693	51,09	317	49,84 а*	3709	50,61	268	50,28
ИБС	2409	9,53	703	6,31 а*	39	6,13а*	294	4,01 а**	30	5,63 а*
ОИМ	1003	3,97	205	1,84 а*	31	4,87 б***	231	3,15а*	31	5,82 б***
АКШ	238	0,94	72	0,64	10	1,57б*	70	0,96	11	2,06 а*б*г*
ОНМК	1794	7,09	442	6,92	44	6,91	335	4,57 а**б*в*	98	18,39 а***б***в* **г***
СД	2731	10,81	1101	9,88	256	40,25 а*** б***	1767	24,11 а*** б*** в**	215	40,34 а***б***г** **
БА	4996	19,76	2028	18,20	87	13,68 а**б**	995	13,58 а**б**	95	17,82 в*г*
ХОБЛ	146	0,58	57	0,51	2	0,31	10	0,14 а*б*	1	0,19 а*б*
АЗ	4064	16,14	1043	9,36 а*	109	17,14 б*	840	11,46 а*в*	62	11,63 а*в*
ГТ	119	0,47	35	0,31	2	0,31	33	0,45	5	0,94 б*в*
Всего...	25287		11143		636		7329		533	

Примечание. Различия достоверны при: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$; а – в сравнении с патологией хрусталика, б – глаукомой, в – ВМД, г – с другими заболеваниями сетчатки.

При возрастной макулярной дегенерации (ВМД) самой частой сопутствующей патологией была ГБ, у каждого второго пациента. У лиц с ВМД по сравнению с лицами с глаукомой достоверно чаще встречались ОИМ ($p < 0,001$) и АКШ ($p < 0,05$), но по сравнению с пациентами с патологией хрусталика реже отмечались ИБС ($p < 0,05$) и ГБ ($p < 0,05$). Можно отметить, что у пациентов с ВМД реже встречается сердечно-сосудистая патология, но при этом чаще встречаются ее осложнения. Второй по частоте встречаемости сопутствующей соматической патологии при ВМД был СД, который отмечен у 40% пациентов, что достоверно в 4 раза чаще, чем при патологии хру-

сталика ($p < 0,001$) и при глаукоме ($p < 0,001$). В то же время у пациентов с данной патологией чаще отмечались АЗ в сравнении с пациентами с глаукомой ($p < 0,05$), но при этом БА реже наблюдалась в сравнении с патологией хрусталика ($p < 0,01$) и глаукомой ($p < 0,01$). Обобщая полученные данные, можно отметить, что при ВМД в сравнении с остальной офтальмологической патологией реже встречались сердечно-сосудистые заболевания, но при этом чаще отмечались их осложнения и СД.

При остальных ретинопатиях, за исключением ВМД, у пациентов в возрасте старше 60 лет достоверно реже наблюдались сердечно-сосудистые заболевания в сравне-

нии с лицами с патологией хрусталика. Так, достоверно реже встречались ИБС ($p < 0,05$), ОИМ ($p < 0,05$) и ОНМК ($p < 0,05$). Сахарный диабет встречался чаще при патологии хрусталика ($p < 0,001$) и глаукоме ($p < 0,001$), но при ВМД ($p < 0,01$), БА и ХОБЛ встречался реже, чем при патологии хрусталика ($p < 0,01$ и $p < 0,05$) и глаукоме ($p < 0,01$ и $p < 0,05$). Аллергические заболевания отмечались реже, чем при патологии хрусталика ($p < 0,05$) и ВМД ($p < 0,05$). Сравнительный анализ позволяет заключить, что у пациентов с ретиальной патологией, за исключением ВМД, отмечается более частое наличие СД и более редкая встречаемость БА и АЗ.

Гипертоническая болезнь была на первом месте по частоте встречаемости и при заболеваниях зрительного нерва. Несмотря на то, что частота ГБ не отличалась от других нозологических форм, обращает на себя внимание тот факт, что ОНМК в анамнезе было выявлено у почти каждого пятого пациента. Это достоверно чаще, чем при всех остальных нозологических формах патологии органа зрения ($p < 0,001$). Аортокоронарное шунтирование встречалось чаще, чем при патологии хрусталика ($p < 0,05$), глаукоме ($p < 0,05$) и заболеваниях сетчатки, за исключением ВМД ($p < 0,05$). Сахарный диабет был выявлен у более 2/5 пациентов и схож по уровню с ВМД. Сахарный диабет у пациентов с заболеванием зрительного нерва встречался чаще в сравнении с пациентами с патологией хрусталика ($p < 0,001$), глаукомой ($p < 0,001$) и ретиальной патологией, не включающей ВМД ($p < 0,001$). Бронхиальная астма встречалась так же часто, как при патологии хрусталика и глаукоме, но реже при ВМД ($p < 0,05$) и других заболеваниях сетчатки ($p < 0,05$). Аллергические заболевания встречались реже, чем при патологии хрусталика ($p < 0,05$) и ВМД ($p < 0,05$). Обобщая вышесказанное можно отметить, что при заболеваниях зрительного нерва наиболее частыми сопутствующими заболеваниями являются ГБ, СД и ОНМК.

Таким образом, наиболее частым сопутствующим заболеванием у больных старше 60 лет с разными нозологическими формами патологий органа зрения является ГБ, а ИБС чаще всего наблюдается у пациентов с патологией хрусталика; ОИМ, АКШ и СД чаще всего встречаются у лиц с ВМД и заболеваниями зрительного нерва; ОНМК в анамнезе чаще всего имеют пациенты с заболеваниями зрительного нерва; БА и ХОБЛ наиболее часто встречаются при патологии хрусталика и глаукоме, а АЗ – при патологии хрусталика и

ВМД; ГТ чаще отмечается при заболеваниях зрительного нерва.

Нами был проведен анализ корреляционных взаимосвязей сопутствующей патологии и жалоб пациентов старше 60 лет, который выявил наличие связи ГБ и жалоб больных на снижение зрения ($r = 0,41$; $p = 0,013$) и мелькание «мушек» ($r = 0,55$; $p = 0,002$), что указывает на сосудистый характер поражения органа зрения. Полученные нами данные соответствуют результатам исследований других авторов. Так, Д.И. Трухан и О.И. Лебедев [11] к числу наиболее частых субъективных симптомов ГБ относят снижение остроты зрения, мелькание «мушек», пятен, кругов перед глазами. Объясняются эти симптомы изменениями сосудов глазного дна (сетчатка глаза), которые являются объективными признаками поражения органов-мишеней, а гипертоническая ретинопатия (кровоизлияния или экссудаты, отек соска зрительного нерва) – ассоциированными клиническими состояниями.

Выявлена взаимосвязь СД с такими жалобами, как снижение зрения ($r = 0,35$; $p = 0,026$), дискомфорт в глазах ($r = 0,29$; $p = 0,037$), ощущение пятен ($p = 0,029$). Полученные нами данные можно объяснить исследованиями Д.И. Трухана и С.Н. Филимонова [12], которые отмечают, что диабетическая ретинопатия является одной из основных причин слепоты среди населения развитых стран мира. Сахарный диабет ассоциируется с быстрым развитием катаракты. Помимо ретинопатии и катаракты при СД развиваются: вторичная неоваскулярная глаукома, поражение роговицы в виде точечных кератопатий, рецидивирующих эрозий, трофическая язва, эндотелиальная дистрофия; а также блефариты, блефароконъюнктивиты, воспаление в форме ячменя, иридоциклиты, а иногда поражаются глазодвигательные нервы.

У пациентов с БА была выявлена взаимосвязь с жалобами на слезотечение ($r = 0,49$; $p = 0,007$). По данным Д.И. Трухана и О.И. Лебедева [10] у пациентов с БА наиболее часто отмечаются изменения со стороны органа зрения: конъюнктивиты – наряду с другими экстрапульмональными признаками аллергии (риниты, кожные проявления, пищевая аллергия). Негативное влияние на орган зрения может быть связано с использованием в комплексном лечении глюкокортикостероидных гормонов.

Выводы

Сердечно-сосудистую патологию имеют более 2/3 пациентов пожилого возраста офтальмологического профиля. Самой часто встречаемой патологией является ГБ, которая отмечается у каждого второго пациента. На

втором месте по распространенности стоит БА, встречающаяся почти у каждого пятого больного. Далее по частоте встречаемости следуют АЗ и СД, наблюдающиеся у 1/6 пациентов.

Частота встречаемости соматической патологии, в первую очередь сердечно-сосудистой, среди пациентов с патологией органа зрения на основе данных амбулаторных карт существенно ниже, чем среди контингента соматических клиник. В то же время выявленная относительно более высокая частота БА и АЗ, вероятно, объясняется более пристальным вниманием к сбору аллергологического анамнеза.

Ишемическая болезнь сердца чаще всего встречается у пациентов с патологией хрусталика; ОИМ, АКШ и СД чаще всего встречаются у лиц с ВМД и заболеваниями зрительного нерва; ОНМК в анамнезе чаще наблюдаются у

пациентов с патологией зрительного нерва, БА и ХОБЛ наиболее часто встречаются при патологии хрусталика и глаукоме, а АЗ – при патологии хрусталика и возрастной макулярной дегенерации; ГТ чаще отмечается при заболеваниях зрительного нерва.

Были обнаружены взаимосвязи ГБ и жалоб пациентов старше 60 лет на снижение зрения и мелькание «мушек», а СД с такими жалобами, как снижение зрения, дискомфорт в глазах и ощущение пятна. У пациентов с БА чаще других нозологических форм имелись жалобы на слезотечение.

Выявленные особенности сопутствующей соматической патологии у пациентов в возрасте старше 60 лет офтальмологического профиля необходимо учитывать при совершенствовании медицинской помощи.

Сведения об авторах статьи:

Зеленцов Роман Николаевич – к.м.н., доцент кафедры семейной медицины и внутренних болезней ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России. Адрес: 163069, г. Архангельск, проспект Троицкий, 51. E-mail: zelentsovrn@gmail.com.

Трофимова Анастасия Александровна – аспирант кафедры семейной медицины и внутренних болезней ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России. Адрес: 163069, г. Архангельск, проспект Троицкий, 51. E-mail: aa.trofimova@mail.ru.

Попов Владимир Викторович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой семейной медицины и внутренних болезней ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России. Адрес: 163069, г. Архангельск, проспект Троицкий, 51. E-mail: fmi2008@mail.ru.

Новикова Ирина Альбертовна – д.м.н., профессор, профессор кафедры семейной медицины и внутренних болезней ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России. Адрес: 163069, г. Архангельск, проспект Троицкий, 51. E-mail: ianovikova@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артериальная гипертензия у взрослых: клинические рекомендации, 2020 / Ж.Д. Кобалава [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 149-218.
2. Екушева, Е.В. Пожилой пациент с коморбидной патологией в практике кардиолога / Е.В. Екушева // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2018. – № 11. – С. 26-29.
3. Есина, М.А. Структура соматической патологии у пожилых пациентов перед офтальмохирургическим вмешательством и возможности их адекватной предоперационной подготовки / М.А. Есина, М.П. Коган, В.В. Новикова // Современные технологии в офтальмологии. – 2014. – № 2. – С. 143-145.
4. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения / Р.Г. Оганов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 5-66.
5. Либман, Е.С. Слепота и инвалидность вследствие патологии органа зрения в России / Е.С. Либман, Е.В. Шахова // Вестник офтальмологии. – 2006. – № 1. – С. 35-37.
6. Медико-социальный портрет пациентов пожилого и старческого возраста с офтальмологической патологией / С.В. Иванов [и др.] // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2015. – № 1. – С. 191-192.
7. Попов, В.В. Особенности полиморбидной патологии у лиц пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией // В.В. Попов, И.А. Новикова, М.В. Трохова // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 4. – С. 3940.
8. Попов, В.В. Современные особенности качества оказания амбулаторно-поликлинической помощи лицам пожилого возраста / В.В. Попов, И.А. Новикова // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2019. – Т. 27, № 6. – С. 983-987.
9. Сиртуины и их роль в старении органа зрения. Обзор литературы / Л.К. Мошетьева [и др.] // Офтальмология. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 330-335.
10. Трухан, Д.И. Изменение органа зрения при заболеваниях внутренних органов // Д.И. Трухан, О.И. Лебедев // Справочник поликлинического врача. – 2012. – № 9. – С. 50-57.
11. Трухан, Д.И. Изменение органа зрения при соматических заболеваниях / Д.И. Трухан, О.И. Лебедев // Терапевтический архив. – 2015. – Т. 87, № 8. – С. 132-136.
12. Трухан Д.И. Клиника, диагностика и лечение основных эндокринных и гематологических заболеваний / Д.И. Трухан, С.Н. Филимонов. – Новокузнецк: Полиграфист, 2015. – 119 с.
13. Цыганкова, О.В. Особенности лечения артериальной гипертензии у пожилых пациентов в 2019 году. Об общеизвестном, дискуссионном и неожиданном / О.В. Цыганкова, М.С. Трошина, Л.Д. Латынцева // Российский журнал гериатрической медицины. – 2020. – № 1. – С. 64-73.
14. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 / И.И. Дедов [и др.] // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24, № 3. – С. 204-221.
15. J-curve revisited: An analysis of blood pressure and cardiovascular events in the treating to new targets (TNT) trial / S. Bangalore [et al.] // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31, № 23. – P. 2897-2908.

REFERENCES

1. Kobalava Z.D. [et al.]. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):149-218. (in Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
2. Ekusheva E.V. Elderly patient with comorbid pathology in the practice of a cardiologist. RMJ. Medical Review. 2018;(11):26-29. (in Russ.).

3. Esina M.A., Kogan M.P., Novikova V.V. Struktura somaticheskoi patologii u pozhilykh patsientov pered oftal'mokhirurgicheskim vmeshatel'stvom i vozmozhnosti ikh adekvatnoi predoperatsionnoi podgotovki (The structure of somatic pathology in elderly patients before ophthalmological intervention and the possibilities of their adequate preoperative preparation). *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii (Modern technologies in ophthalmology)*. 2014;(2):143-145. (in Russ.).
4. Oganov R.G. [et al.]. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5-66. (in Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
5. Libman E.S., Shakhova E.V. Blindness and disability due to pathology of the organ of vision in Russia. *The Russian Annals of Ophthalmology*. 2006;(1):35-37. (in Russ.).
6. Ivanov S.V. [et al.]. The medical and social portrait of elderly patients with an ophthalmological pathology. *Medical sciences. Scientific review*. 2015;(1):191-192. (in Russ.).
7. Popov V.V., Novikova I.A., Trokhova M.V. Features of multimorbidity in elderly and senile people with hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):3940. (in Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2021-3940
8. Popov V.V., Novikova I.A. The modern characteristics of quality of ambulatory polyclinic medical care of patients of elderly age. The problems of social hygiene, public health and history of medicine. 2019;27(6):983-987. (in Russ.). doi: 10.32687/0869-866X-2019-27-6-983-987.
9. Moshetova L.K. [et al.]. Sirtuins and their role in the aging Eye (Review). *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(3):330-335. (in Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2020-3-330-335.
10. Trukhan D.I., Lebedev O.I. Izmenenie organa zreniya pri zabolovaniyakh vnutrennikh organov (Changes in the organ of vision in diseases of the internal organs). *Spravochnik poliklinicheskogo vracha (Directory of a polyclinic doctor)*. 2012;(9):50-57. (in Russ.).
11. Trukhan D.I., Lebedev O.I. Change in the organ of vision in somatic diseases. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2015;87(8):132-136. (in Russ.). doi: 10.17116/terarkh2015878132-136.
12. Trukhan D.I., Filimonov S.N. Klinika, diagnostika i lechenie osnovnykh endokrinykh i gematologicheskikh zabolovaniy (Clinic, diagnosis and treatment of major endocrine and hematological diseases). *Novokuznetsk. Poligrafist*. 2015. 119 p.
13. Tsygankova O.V., Troshina M.S., Latyntseva L.D. Hypertension treatment in elderly patients in 2019: well-known, hot-topics and surprises. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;(1):64-73. (in Russ.). doi: 10.37586/2686-8636-1-2020-64-73.
14. Dedov I.I. [et al.]. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):204-221. (in Russ.). doi: 10.14341/DM12759.
15. Bangalore S. [et al.]. J-curve revisited: An analysis of blood pressure and cardiovascular events in the treating to new targets (TNT) trial. *Eur. Heart J*. 2010;31(23):2897-2908. (in Engl.). doi: 10.1093/eurheartj/ehq328.

УДК 616.31-002.157.21:616.34

© Коллектив авторов, 2022

О.А. Успенская¹, И.И. Фадеева¹, Д.А. Медведева¹, И.Н. Усманова²
**ОЦЕНКА БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ
 ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПАТОЛОГИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА**

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»

Минздрава России, г. Нижний Новгород

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

Кровь, как функционально подвижная система, является отражением всех физиологических процессов, протекающих в организме. Любое изменение в химическом составе крови может свидетельствовать не только о возникновении и развитии заболевания, но и о недостатке определенного микроэлемента или витамина. В связи с этим наиболее актуальным и важным является исследование ряда биохимических показателей крови при заболеваниях слизистой оболочки рта, особенно у пациентов с онкологическими заболеваниями экстраоральной локализации.

Цель работы: выявить и проанализировать показатели биохимического анализа крови у пациентов с заболеваниями слизистой оболочки полости рта на фоне экстраоральной онкопатологии.

Материал и методы. Для выполнения исследования было проведено комплексное клиничко-стоматологическое обследование, включающее оценку состояния слизистой оболочки полости рта, красной каймы губ, а также тканей пародонта, определены индексы КПУ, РМА, ПИ. У всех обследуемых была взята кровь для расширенного биохимического анализа.

Результаты. В ходе исследования пациентов было выявлено преобладание определенных видов стоматологических заболеваний на фоне экстраоральной онкопатологии. По результатам биохимического анализа крови были отмечены изменения, характерные для патологии печени.

Выводы. В результате проведенных исследований были выявлены изменения биохимических показателей крови, характерные для патологического состояния тканей печени.

Ключевые слова: онкологическая заболеваемость, стоматологический статус, заболевания слизистой полости рта, биохимический анализ крови.

O.A. Uspenskaya, I.I. Fadeeva, D.A. Medvedeva, I.N. Usmanova
**ASSESSMENT OF BIOCHEMICAL PARAMETERS OF THE BLOOD OF CANCER
 PATIENTS DEPENDING ON THE PATHOLOGY OF THE ORAL MUCOSA**

Blood, being a functionally mobile system, is a reflection of all physiological processes occurring in the body. Any change in the chemical composition of the blood may indicate not only the occurrence and development of the disease, but also the lack of a certain trace element or vitamin. In this regard, the most relevant and important is the study of a number of biochemical blood parameters in diseases of the oral mucosa, especially in patients with oncological diseases of extraoral localization.

Objective: to identify and analyze the indicators of biochemical blood analysis in patients with diseases of the oral mucosa against the background of extraoral oncopathology.

Material and methods. To perform the study, a dental examination was carried out, including an assessment of the state of the oral mucosa, the red border of the lips, as well as periodontal tissues, the index of CFE, RMA, PI was determined. All the subjects underwent a biochemical blood test with further analysis.

Results. The study revealed the predominance of certain types of dental diseases in patients against the background of extraoral oncopathology. According to the results of a biochemical blood test, changes characteristic of liver pathology were noted.

Conclusions. The study revealed changes in the biochemical parameters of blood, characteristic of the pathological state of liver tissues.

Key words: cancer incidence, dental status, diseases of the oral mucosa, biochemical blood test.

Кровь, как функционально подвижная система, является отражением всех физиологических процессов, протекающих в организме [1]. Постоянство химического состава организма является одним из важнейших условий его нормальной жизнедеятельности. Любое изменение в химическом составе крови может свидетельствовать не только о возникновении и развитии заболевания, но и о недостатке определенного микроэлемента или витамина. [2]. Поэтому для оценки работы большинства внутренних органов и систем человека уже не одно десятилетие успешно применяется метод биохимического анализа крови [3]. Данный метод выявляет количественно содержание в крови следующих показателей: общий белок, глюкоза, триглицериды, холестерин, бета-липопротеиды, альбумины, гамма-глобулины, альфа-глобулины, альфа-2-глобулины, бета-глобулины, С-реактивный белок, альфа-фетопропротеин, билирубин, ферменты, мочевиная кислота. Это один из лабораторных методов диагностики, отличающийся высокой степенью достоверности и помогающий в постановке диагноза [4-6].

Заболевания слизистой оболочки полости рта нередко являются одним из симптомов системных заболеваний, а в ряде случаев являются самостоятельной патологией, которая неизбежно приводит к изменению внутренней среды организма [7,8].

В связи с этим наиболее актуальным и важным является исследование ряда биохимических показателей крови при заболеваниях слизистой оболочки рта, особенно у пациентов с онкологическими заболеваниями экстраоральной локализацией [9,10,11]

Цель: изучение показателей биохимического анализа крови у пациентов с заболеваниями слизистой оболочки полости рта на фоне экстраоральной онкопатологии.

Материал и методы

Данное исследование было проведено на базе стационаров ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер». Проводили обследование стоматологического статуса (исследовали состояние слизистой оболочки полости рта, красной каймы губ, а также тканей пародонта, определяли индексы: КПУ (сумма кариозных, пломбированных и удаленных постоянных зубов у

обследуемого), РМА (папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (С. Парма, 1960)), ПИ (пародонтальный индекс (Рассел А., 1956)).

В исследовании участвовало 68 лиц женского пола в возрасте от 40 до 60 лет, проживающих в г. Нижний Новгород, с онкологическими заболеваниями экстраоральной локализации в анамнезе.

В основную группу вошли (n=54) лица женского пола в возрасте от 40 до 60 лет, проживающие в г. Нижний Новгород, имеющие в анамнезе экстраоральные онкологические процессы, а также заболевания слизистой оболочки полости рта.

В зависимости от наличия в анамнезе экстраоральной онкопатологии наблюдаемые лица женского пола распределились следующим образом – у 18 (33,3%) женщин – онкопатология матки, у 22 (40,7%) – онкопатология молочной железы, у 14 (25,9%) – онкопатология желудка.

В контрольную группу вошли 14 практически здоровых женщин в возрасте от 40 до 60 лет без сопутствующих заболеваний и заболеваний слизистой оболочки полости рта, проживающих в г. Нижний Новгород.

В группу сравнения были включены 14 женщин в возрасте от 40 до 60 лет с онкологическим заболеванием экстраоральной локализации в анамнезе без заболеваний слизистой оболочки полости рта, проживающие также в Нижнем Новгороде.

Патология слизистой оболочки рта наблюдалась у всех пациенток основной группы (n=54), при этом «географический язык» диагностирован у 10 (18,5%), гиперплазия нитевидных сосочков языка – у 14 (25,9%), кандидоз полости рта – у 16 (29,6%).

Всем обследуемым был проведен биохимический анализ крови при наличии в анамнезе экстраоральной онкопатологии и выявленной патологии слизистой оболочки рта.

Статистическую обработку данных выполняли по программе «SPSS Statistics» с использованием непараметрических методов (критерий Манна-Уитни для анализа достоверности различий между группами). Уровень значимости для всех методов статистического исследования составил 0,07.

Результаты и обсуждение

Анализ результатов биохимического исследования (рис. 1) выявил статистически значимые отличия АЛТ ($32,03 \pm 7,79$; $p \leq 0,03$) и АСТ ($27,15 \pm 2,46$, $p \leq 0,045$) у обследуемых пациенток с онкопатологией и группы контроля. Было отмечено статистически значимое снижение уровня общего белка ($68,2 \pm 1,9$) по сравнению с группой контроля ($p \leq 0,05$). Не было выявлено статистически значимых отклонений от нормальных значений данных показателей, поскольку все показатели укладывались в параметры нормы.

В связи с вышеизложенным у пациенток с онкологическими заболеваниями отмечаются тенденция к повышению показателей АЛТ и АСТ и тенденции к снижению общего белка по сравнению с группой контроля, что, вероятно, связано с изменениями, происходящими в печени при данной патологии.

Был проведен детальный анализ изменений биохимических показателей крови у пациенток с онкологическими заболеваниями и заболеваниями слизистой оболочки полости рта. В результате проведенного исследования были отмечены следующие изменения (рис. 2).

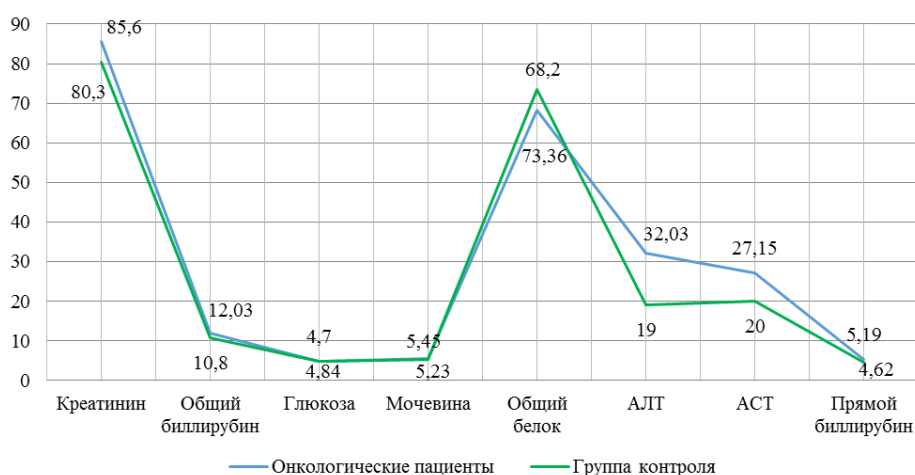


Рис. 1. Основные биохимические показатели крови пациентов с экстраоральной онкопатологией и группой контроля

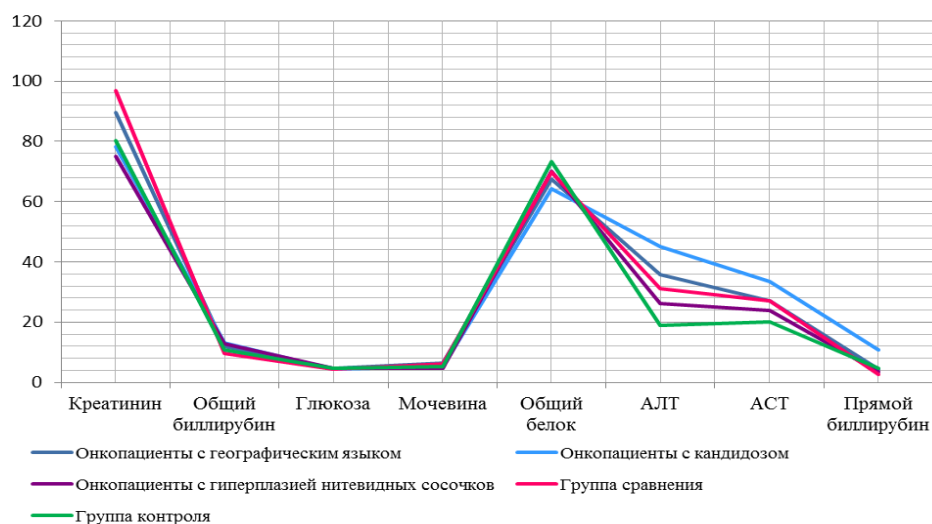


Рис. 2. Сравнительные биохимические показатели крови пациентов экстраоральной онкопатологией с заболеваниями слизистой оболочки рта, группы контроля и группы сравнения

В 18,5% случаев у пациенток с диагностированным самостоятельным заболеванием языка – географический глоссит – наблюдалась тенденция к увеличению в крови показателя АЛТ.

У пациенток на фоне кандидоза полости рта в 29,6% случаев в биохимических показателях крови выявлены статистически значимые отличия – уменьшение креатинина

($78,25 \pm 4,99$) и общего белка – ($64,32 \pm 3,98$) относительно группы контроля ($p \leq 0,02$) ($p \leq 0,07$).

Показатели АСТ были увеличены ($33,47 \pm 6,08$, $p \leq 0,07$). Уровни АЛТ и прямого билирубина в сыворотке крови имели тенденцию к увеличению.

Показатели крови у онкологических больных с гиперплазией нитевидных сосочков были в пределах нормы, но имели статистиче-

ски значимое снижение креатинина относительно группы сравнения ($75,03 \pm 5,71$; $p \leq 0,02$).

Таким образом, у пациенток с десквамативным глосситом и пациенток группы сравнения имелась тенденция к увеличению показателей АЛТ. У пациенток с гиперплазией нитевидных сосочков, как и у пациенток группы контроля все показатели находились в пределах нормы. В то же время у пациенток с кандидозом наблюдались не только тенденция к увеличению таких показателей, как креатинин, АЛТ и прямой билирубин, но и увеличение уровня АСТ.

Данные изменения, связаны с нарушением функции печени на фоне онкологического заболевания в сочетании с кандидозом и десквамативным глосситом.

Аланинтрансфераза (АЛТ) и аспаргатаминотрансфераза (АСТ) принадлежат к классу ферментов, участвующих в белковом, углеводном и энергетическом обменных процессах организма. Реакции трансамирования протекают непосредственно в мышцах и печени,

в крови данные трансаминазы имеют низкую активность [12]. При действии стресс-факторов при дисфункциях и деструкции клеток активность этих ферментов в крови значительно увеличивается, опережая проявление клинических признаков заболеваний паренхиматозных органов [13].

АСТ содержится не только в печени, но также в сердечной мышце, мозге, почках, селезенке, легких и поджелудочной железе. Повышение данного показателя связано с повреждением митохондрий и наблюдается при более тяжелых повреждениях печени, которые, сопровождали заболевания слизистой оболочки полости рта на фоне онкологического заболевания [14].

Выводы

Выявлены статистически значимые отклонения показателей: креатинина, общего белка, АСТ, которые особенно выражены при кандидозе и «географическом языке». Это, вероятно, связано с нарушением функции печени у пациентов с данной патологией.

Сведения об авторах статьи:

Успенская Ольга Александровна – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. Адрес: 603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1. E-mail: uspenskaya.olga2011@yandex.ru.

Фадеева Ирина Игоревна – ассистент кафедры терапевтической стоматологии, ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. Адрес: 603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1. E-mail: fadeevai@mail.ru.

Медведева Дарья Александровна – студент ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. Адрес: 603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1. E-mail: darya_medvedeva_1999@bk.ru.

Усманова Ирина Николаевна – д. м. н., профессор кафедры терапевтической стоматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: irinausma@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кишкун, А.А. Клиническая лабораторная диагностика: учебное пособие для медицинских сестер/ А.А. Кишкун. – М.: Изд-во ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 720 с.
2. Пузаков, С.А. Химия: учебник/ С.А. Пузаков. – М.: Изд-во ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 640 с.
3. Пумпур, А.С. Роль оценки показателей общего анализа крови, биохимического анализа крови и гемостезиограммы пациентов с оloreктальным раком / А.С. Пумпур // Колопроктология. – 2017. – Т.3, №61 – С.64
4. Долгов, В.В. Клиническая лабораторная диагностика: практическое руководство/ В.В. Долгов. – М.: Изд-во ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 928 с.
5. Завьялова, О.А. Метод биохимического анализа модификации аминокислотных остатков альбумина в сыворотке крови/ О.А. Завьялова, П.М. Полякова, И.В. Минаев // Актуальные проблемы биомедицины – 2020: сборник тезисов XXVI Всероссийской конференции молодых учёных с международным участием. – СПб.: РИЦ ПСПбГМУ. – 2020. – С.305-306.
6. Трофимов, Д.В. Человеческий фактор в проведении биохимического анализа крови человека/ Д.В. Трофимов, И.И. Шайхнуров // Электронный научный журнал. – 2016. – Т.10-1, №13. – С.64-66.
7. Вилова, Т.В. Характеристика структуры обращаемости взрослого населения при заболеваниях слизистой оболочки рта и кожи/ Т.В. Вилова, А.А. Есипова, К.Г. Вилова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2018. – Т.1-2, №67. – С.42-45.
8. Кондюрова, Е.В. Цитокиновый профиль при лечении хронического генерализованного пародонтита/ Е.В. Кондюрова, О.А. Успенская, И.И. Фадеева // Проблемы стоматологии. – 2020. – Т.16, №4. – С. 64-70.
9. Наумова, В.Н. Взаимосвязь стоматологических и соматических заболеваний (обзор литературы) / В.Н. Наумова, С.В. Туркина, Е.Е. Маслак // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2016. – № 2. – С.25-28.
10. Успенская, О.А. Изменение показателей крови у пациентов с заболеваниями слизистой оболочки полости рта на фоне онкопатологии / О. А. Успенская, И.И. Фадеева // Эндодонтия Today. – 2020. – Т.18, №1. – С. 82-86.
11. The Influence of organ pathology on the development of diseases of the oral mucosa/ Uspenskaya O. A. [et al] // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2019. – Т.1, №6. – С. 228-236.
12. Влияние этанола, гепарина и протамин сульфата на активность аланин и аспаргатаминотрансферазы/ Крылов В.Н. [и др.] // Вестник ННГУ. – 2011. – Т.2, №1. – С.98-101.
13. Макро-аспартатаминотрансфераза/ Силивончик Н. Н. [и др.] // Гепатология и гастроэнтерология. – 2021. – Т.1, №5. – С.25-29.
14. Шукшина, С.С. Динамика активности трансаминаз в зависимости от физиологического состояния / С.С. Шукшина, О.Ю. Ширяева // Фундаментальные и прикладные исследования: проблемы и результаты. – 2015. – №17. – С.35-38.

REFERENCES

1. Kishkun A.A. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. Uchebnoe posobie dlya meditsinskikh sester. 2014: 720.
2. Puzakov S.A. Khimiya: uchebnyk. 2006: 640.
3. Pumpur A.S. Rol' otsenki pokazatelei obshchego analiza krovi, biokhimicheskogo analiza krovi i gemostezioqrammy patsientov s olorektal'nym. Koloproktologiya. 2017; 3(61):64.

4. Dolgov, V.V. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. Prakticheskoe rukovodstvo. 2012: 928.
5. Zav'yalova, O.A. Metod biokhimicheskogo analiza modifikatsii aminokislotnykh ostatkov al'bmina v syvorotke krovi. Aktual'nye problemy biomeditsiny - 2020: sbornik tezisev XXVI Vserossiiskoi konferentsii molodykh uchenykh s mezhdunarodnym uchastiem. 2020: 305-306.
6. Trofimov, D.V. Chelovecheskii faktor v provedenii biokhimicheskogo analiza krovi cheloveka. Elektronnyi nauchnyi zhurnal. 2016; 10-1(13):64-66.
7. Vilova T.V. Esipova A.A., Vilova K.G. Characteristics of structure of adult population treatment seeking with diseases of mucosal lining of mouth and skin. International research journal. 2016; 10-1(13):64-66.
8. Kondyurova E.B., Uspenskaya O.A., Fadeeva I.I. cytokine profile in the treatment of chronic generalized periodontitis. Actual problems in dentistry. 2020; 16(4):64-70. DOI: 10.18481/2077-7566-20-16-4-64-70
9. Naumova, V.N. Vzaimosvyaz' stomatologicheskikh i somaticheskikh zabolevanii (obzor literatury). Volgogradskii nauchno-meditsinskii zhurnal. 2016; 2: 25-28.
10. Uspenskaya O.A., Fadeeva I.I. Changes in blood parameters in patients with diseases of the oral mucosa on the background of oncopathology // Endodontics today. 2020; 18(1): 82-86. DOI: 10.36377/1683-2981-2020-18-1-82-86
11. Uspenskaya O. A., Shevchenko E. A., Fadeeva I. I., Kazarina N. V. The Influence of organ pathology on the development of diseases of the oral mucosa. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2019. 1(6): 228-236. DOI: 10.33887/rjpbcs/2019.10.6.28
12. Krylov V.N., Malinovskaya S.L., Slobodyanyuk V.S., Malinovskii D.S. Vliyaniye etanola, geparina i protamin sul'fata na aktivnost' al'aniini aspartataminotransferazy. Vestnik NNGU. 2011;2(1):98-101.
13. Silivonchik N. N., Lednik A. I., Levchuk O. P., Plotnikova L. I. Makro-aspartataminotransferaza. Gepatologiya i gastroenterologiya. 2021;1(5):25-29.
14. Shukshina S.S., Shiryayeva O.Yu. Dinamika aktivnosti transaminaz v zavisimosti ot fiziologicheskogo sostoyaniya. Fundamental'nye i prikladnye issledovaniya: problemy i rezul'taty. 2015;17:35-38.

УДК:618.14-007.43

© В.Ф. Аллаярова, Н.И. Никитин, 2022

В.Ф. Аллаярова, Н.И. Никитин
**СПОСОБ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РЕКТОЦЕЛЕ
 С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛОБКОВО-ПРЯМОКИШЕЧНОЙ МЫШЦЫ
 У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА**
*ФГБОУ ВО «Башкирский медицинский государственный университет»
 Минздрава России, г. Уфа*

У женщин репродуктивного возраста пролапс гениталий приводит к дисфункции органов тазового дна, что снижает качество их жизни. Для коррекции пролапса гениталий применение синтетических материалов нередко приводит к осложнениям в виде отторжения и прорезывания инородных имплантатов.

Цель исследования в данной статье – оценка эффективности хирургического метода лечения ректоцеле у женщин репродуктивного возраста с применением лобково-прямокишечной мышцы.

Материал и методы. Под наблюдением находились 2 группы пациенток. У всех пациенток в анамнезе были роды через естественные родовые пути, медицинские аборт, выскабливания полости матки, отмечался родовой травматизм. Эффективность предложенного хирургического способа лечения ректоцеле отражали показатели динамического наблюдения и результаты профилометрии после операции. Эффективность лечения оценивали спустя 12 месяцев.

Результаты. Использование хирургического способа лечения ректоцеле с применением лобково-прямокишечной мышцы у пациенток (I-я группа) способствовало исключению рецидивов опущения и выпадения задней стенки влагалища в отличие от пациенток 2-й группы, которым была выполнена типичная леваторопластика.

Заключение. Предлагаемый способ коррекции ректоцеле с применением лобково-прямокишечной мышцы позволяет сформировать стойкий лечебный эффект. Данный способ является надежной профилактикой рецидива выпадения прямой кишки без применения сетчатого имплантата.

Ключевые слова: пролапс гениталий, ректоцеле, лобково-прямокишечная мышца, рецидив, репродуктивный возраст.

V.F. Allayarova, N.I. Nikitin
**METHOD FOR SURGICAL TREATMENT OF RECTOCELE
 WITH THE USE OF THE PUBIC-RECTAL MUSCLE IN WOMEN
 OF REPRODUCTIVE AGE**

In women of reproductive age, genital prolapse leads to dysfunction of the pelvic floor organs, which reduces their quality of life. To correct genital prolapse, the use of synthetic materials often leads to complications in the form of rejection and eruption of foreign implants.

The purpose of the study in this article is to evaluate the effectiveness of the surgical method of treating rectocele in women of reproductive age using the pubic-rectal muscle.

Material and methods. 2 groups of patients were under observation. All patients had a history of childbirth through the natural birth canal, medical abortions, curettage of the uterine cavity, birth trauma was noted. The effectiveness of the proposed surgical method of rectocele treatment reflects the indicators of dynamic observation and the results of profilometry after surgery. The effectiveness of treatment was evaluated after 12 months.

Results. The use of a surgical method for the treatment of rectocele with the use of pubic-rectal muscle in patients (group I) contributed to the exclusion of relapses of prolapse and prolapse of the posterior vaginal wall, unlike patients of group 2, who underwent typical levatoroplasty.

Conclusion. The proposed method of rectocele correction with the use of the pubic-rectal muscle makes it possible to form a lasting therapeutic effect. This method is a reliable prevention of recurrence of rectal prolapse without the use of a mesh implant.

Key words: genital prolapse, rectocele, pubic-rectal muscle, relapse, reproductive age.

Несостоятельность мышц тазового дна – одна из самых распространенных гинекологических патологий, частота которых среди женщин репродуктивного возраста составляет 30% [1,2]. Пусковым механизмом пролапса гениталий является дефект опорных структур тазового дна, поэтому в основе хирургического лечения лежит устранение анатомических причин в виде разрыва лобково-шеечной и прямокишечно-влагалищной фасций. Развитие хирургических методов лечения несостоятельности тазового дна привело к созданию большого числа вариантов технических решений для достижения одной и той же цели [3]. В большинстве случаев различные способы технического выполнения мало различимы и не всегда приносят желаемый результат. Применение синтетических материалов для коррекции пролапса гениталий до недавнего времени носило «сезонно-модный» характер, пока авторы не столкнулись с избытком осложнений в виде отторжения и прорезывания инородных имплантат. Учеными ведётся постоянный поиск новых хирургических методов с целью восстановления функции тазовых органов [4]. Применение собственных тканей все больше приобретает актуальность при хирургическом лечении пролапса у женщин репродуктивного возраста [5,6]. Общие опорно-структурные элементы органов малого таза имеют риск повреждения во время беременности и родов. Большая группа мышц тазового дна объединяется термином «мышца поднимающая задний проход», она состоит из двух частей: подвздошно-копчиковой (диафрагмальной) и лобково-копчиковой (лобково-висцеральной). Лобково-прямокишечная мышца, охватывающая прямую кишку, является частью мышечных элементов лобково-копчиковой мышцы. Во время спазма лобково-прямокишечная мышца формирует своеобразный клапан, с помощью которого просвет заднепроходного канала превращается в щель. Процессы удержания мочи и кала при мочеиспускании и дефекации всецело зависят от функционирования мышц тазового дна и непосредственно лобково-прямокишечной мышцы [7]. Во время родов тазовое дно подвергается акушерской агрессии. После родов вновь происходят инволюционные процессы. Повреждение в родах мышцы, поднимающей задний проход, приводит к нарушению физиологических процессов в малом тазу, что отражается на качестве жизни женщины [8]. Изменения в половых органах в результате травмы задней спайки, рубцовые деформации стенок влагалища, низко расположенный мо-

чеиспускательный канал, опущение и выпадение органов тазового дна способствуют формированию воспалительных процессов [9]. Разработан способ хирургического лечения ректоцеле, включающий заднюю кольпоперинеолевавторопластику с использованием лобково-прямокишечной мышцы и формированием дополнительной тканевой площадки в области задней стенки влагалища и прямой кишки (патент на изобретение №2752027 от 13.01.21 г.) [10]. Задняя леваторопластика имеет ряд недостатков: не устраняется дефект фасции передней стенки прямой кишки, не полностью происходит мобилизация прямой кишки, т.е. прямая кишка остается за мышцами, поднимающими задний проход, а также в ряде случаев в послеоперационном периоде происходят рецидив выпадения прямой кишки и формирование вновь ректоцеле [10]. Это требует поиска новых реконструктивно-пластических операций для коррекции данной патологии с целью улучшения качества жизни пациентов.

Материал и методы

Целью исследования явилась оценка эффективности хирургического метода лечения ректоцеле у женщин репродуктивного возраста с применением лобково-прямокишечной мышцы. В течение 12 месяцев 68 женщинам репродуктивного возраста проведено оперативное лечение по поводу ректоцеле и рандомизированное исследование в гинекологии ГБУЗ РБ ГКБ №13 г. Уфы. В 1-ю группу вошли 38 женщин, которым была выполнена хирургическая коррекция ректоцеле с использованием лобково-прямокишечной мышцы, 30 пациенткам 2-й группы произведена классическая задняя кольпоперинеолевавторопластика. Пациентки обеих групп были обследованы в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 20.10.2020 №1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология»». Средний возраст больных с ректоцеле составил $36,8 \pm 0,3$ года. У большинства пациенток (81,6%) в прошлом были двое и более родов. Средняя длительность заболевания составила 5 лет (58,1%). Сбор анамнеза и влагалищное исследование позволяют диагностировать ректоцеле, во время которого выясняется состояние задней стенки влагалища и мышцы, поднимающей задний проход, сфинктера прямой кишки, наличие разрывов влагалища после родов, время возникновения запоров и степень опорожнения прямой кишки. У 18 (90%) больных 1-й группы в родах проводились акушерские

манипуляции: амниотомия – 12 (60%), родостимуляция – 11 (55%), эпизиотомия и перинеотомия – 16 (80%). После этих манипуляций возникли осложнения: разрывы шейки матки, мягких тканей влагалища и промежности – 16 (80%). Роды с массой плода более 4000 г были у 4 (20%) женщин.

Пациенткам 2-й группы в процессе родов проводились: амниотомия – 9(45%), родостимуляция – 10 (50%), эпизиотомия и перинеотомия – 5 (40%), осложнения: разрывы шейки матки, мягких тканей влагалища и промежности – 8 (40%) женщин. Роды с массой плода более 4000 г были у 6 (30%) родильниц. Акушерский анамнез, пособие и травматизм в родах практически идентичны в обеих группах. У пациенток 1- и 2-й групп выявлено 56% нарушений биоценоза влагалища в форме неспецифического вульвовагинита, цервицита, бактериального вагиноза. На наличие запоров в анамнезе указывали 68,9% пациенток. Основной причиной запоров является приобретенный анатомический дефект прямой кишки и ректоцеле. Ручное исследование прямой кишки и влагалища позволяет обнаружить дефект передней стенки прямой кишки, разрыв фасции задней стенки влагалища, внутреннюю инвагинацию прямой кишки. При объективном осмотре выявлено смещение мочевого пузыря, матки и стенок влагалища в дистальном направлении вследствие повышения внутрибрюшного давления, что свидетельствует о наличии у пациентки синдрома опущения промежности. Зияние половой щели и свисание стенки кишки в просвет влагалища являются признаком ректоцеле. Предлагаемый метод хирургического лечения ректоцеле осуществляется следующим образом. Выполняют основные этапы задней кольпоперинеолеваторопластики: на большие половые губы, слизистую влагалища и кожу над задней спайкой накладывают зубчатые зажимы, обозначая контуры выкраиваемого лоскута, скальпелем производят надрезы по намеченной границе, проходящие через все слои влагалища (рис. 1).

Последовательно проводится диссекция намеченных лоскутов влагалища и удаляются излишки ткани. Обнажают *mm. levatores ani*. Прямую кишку отделяют от задней стенки влагалища и максимально смещают к заднему своду. Обнажают и визуализируют ректальные дужки лобково-прямокишечной мышцы (*m. Puborectalis*). Сближают лобково-прямокишечную мышцу и ретрагировавшую периректальную фасцию тремя-пятью рассасывающими швами, захватывая ткани в швы

как можно дальше в латеральном направлении и погружая прямую кишку пальцем до образования крепкой тканевой пластинки (площадки) длиной 4 см над передней стенкой прямой кишки (рис. 2).

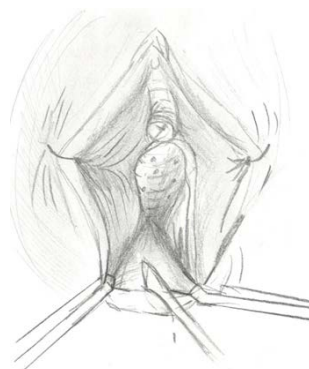


Рис. 1. Границы операционной раны

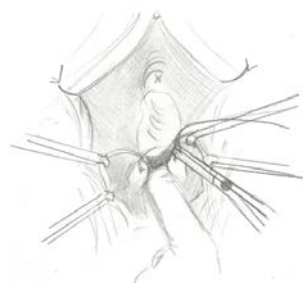


Рис. 2. Ушивание лобково-прямокишечной мышцы

Попеременно накладывают швы на видимые и не обнаженные участки *mm. levatores ani* слева и справа, затем сшивают их попарно (рис. 3).

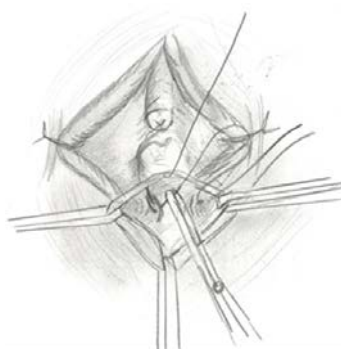


Рис. 3. Ушивание мышцы, поднимающей задний проход

Подкожную ткань и кожу над мышцами, поднимающими задний проход, зашивают узловыми швами в продольном направлении. Края раны слизистой влагалища сшивают викрилом в продольном направлении непрерывным швом. Использовали пакет анализа данных Statistica 10.0 для статической обработки всего материала.

Результаты исследования

Методом профилометрии определялось исходное состояние запирающего аппарата прямой кишки, которое меняется после хи-

рургического лечения. Профилометрия проводилась в обеих группах через 6 месяцев после хирургического вмешательства. Анализ результатов распределения давления в анальном канале представлен в табл. 1 и 2. Эффективность предложенного хирургического способа лечения ректоцеле отражают показатели динамического наблюдения за пациентами в послеоперационном периоде и результаты профилометрии. Установлено довольно высокое давление в анальном канале в 1-й группе по сравнению со 2-й группой, после хирургического лечения ректоцеле, методом, позволяющим осуществлять качественную функцию – удержание кала, а при расслаблении способствовать акту дефекации.

Таблица 1
Данные профилометрии пациенток 1-й группы через 6 месяцев после операции

Показатели профилометрии	В покое	Волевое сокращение
В анальном канале:		
Максимальное давление (мм рт. ст.)	110,8±11,4	147,1±12,6
Среднее давление (мм рт. ст.)	62,2±8,2	86,6±8,9
Коэффициент асимметрии, ед.	19,8±2,3	19,2±2,6
В зоне высокого давления:		
Длина зоны, см	3,2±0,5	3,7±0,6
Среднее давление (мм рт. ст.)	72,1±9,7	107,1±12,5
Коэффициент асимметрии, ед.	21,5±2,1	18,9±2,2

У пациенток 1-й группы через 6 месяцев после оперативного вмешательства по поводу ректоцеле при профилометрии определены следующие показатели: максимальное давление в анальном канале при волевом сокращении составляет 147,1±12,6 мм рт. ст., а длина зоны анального канала – 3,7±0,65, что способствует удовлетворительному акту дефекации и значительному улучшению качества жизни. Улучшение результатов лечения

характеризуют показатели профилометрии в зоне высокого давления: среднее давление в покое – 72,1±9,7, при волевом сокращении – 107,1±12,5 в сравнении с пациентками 2-й группы в покое – 62,1±9,7, при волевом сокращении – 87,1±12,5, что свидетельствует об эффективности функции мышцы, поднимающей задний проход.

Таблица 2
Данные профилометрии у пациенток 2-й группы через 6 месяцев после операции

Показатели профилометрии	В покое	Волевое сокращение
В анальном канале:		
Максимальное давление (мм рт. ст.)	102,8±11,4	121,1±12,6
Среднее давление (мм рт. ст.)	48,2±8,2	61,6±8,9
Коэффициент асимметрии, ед.	16,8±2,3	17,2±2,6
В зоне высокого давления:		
Длина зоны, см	2,2±0,5	2,7±0,65
Среднее давление (мм рт. ст.)	62,1±9,7	87,1±12,5
Коэффициент асимметрии, ед.	18,5±2,1	17,9±2,2

Сравнительные показатели профилометрии у пациенток 1-й и 2-й групп через 6 месяцев после операции значительно отличаются друг от друга, что свидетельствует об эффективности предлагаемого способа хирургического лечения ректоцеле. Однако в связи с небольшим периодом наблюдения (6 мес.) считаем необходимым продолжать исследования в указанном направлении.

Выводы

Предлагаемый хирургический способ коррекции ректоцеле с применением лобково-прямокишечной мышцы позволяет сформировать стойкий лечебный эффект. Этот способ является надежной профилактикой рецидива выпадения прямой кишки, обеспечивает в связи с отсутствием необходимости использования сетчатого имплантата, экономию средств.

Сведения об авторах статьи:

Аллаярова Виктория Флоритовна – врач акушер-гинеколог ГБУЗ РБ ГКБ №13. Адрес: 450112, г. Уфа, ул. Нежинская, 28. E-mail: medicine19041988@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1771-554X.

Никитин Николай Ильич – к.м.н. доцент кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: geninik.nikitin@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3178-9078.

ЛИТЕРАТУРА

1. Радзинский, В.Е. Гинекология: учебник / В.Е. Радзинский, А.М. Фукс. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 1104 с.
2. Кулавский, В.А. Несостоятельность мышц тазового дна женщин / В.А. Кулавский, Н.И. Никитин, Е.В. Кулавский // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2012. – Т. 50. – №3. – с. 8-12.
3. Гинекология: национальное руководство. Изд. 2-е, дополн. / под ред. Г. М. Савельева – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 1008 с.
4. Радзинский, В.Е. Акушерская агрессия v. 2.0 / В.Е. Радзинский. – М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2017. – 872 с.
5. Гомел, В. Реконструктивная и репродуктивная хирургия в гинекологии / В. Гомел, Э.И. Брилл. – М.: «Лаборатория знаний». – 2015. – 439 с.
6. Багтиш, М.С., Каррам М.М. Атлас анатомии таза и гинекологической хирургии. – М.: ООО «Издательство «МИА», 2018. – 1384 с.
7. Метод хирургического лечения ректоцеле, сочетанного с апикальным пролапсом / А.Я. Ильканич [и др.] // *Вестник СурГУ. Медицина*. – 2020. – Т. 43, № 1. – С. 30-38.
8. Аллаярова В.Ф., Никитин Н.И. Способ хирургического лечения ректоцеле с использованием лобково-прямокишечной мышцы // Патент на изобретение РФ №2752027 от 13.01.2021.
9. Шкарупа, Д. Д. Протезирующая реконструкция тазового дна влагалитичным доступом: современный взгляд на проблему / Д. Д. Шкарупа, Н. Д. Кубин // *Экспериментальная и клиническая урология*. – 2015. – № 1. – С. 88-93.
10. Бактериальный вагиноз: учебное пособие / Ф.Ф. Бадретдинова [и др.]. – Уфа: Изд-во БГМУ, 2017. – 75 с.

REFERENCES

1. Radzinsky, V.E. Gynecology: textbook/ V.E. Radzinsky, A.M. Fuks // GEOTAR – Media. 2014.: 1000. (In Russ.)

2. Kulavskij, V.A. Nesostoyatel'nost' myshc tazovogo dna zhenshchin / V.A. Kulavskij, N.I. Nikitin, E.V. Kulavskij // Mat' i ditya v Kuzbasse. 2012; 50(3): 276. (In Russ.)
3. Ginekologiya. Nacional'noe rukovodstvo. Izd. 2-e, dopoln. / pod red. G. M. Savel'eva; kolektiv avtorov Suhih G. T. [i dr.] // Moskva: GEOTAR-Media, 2020.: 1008. (In Russ.)
4. Radzinsky, V.E. Akusherskaya agressiya v. 2.0 (Obstetric aggression v 2.0) / V.E. Radzinsky // M.: LLC Status Praesens Publishing House. 2017.: 872 (In Russ.)
5. Gomel, V. Reconstructive and reproductive surgery in gynecology/ V. Gomel, E.I. Brill // Publishing house "Laboratory of knowledge". – Moscow. – 2015.: 439 (In Russ.)
6. Baggish, M.S., Karram M.M. Atlas anatomii taza i ginekologicheskoi khirurgii. – LLC MIA Publishing House, 2018.:1384 p.
7. Method of surgical treatment of rectocele combined with apical prolapsed / A. Ya. Ilkanich [et al.] // Vestnik SurGU. Medicina. 2020; 43(1): 30-38.
8. Allayarova V.F., Nikitin N.I. A method of surgical treatment of rectocele using the puborectalis muscle // Patent for the invention of the Russian Federation No. 2752027 dated 01/13/2021 (In Russ.)
9. Shkarupa, D.D. Protezirovushchaya rekonstrukciya tazovogo dna vlagalishchnym dostupom: sovremennyy vzglyad na problemu / D.D. SHkarupa, N.D. Kubin // Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya. 2015;1:88–93. (In Russ.)
10. Bakterialnyy vaginoz: uchebnoe posobie / F.F. Badretdinova [et al.] // Tutorial. – Ufa. 2017.: 75 p. (In Russ.)

УДК 618.1 – 08 – 053.81
© Коллектив авторов, 2022

С.Ю. Муслимова¹, Э.М. Зулкарнеева¹,
А.Д. Идрисов², Д.Р. Джафарова¹, И.В. Сахаутдинова¹
**РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ СТУДЕНТОК БАШКИРСКОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА
И ПРИЕМЛЕМОСТЬ ИМИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ КОНТРАЦЕПЦИИ**
¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа
²ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» МЗ РБ, г. Уфа

Цель исследования: выявить особенности репродуктивного поведения студенток в зависимости от продолжительности обучения в медицинском университете, их осведомленность о современных методах контрацепции и предпочтения в их использовании, распространенность гинекологической патологии.

Материал и методы. Объектом исследования явились 298 студенток I, III, VI курсов Башкирского государственного медицинского университета. Предметом исследования выбраны: репродуктивное поведение обучающихся девушек, их осведомленность о методах контрацепции и гинекологическая заболеваемость. Авторами было проведено анонимное анкетирование студенток с помощью анкеты, разработанной под руководством Е.В. Уваровой, для проведения профилактических осмотров девушек-подростков. Статистическая обработка материала проводилась с помощью программной системы «Windows XP professional» в приложении «Microsoft Excel».

Результаты. Данные анкетирования свидетельствуют о недостаточных знаниях учащихся университета о профилактике гинекологической заболеваемости и эффективной контрацепции, что диктует необходимость внедрения факультативного обучения с первого курса методам планирования семьи.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье, приемлемость методов контрацепции, студентки медицинских вузов.

S. Yu. Muslimova, E.M. Zulkarneeva,
A.D. Idrisov, D.R. Dzafarova, I.V. Sakhautdinova
**REPRODUCTIVE HEALTH OF STUDENTS OF BASHKIR STATE MEDICAL
UNIVERSITY AND THEIR ACCEPTABILITY OF VARIOUS METHODS
OF CONTRACEPTION**

Purpose of the study: to identify the characteristics of female students' reproductive behavior, their awareness of modern methods of contraception and preferences in their use, the prevalence of gynecological pathology in the course of training at a medical university.

Material and methods. The object of the study was 298 students I, III, VI th courses of Bashkir State Medical University. The subject of the study was reproductive behavior, their awareness of contraceptive methods and gynecological morbidity. The authors conducted an anonymous questionnaire of female students using a questionnaire developed under the direction of E.V. Uvarova to carry out preventive examinations of teenage girls. Statistical processing of the material was carried out using the Windows XP professional software system in the Microsoft Excel app.

Results. The survey data testify to the lack of knowledge of university students about the prevention of gynecological morbidity and effective contraception, which dictates the need for the introduction of optional training from the first year on family planning methods.

Key words: reproductive health, acceptability of methods of contraception, medical students.

В принятой ВОЗ стратегии в области репродуктивного здоровья подчеркивается, что репродуктивное и сексуальное здоровье имеет фундаментальное значение как для отдельных лиц, супружеских пар и семей, так и для социально-экономического развития общин и наций [1]. В число задач национально-го проекта «Демография» 2018-2024 гг. вхо-

дят: увеличение доли граждан, ведущих здоровый образ жизни, создание системы мотивации к здоровому образу жизни с включением пропаганды здорового питания, мотивирование и отказ от вредных привычек.

Решение этих задач невозможно без формирования установок по здоровому образу жизни у студентов медицинских вузов. По-

этому очень важно включение этих знаний и навыков в учебные программы всех дисциплин. К сожалению темы, посвященные профилактике нежеланной беременности и гинекологической патологии, основам консультирования по планированию семьи и персонализированным подборам метода контрацепции не включены в программы обучения студентов старших курсов. Эти вопросы изучаются в медицинских университетах на V-VI курсах в рамках программы акушерства и гинекологии. К этому времени большинство студентов начинают половую жизнь и у них формируются устойчивые представления о преимуществах определенных методов контрацепции, основанных чаще всего на мифах и суевериях [2-5]. Большинство исследователей отмечают, что для студентов характерны легкомысленность и самоуверенность в вопросах охраны репродуктивного здоровья, приверженности к неэффективным традиционным методам контрацепции. [5-7]. Проведенные среди студентов социологические исследования показали, что большинство современных студентов не заботятся о собственном здоровье [8]. Лояльное отношение к абортам способствует готовности к применению подобных методов планирования семьи [3,9]. Социологи указывают также на значительные трудности при формировании у студентов установок на здоровый образ жизни и особенно на сохранение репродуктивного здоровья в условиях изменения общественных ценностей с преобладанием в молодежной среде установок на приоритет неограниченного потребления развлечений [9,10]. В то же время большинство авторов, занимающихся изучением репродуктивного здоровья студенческой молодежи, указывают увеличение факторов риска нарушений репродуктивного здоровья у студенток медицинских вузов во всем мире. К наиболее важным из факторов относятся: раннее начало половой жизни, промискуитет, отсутствие знаний о современных методах контрацепции и профилактики, об инфекциях, передаваемых половым путем, и высокий удельный вес абортов у старшекурсниц. Доказано что студентки старших курсов чаще, чем первокурсницы, допускают рискованное сексуальное поведение и чаще используют неэффективные методы контрацепции [3,11-13].

Пренебрежительное отношение к собственному здоровью является характерным для девушек-студенток и хронический стресс уже в первые годы обучения приводят к формированию синдрома предменструального напряжения, стойкой ановуляции, которая

неизбежно приводит к развитию гиперпластических заболеваний органов репродуктивной системы, осложнениям беременности и бесплодию [14-16]

Все перечисленное говорит о необходимости создания единой системы всестороннего сексуального образования, которая, помимо медицинских, должна включать социальные и психологические вопросы. Бесспорно, что проведение этой работы должно начинаться на первых курсах, так как именно в этом возрасте идет окончательное формирование личности, закладываются мировоззренческие установки и в том числе выбор стиля репродуктивного поведения [10,12,17].

Цель – выявить особенности репродуктивного поведения студенток Башкирского государственного медицинского университета в зависимости от продолжительности обучения, знания о современных методах контрацепции и предпочтения в их использовании, а также изучить распространенность гинекологической патологии у студенток в зависимости от их возраста.

Материал и методы

Объектом исследования явились 298 студенток I, III, VI курсов Башкирского государственного медицинского университета. Предметом исследования явились особенности репродуктивного поведения в зависимости от длительности обучения в медицинском вузе. Оценка проводилась по результатам анализа данных анонимного анкетирования, которое проводилось с использованием анкеты, разработанной под руководством Е.В. Уваровой для проведения профилактических осмотров девушек-подростков [12]. Анкета включает 67 вопросов, касающихся особенностей физического развития, понятий о гигиене менструального цикла, нарушений менструальной функции, сексуального дебюта, знаний о современных методах контрацепции и реальных контрацептивных предпочтениях студенток. Статистическая обработка материала проводилась с помощью программной системы «Windows XP professional» в приложении «Microsoft Excel».

Результаты

Было проанкетировано 106 студенток I курса, 114 студенток IV курса и 78 студенток VI курса. Средний возраст респондентов I курса составил 17,7 года, IV курса – 19,7 и VI курса – 22,9 года.

Доказанным фактом является влияние массы тела на синтез гонадотропинов в гипоталамусе, поэтому в первую очередь студенткам предлагалось вычислить индекс

массы тела на основании веса и роста. Анализ полученных данных показал, что наибольшее количество девушек с нарушениями питания обучались на I курсе, причем в половине случаев они имели дефицит массы тела (53%). Доля первокурсниц с избыточной массой тела составила 25% и значительно превышала таковую среди обучающихся на старших курсах. Процент девушек с нормальной массой тела был максимальным у выпускниц (рис. 1).

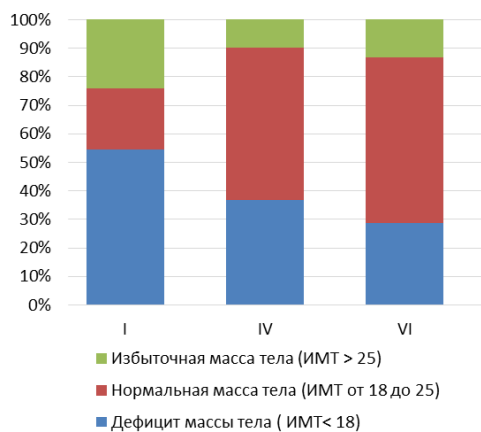


Рис. 1. Соотношение индекса массы тела среди студенток I, IV и VI курсов

Однако из выявленных данных мы не можем сделать вывод о влиянии полученных в университете знаний на стремление к коррекции веса за неимением исходных показателей ИМТ у студенток IV и V курсов при поступлении в данный вуз.

Важнейшим фактором, позволяющим судить о состоянии репродуктивной системы женщины, является возраст менархе. Более чем у половины опрошенных возраст менархе находился в пределах нормальных значений (от 12 до 14 лет). Наиболее часто отклонения от нормального возраста менархе встречались у студенток первого года обучения. Доля девушек с нормальным возрастом менархе в этой группе была достоверно ниже, чем на старших курсах, причем значительно чаще встречалось раннее менархе (рис. 2).



Рис. 2. Возраст менархе у студенток I, IV и VI курсов БГМУ

Данные о возрасте менархе не имели достоверных отличий.

Нормальный менструальный цикл имело подавляющее большинство девушек на всех трех курсах, его продолжительность у большинства опрошенных от 22 до 42 дней. Нерегулярность менструального цикла с одинаковой частотой регистрировалась у студенток первого и последнего годов обучения. Среди нарушений менструального цикла достоверно чаще отмечала наличие гипоменструального синдрома и аномальных маточных кровотечений отмечали первокурсницы и шестикурсницы. Аменорею в 2 раза чаще, чем на I курсе, и в 1,5 раза чаще, чем на IV курсе, отмечали студентки 6 курса (рис. 3).

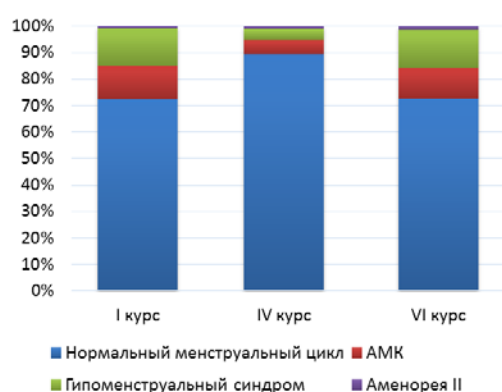


Рис. 3. Соотношение нормального менструального цикла и его нарушений у студенток I, IV и VI курсов

Длительные менструации, продолжительностью более 8 дней, отметили 7,5% студенток I курса, 7% – IV курса и 8,9% – VI курса. Гораздо чаще респонденты отмечали межменструальные кровотечения. На всех курсах респонденток беспокоили межменструальные кровотечения – I – 48,7%, IV – 47,1%, VI – 46,2%.

Каждая пятая отмечала головокружения, общую слабость, снижение работоспособности после окончания менструации – I – 19,8%, IV – 21,1%, VI – 20,1%. Таким образом, можно предположить, что аномальными маточными кровотечениями страдает около половины студенток на всех этапах обучения в университете, и этот факт, безусловно, заслуживает более глубокого изучения.

Высокая частота дисменореи среди студенток нашего вуза, подтвердила данные литературы о значительном распространении дисменореи среди девушек. Выраженную болезненность при менструациях отметили 94,1% студенток I курса, 82,4% и 74,5% – IV и VI курсов соответственно. Нуждались в приеме анальгетиков и отмечали хороший эффект после их приема 89,6%, 80,7 и 76,9% студенток IV и VI курсов соответственно.

Более трети анкетированных указывали на мастодинию (I – 38,8%, IV – 32,5%, VI – 29,5%).

Достаточно часто регистрировалась диспареуния. Доля девушек, указавших наличие этого нарушения, была наибольшей на заключительном году обучения (I – 8%, IV – 9%, VI – 18%).

Ранний сексуальный дебют отметили 2,8%, 0,9 и 1,3% респондентов. Не начинали половую жизнь 69,8% первокурсниц, 41,6% третьекурсниц и 16,7% шестикурсниц.

Предохранялись от незапланированной беременности только 78% студенток I курса, 54,4% IV и 61,5% VI курса. Лидером по приемлемости и безопасности явился метод прерванного полового акта, его практиковали 23,8%, 38,4% и 46,6% на I, IV и VI курсах соответственно. Барьерные методы (презерватив) использовали всего 10,4% респондентов на первом году обучения, 14,9% и 39,7% на 4- и 6-м соответственно. Наиболее эффективные методы контрацепции явились наименее приемлемыми среди студенток нашего вуза. Так, комбинированные оральные контрацептивы использовали всего 7,5%, 3,8%, 14,1% девушек I, IV, VI курсов. Чаще пользовались методами экстренной контрацепции старшекурсницы (I – 4,9%, IV – 0%, VI – 21,7%).

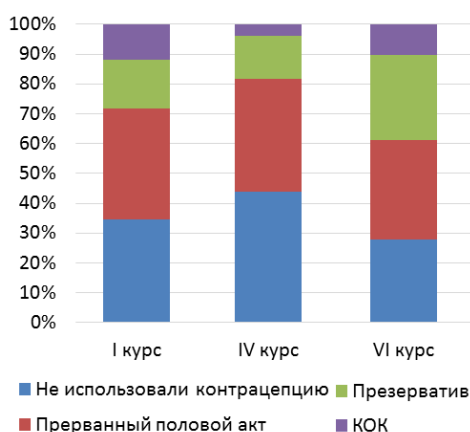


Рис. 4. Распределение методов контрацепции у студенток I, IV и VI курсов

Прерывания беременности в анамнезе имели по 2% респонденток I и IV курсов и 8,3% шестикурсниц. Девушки первого года обучения использовали для прерывания беременности методику медикаментозного аборта, в то время как более половины (55%) использовали более небезопасные методы – хирургический аборт. Осложнения после медикаментозного аборта отметила только одна первокурсница.

Обсуждение

Майкл П. Келли и Мэри Баркер в своей статье «Почему так сложно изменить поведе-

ние, связанное со здоровьем?» доказывают, что действующий сегодня социальный институт здравоохранения не справится с задачей изменения устойчивых моделей поведения, связанных с негативным воздействием на здоровье человека. Для этого необходима постоянная совместная работа в области социальной рекламы, средств массовой информации, образования, направленного на формирование устойчивых ценностных ориентаций на социальные практики и поведение, сохраняющие здоровье человека [18]. Однако в настоящее время на первый курс медицинского университета приходят девушки, уже имеющие проблемы со здоровьем и с несформированными установками на здоровый образ жизни, особенно на сохранение репродуктивного здоровья. В процессе обучения на первых курсах университета большинство из них начинают половую жизнь, не имея ни малейшего представления о современной контрацепции. Знания, полученные на старших курсах в рамках программы акушерства и гинекологии, не меняют ситуации в лучшую сторону. Существует настоятельная необходимость в проведении работы по формированию навыков здорового образа жизни среди первокурсниц.

Выводы

1. Большая часть девушек-первокурсниц в отличие от студенток старших курсов БГМУ имеют нарушения питания, у них чаще наблюдается раннее менархе и нарушения менструального цикла. Но если у первокурсниц среди нарушений менструального цикла преобладают аномальные маточные кровотечения, то к шестому курсу увеличивается доля гипоменструального синдрома.

2. Дисменорея по данным анкетирования была выявлена более чем у 2 третей студенток (от 76% на VI и до 93% на I курсах), большинство нуждались в приеме анальгетиков. С возрастом эффективность от приема анальгетиков снижалась с 89,8 до 76,7%. Треть опрошенных отмечали наличие мастодинии, чаще первокурсницы. Диспареуния беспокоила опрошенных девушек от 8 до 18%, частота ее увеличивалась с возрастом.

3. Необходимо отметить что в большинстве случаев сексуальный дебют приходился на возраст старше 18 лет. Доля девушек, использующих какие-либо методы контрацепции, прогрессивно снижалась в процессе обучения (78%, 54,4% и 61,5 девушек на I, III и VI курсах соответственно). Студентки отдавали предпочтение менее эффективным традиционным методам контрацепции, руководствуясь при выборе прежде всего ценой и

простотой в использовании, не задумываясь о влиянии контрацепции на здоровье. Поэтому наиболее предпочтительным выбором был прерванный половой акт, реже презервативы. Доля девушек, отдающих предпочтение современному, эффективному методам контрацепции, составляет от 3-7 до 14%. Крайне редко девушки использовали метод экстренной контрацепции.

4. Стиль репродуктивного поведения, безусловно, отражался на распространенности

заболеваемости репродуктивной системы. Полученные при анкетировании данные свидетельствовали о высокой распространенности нарушений менструального цикла, дисменореи, масталгии и диспареунии среди студенток БГМУ.

5. Выбор малоэффективных вариантов контрацепции свидетельствует о крайне недостаточных знаниях о современных методах планирования семьи у студентов медицинского университета.

Сведения об авторах статьи:

Муслимова Софья Юрьевна – д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №1, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: sjmus1956@yandex.ru.

Зулкарнеева Эльмира Маратовна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №1, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: zulkarneeva.elmira@yandex.ru

Идрисов Айнура Динарович – врач акушер-гинеколог детского гинекологического отделения ГБУЗ РДКБ МЗ РБ. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 98. E-mail: idrisov.a.d@yandex.ru.

Джафарова Диана Рафиговна – ординатор кафедры акушерства и гинекологии №1, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: emexdieva@bk.ru.

Сахаудинова Индира Венеровна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии №1, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: indira2172@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стратегия в области репродуктивного здоровья в целях ускорения прогресса в направлении достижения международных целей и задач в области развития [Электронный ресурс] http://www.who.int/reproductivehealth/general/RHR_04_8/ru/;
2. Репродуктивное поведение студентов медицинского вуза: реалии контрацептивного выбора / Т.А. Обоскалова, О.В. Прохорова // Гинекология. – 2018. – Т. 20 №3. – С. 16-20.
3. Medical students' knowledge, attitudes and perceptions towards contraceptive use and counselling: a cross-sectional survey in Maharashtra, India. / S. Hogmark [et al.] // BMJ Open – 2013. – Vol. 3, №12. – P. 1-7.
4. Medical students' attitudes towards contraception. / M. Kajić [et al.] // Psychiatria Danubina. – 2015; - Vol.27, №2. – P. 590-592.
5. Назарова, И.Б. Репродуктивные установки студенческой молодежи: ценностный аспект (обзор эмпирических исследований) / И.Б. Назарова, М.П. Зеленская // Вестник Российского университета дружбы народов. – 2017. – Т. 17, № 4. – С. 555-567.
6. Говязина, Т.Н. Контрацептивное поведение как фактор риска для репродуктивного здоровья студентов младших курсов медицинского университета / Т.Н. Говязина, Ю.А. Уточкин // Анализ риска здоровья. – 2017. – № 2. – С. 88-95.
7. Информированность студентов медицинского вуза в вопросах контрацепции / Ю.А. Петров //Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – Т.5, № 5. – С. 751-753.
8. Представления о здоровье и здоровьесбережении у студенческой молодежи / В.И. Филоненко [и др.] // Социс. Социологические исследования. – 2018. – № 7. – С.152-157.
9. Калачикова, О.Н. Модели репродуктивного поведения населения (на материалах Вологодской области) / О.Н. Калачикова, А.В. Короленко // Народонаселение. – 2018. – Т. 21, № 4. – С. 109-119.
10. Сравнительная характеристика сексуального и контрацептивного поведения студенток и курсантов женского пола / А.А. Шмидт [и др.] //Биомедицинский журнал медлайн.ру. – 2018. – № 19. – С. 561-571.
11. Zayats, O. V. Hygienic aspects of the state of reproductive health of female students of medical universities (literature review) / O. V. Zayats, I. A. Naumau //J. of the Grodno State Medical University. – 2019. Vol.17, № 4. – P. 361-367.
12. Герасимова, Л.И. Анализ заболеваемости органов репродуктивной системы девушек-студенток / Л.И. Герасимова // Здоровоохранение Чувашии. – 2016. – №1. – С. 27-30.
13. Сурвилло, Е.В. Сравнительный анализ репродуктивных установок студентов высших учебных заведений / Е.В. Сурвилло // Вестник новых медицинских технологий. – 2016. – № 2. – С.152-155.
14. Dönmez, S. Premenstrual Syndrome in Nursing Students and The Affecting Factors / S, Dönmez, S. Gumussoy // Kocaeli Medical Journal. – 2019. – Vol. 8, № 2. – P.38-45.
15. Zhao, Hu Prevalence and Risk Factors Associated with Primary Dysmenorrhea among Chinese Female University Students: A Cross-sectional Study /Zhao Hu [et al.] // J. of Pediatric and Adolescent Gynecology. – 2020. – Vol. 33, № 1. – P.15-22.
16. Исследование отношений студенческой молодежи к репродуктивному здоровью / М.А. Зайцева // Ярославский педагогический вестник. – 2017. – №2. – С. 50-56.
17. Kelly, M.P. Barker M Why Is Changing Health-Related Behavior So Difficult? / M.P. Kelly, M. Barker //Public Health. – 2016. – № 136. – P. 109-116.

REFERENCES

1. Reproductive health strategy to accelerate progress towards the attainment of international development goals and targets. Global strategy adopted by the 57th World Health Assembly. http://www.who.int/reproductivehealth/general/RHR_04_8/ru/;
2. Oboskalova T.A., Prokhorova O.V. Reproductive behavior of medical students of medical university. Realities of contraceptive choice. [Reproductive behavior of medical students: realities of contraceptive choice] // Gynecology. 2018;20(3):16-20. (In Russ)
3. Medical students' knowledge, attitudes and perceptions towards contraceptive use and counselling: a cross-sectional survey in Maharashtra, India. / S. Hogmark [et al.] // BMJ Open. 2013.;3(12): 1-7.
4. Medical students' attitudes towards contraception. / M. Kajić [et al.] // Psychiatria Danubina. 2015.;27(2): 590-592.
5. Nazarova I.B., Zelenskaya M.P. Reproductive attitudes of student youth: a review of empirical studies [Reproductive Attitudes of The Student Youth] (A Review Of Empirical Studies) // Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. 2017.;17(4): 555-567. (In Russ)
6. Govyazina, T.N. Contraceptive behavior as a risk factor for the reproductive health of junior-year students of the medical university / T.N. Govyazina, Yu. A. Utochkin // Health Risk Analysis. 2017.;(2): 88-95. (In Russ)
7. Awareness of medical students in contraception / Yu. A. Petrov // International Journal of Applied and Fundamental Research. 2016.;5(5): 751-753.

8. Ideas about health and health savings among student youth / V.I. Filonenko [and others] // Socis. Sociological research. 2018.;(7):152-157.
9. Kalachikova, ON Models of reproductive behavior of the population (based on materials from the Vologda region) / ON. Kalachikova, A.V. Korolenko // Population. 2018.;21(4): 109 - 119.
10. Barsukova, T.I. Social health of female students as a category of women of early reproductive age / T.I. Barsukova, D.D., Bayramkulova // Power. 2019.;27(4): 196-202.
11. Zayats, O. V. Hygienic aspects of the state of reproductive health of female students of medical universities (literature review) / O. V. Zayats, I. A. Naumau // J. of the Grodno State Medical University. 2019.;17(4): 361-367.
12. Gerasimova, L.I. Analysis of the incidence of reproductive system organs in female students / Gerasimova, L.I. // Health care of Chuvash. 2016.;(1): 27-30.
13. Survillo, E.V. Comparative analysis of reproductive attitudes in university female students / E.V. Survillo // Vestnik novykh medicinskih tehnologij. 2016.;(2):152-155.
14. Dönmez, S. Premenstrual Syndrome in Nursing Students and The Affecting Factors / S, Dönmez, S. Gumussoy // Kocaeli Medical Journal. 2019.;8(2):38-45.
15. Zhao, Hu Prevalence and Risk Factors Associated with Primary Dysmenorrhea among Chinese Female University Students: A Cross-sectional Study /Zhao Hu [et al.] // J. of Pediatric and Adolescent Gynecology. 2020.;33(1): 15-22.
16. Study of the relationship of student youth to reproductive health / M. A. Zaitseva // Yaroslavl Pedagogical Bulletin. 2017.;(2): 50-56.
17. Kelly, M.P. Barker M. Why Is Changing Health-Related Behavior So Difficult? / M.P. Kelly, M. Barker //Public Health. 2016.;(136): 109-116.

УДК: 616.34-0.22.575.174.015.3

© Н.В. Епифанцева, Ю.А. Витковский, 2022

Н.В. Епифанцева, Ю.А. Витковский
**ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА G1082A IL-10
 НА ТЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ**
*ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»
 Минздрава России, г. Чита*

В развитии, течении и исходах острых кишечных инфекций значительная роль отводится полиморфизму генов, отвечающих за индукцию синтеза молекул воспаления.

Цель работы: выявить особенности клинической картины заболевания в зависимости от полиморфизма гена G1082A IL-10 и его влияние на индукцию синтеза ИЛ-10.

Материал и методы. Проведено исследование 108 человек с диагнозом острая кишечная инфекция. В сыворотке крови пациентов определяли уровень ИЛ-10 с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Определение полиморфизма гена G1082A IL-10 проводилось методом ПЦР с использованием праймеров ООО «Литех» (г. С-Петербург). Анализу подвергалась геномная ДНК. Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи электронных программ Microsoft Excel 2010, Statistica 6.0.

Результаты. У всех исследуемых установлено преобладание доминантного аллеля G локуса G1082A гена IL-10. При этом у пациентов с острой кишечной инфекцией, являющихся обладателями гипопродуктивного аллеля A в варианте -AA1082 гена IL-10, отмечено значительное снижение экспрессии интерлейкина 10, что повлияло на клиническое течение процесса при поражении желудочно-кишечного тракта.

Выводы. Полиморфизм гена IL-10 G1082A, не влияя на риск развития острых кишечных инфекций, оказывает воздействие на индукцию экспрессии ИЛ-10 и, соответственно, на клиническую картину заболевания.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, полиморфизм, ИЛ-10, диарея, интоксикация.

N.V. Epifantseva, Yu.A. Vitkovsky
**INFLUENCE OF G1082A IL-10 GENE POLYMORPHISM
 ON THE COURSE OF ACUTE INTESTINAL INFECTIONS**

In the development, course and outcomes of acute intestinal infections, a significant role is played by the polymorphism of genes responsible for the induction of the synthesis of inflammatory molecules.

Purpose of the work: to identify the features of the clinical picture depending on the polymorphism of the G1082A IL-10 gene and its effect on the induction of IL-10 synthesis.

Material and methods. 108 people diagnosed with acute intestinal infection were studied. In the blood serum, the level of IL-10 was determined using the test systems of «Vector-Best», Novosibirsk. Determination of the polymorphism of the G1082A IL-10 gene was carried out by PCR using primers of «Litekh» LLC (St. Petersburg). Genomic DNA was analyzed. Statistical data processing was carried out using electronic programs Microsoft Excel 2010, Statistica 6.0.

Results. In all the subjects, the predominance of the dominant allele G of the G1082A locus of the IL-10 gene was found. At the same time, in patients with acute intestinal infection, who are owners of the hypoproductive allele A in the -AA1082 variant of the IL-10 gene, a significant decrease in the expression of interleukin 10 was noted, which affected the course of the gastrointestinal tract lesion syndrome.

Conclusions. The presence of the IL-10 G1082A gene polymorphism, without affecting the risk of developing acute intestinal infections, affects the induction of IL-10 expression and the clinical picture of the disease.

Key words: acute intestinal infections, polymorphism, IL-10, diarrhea, intoxication.

Острые кишечные инфекции (ОКИ) являются довольно актуальной проблемой, сохраняется высокий уровень заболеваемости

как в развитых, так и в развивающихся странах. При этом немаловажную роль в течении и исходах заболевания играют не только пато-

генные свойства микроорганизма, но и особенности иммунного ответа человека – комбинация различных полиморфных генов, отвечающих за экспрессию молекул воспаления и формирование иммунного ответа [1]. Полиморфизм генов цитокинов является существенным фактором предрасположенности/резистентности к инфицированию, развитию заболевания и длительному его течению с осложнениями. Большую роль в этом играют не только отдельные аллели генов, но и их сочетание [2,3,4]. Так, полиморфизм гена IL-10 обуславливает межиндивидуальную вариабельность по уровню синтеза IL-10, определяя высокую или низкую концентрацию интерлейкина [5,6], что в свою очередь предопределяет течение заболевания.

Цель работы: выявить особенности клинической картины заболевания в зависимости от полиморфизма гена G1082A IL-10 и его влияние на индукцию синтеза ИЛ-10

Материал и методы

В исследование включено 108 пациентов с острыми кишечными инфекциями в возрасте от 18 до 65 лет, и средний возраст составил 27,7±11,7 года. В 33 случаях выявлены ОКИ бактериальной этиологии, в 29 случаях – ОКИ вирусной и в 46 случаях ОКИ неустановленной этиологии. В группе верифицированных кишечных инфекций сальмонеллезная инфекция составляет 79,3%, на долю шигеллезов пришлось 6,9%, другие инфекции (клебсиеллезной, протейной, синегнойной этиологии) составили 13,8%. Группа вирусных диарей представлена ротавирусной инфекцией – 24,1% и норовирусной инфекцией – 75,9%.

Основные критерии включения пациентов в исследование: возраст от 15 до 65 лет, наличие кишечной инфекции (острый период), отсутствие сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации и/или в период обострения, а также отсутствие другой острой патологии.

В контрольную группу, сформированную методом случайной выборки, вошли 94 соматически здоровых людей соответствующего возраста (23,3±1,4 года).

В сыворотке крови, взятой с письменного разрешения пациентов, определяли уровень ИЛ-10 с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Определение полиморфизма гена G1082A IL-10 проводилось методом ПЦР с использованием праймеров ООО «Литех» (г. С-Петербург). Анализу подвергалась геномная ДНК, выделенная из

лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь», затем проводилась реакция амплификации с двумя парами аллель специфичных праймеров. Контрольную группу, сформированную методом случайной выборки, составили 94 соматически здоровых человека соответствующего возраста (23,3±1,4 года).

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась при помощи электронных программ Microsoft Excel 2010, Statistica 6,0, с определением статистической значимости различий при достигнутом уровне значимости $p \leq 0,05$ с использованием критерия Манна–Уитни (U-тест). При расчете корреляционных связей использовали коэффициент Спирмена, $r = -1+1$ ($r=0-0,3$ – слабая связь, $r= 0,3-0,7$ – связь средней силы, $r= 0,7-1$ – сильная связь; «+» – прямая связь, «-» – обратная связь). Для оценки соответствия распределений генотипов ожидаемым значениям при соблюдении равновесия Харди-Вайнберга и для сравнения распределения частот генотипов в группах использовался точный критерий Фишера при уровне значимости $p \leq 0,05$ и $df-1$, $df-2$ – число степеней свободы. Если значение χ^2 превышает табличное при соответствующих степенях свободы, то это означает, что отклонение в опыте неслучайно. Для оценки ассоциаций полиморфных вариантов генов с патологическим фенотипом использовался показатель отношения шансов (OR) с доверительным интервалом (CI) 95%. При $OR > 1$ – прямая зависимость, $OR < 1$ – обратная зависимость.

Оценка распределения признаков проводилась с помощью критерия Шапиро–Уилкса W.

Результаты

В результате проведенной работы в группе пациентов с острой кишечной инфекцией и в группе контроля установлено преимущественное носительство доминантного аллеля G локуса G1082A гена IL-10 (табл. 2) с преобладанием генотипа -1082GG IL-10: 46,3% в исследуемой группе и 45,74% в группе сравнения. Генотип -1082GA определялся в 38,9% и 30,85% случаев соответственно, наличие рецессивного аллеля A полиморфизма гена -1082 AA установлено в соотношении 14,8%: 23,41% (табл. 1, 2). Исходя из полученных результатов, нами не была установлена взаимосвязь предрасположенности развития заболевания ОКИ с зависимостью от полиморфизма G1082A гена IL-10 (табл. 3).

Таблица 1

Аллели и генотипы	Пациенты с ОКИ в % (n=108)		Контрольная группа (n=94)		Всего	
	абс.	отн.	абс.	отн.	абс.	отн.
Аллель G	142		115			
Аллель A	74		73			
Генотип GG	50	46,3	43	45,74	93	46,04
Генотип GA	42	38,9	29	30,85	71	35,15
Генотип AA	16	14,8	22	23,41	38	18,81

Таблица 2

Аллели	Пациенты с ОКИ n = 108	Контрольная группа n = 94	χ^2	P	OR	
					знач.	95% CI
Аллель G	0,657	0,612	0,91	0,34	1,22	0,81 – 1,83
Аллель A	0,343	0,388			0,82	0,55 – 1,23

Таблица 3

Генотипы	Пациенты с ОКИ n = 108	Контрольная группа n = 94	χ^2	P	OR	
					знач.	95% CI
Генотип GG	0,463	0,457	2,90	0,23	1,02	0,59 – 1,78
Генотип GA	0,389	0,309			1,43	0,80 – 2,56
Генотип AA	0,148	0,234			0,57	0,28 – 1,16

Несмотря на отсутствие влияния полиморфизма гена на риск развития заболевания у пациентов со средней степенью тяжести ОКИ, отмечался преимущественно вариант -GG1082 (47,8%), у больных с легким течением варианты -GG1082 и -GA1082 встречались в равной степени – 44,4%. При этом необходимо отметить влияние доминантного или рецессивного аллеля на индукцию синтеза противовоспалительных цитокинов, а именно

IL-10. У пациентов с острой кишечной инфекцией, являющихся обладателями гипопродуктивного аллеля A в варианте -AA1082 гена IL-10 установлено значительное снижение экспрессии интерлейкина 10 (табл. 4). Интерлейкин 10 относится к белкам врожденного иммунитета и играет важнейшую регуляторную роль в развитии иммунопатогенеза, влияя на течение воспалительных реакций и формирование иммунитета.

Таблица 4

	Генотип GG (n=50)	Генотип GA (n=42)	Генотип AA (n=16)
IL-10, пг/мл	6,74 [0-11,75]	6,818 [0-12,246] p≥0,05	5,518 [0-10,75] p≤0,05

p* – Уровень достоверности в сравнении с генотипом -1082G/G IL-10.

Анализ клинического течения ОКИ у пациентов в зависимости от полиморфизма гена IL-10 G1082A не выявил взаимосвязи между выраженностью лихорадочно-интоксикационного синдрома с наличием доминантного или рецессивного аллелей. Во всех случаях лихорадочно-интоксикационный синдром протекал умеренно с лихорадкой в пределах 37,9±0,8° С средней продолжительностью от 2 до 4 дней. Признаки поражения ЖКТ характеризовались тошнотой, рвотой и диареей. У носителей доминантного аллеля G

диарея сохранялась до 5 суток с частотой стула до 7-8 р/д, признаки желудочной диспепсии были зафиксированы только в 60,5-56% случаев с преобладанием тошноты. У обладателей рецессивного аллеля A по гомозиготному варианту тошнота и рвота встречались в 69% случаев с превалированием рвоты, жидкий стул отмечался не чаще 4 р/д в течение 4-х суток (табл. 5). Установлена прямая зависимость средней силы (0,4-0,7, p≤0,01) выраженности симптомов поражения ЖКТ от полиморфизма гена IL-10 G1082A.

Таблица 5

Клинические симптомы	Генотип -1082G/G (n=50)	Генотип -1082G/A (n=42)	Генотип -1082A/A (n=16)
Температура	37,9±0,8°С	37,9±0,8°С	37,9±0,8°С
Диарея (частота, продолжительность)	+++ (8 раз/день, в течение 5-6 суток)	+++ (7 раз/день, в течение 5 суток)	+
Тошнота	+++	++	+
Рвота (частота, длительность)	+	++	+++

У 33,3% пациентов ОКИ выявлена сопутствующая хроническая патология желудочно-кишечного тракта с преобладанием таких заболеваний, как панкреатит и гастрит. Структура хронической патологии желудочно-кишечного тракта представлена такими заболеваниями, как гастрит в 13,9% случаев, ДЖВП в 5,5%, панкреатит с нарушением внешнесекреторной функции в 55,6%, ХГС в 13,9%, холецистит в 8,3%, язвенная болезнь желудка в 2,8% случаев. Перенесенные пациентами в анамнезе ОКИ и подтвержденные документально, 2 и более раз зафиксированы в 6,5% случаев: у носителей аллеля G частота составила 2-3 случая в течение жизни, среди носителей аллеля A наблюдалось более 3 эпизодов заболевания ОКИ. При этом у пациентов с ОКИ в анамнезе отмечался самый высокий уровень IL-10 в сравнении с пациентами группы контроля и пациентами, ранее не болевшими ОКИ. Концентрация IL-10 в данной группе равнялась 7,59 [0,69-11,75] пг/мл; среди впервые заболевших ОКИ – 6,74 [0-11,99] пг/мл; уровень IL-10 в группе впервые заболевших ОКИ, но имеющих хроническую сопутствующую патологию ЖКТ, IL-10 достигал 5,173 [0-9,8] пг/мл в сравнении с группой контроля, в которой продукция IL-10 регистрировалась в пределах 0 [0,943-0,948] пг/мл, $p \leq 0,001$. В первую очередь это связано с непосредственным действием ИЛ-10 по сдерживанию и нейтрализации очага воспаления, что ограничивало воспалительные Т-клеточные ответы [6]. Необходимо отметить, что действие лигандов патогенов индуцирует экспрессию IL-10 гораздо сильнее в присутствии имеющихся

антител [7]. Таким образом, у пациентов, ранее перенесших ОКИ, продукция IL-10 будет более ранняя и на более высоком уровне. Следовало бы полагать, что у пациентов, ранее болевших ОКИ и имеющих высокие показатели противовоспалительного IL-10, заболевание будет протекать легче и заканчиваться в более короткие сроки, однако при анализе течения заболевания нами установлено, что выздоровление быстрее наступало у пациентов группы, впервые заболевших и не имеющих сопутствующей патологии ЖКТ. И это может быть связано с тем, что при полном выздоровлении в организме, несмотря на купирование следов расстройств, которые были при болезни, возникают новые процессы жизнедеятельности – со стороны иммунной системы после перенесенной инфекционной болезни появляются качественно новые изменения: выработка антител, усиление фагоцитарной активности лейкоцитов, изменение экспрессии цитокинов, изменение обмена веществ и т.д., что, возможно, в совокупности приводит при повторном инфицировании к более длительному течению заболевания [8].

Заключение

Наличие полиморфизма гена IL-10 G1082A не влияет на риск развития острых кишечных инфекций; наличие полиморфизма гена IL-10 G1082A оказывает влияние на индукцию экспрессии ИЛ-10: среди носителей рецессивного аллеля А в гомозиготном варианте – AA1082 отмечался наиболее низкий уровень противовоспалительного ИЛ-10; полиморфизм гена IL-10 G1082A влияет на клиническую картину течения заболевания.

Сведения об авторах статьи:

Епифанцева Наталья Владимировна – к.м.н., доцент, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. Адрес: 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а. E-mail: en1608@yandex.ru.

Витковский Юрий Антонович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. Адрес: 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а. Тел. 8(3022)32-16-23. E-mail: physiologychita@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бодиенкова, Г.М. Роль полиморфизма и экспрессии отдельных генов цитокинов в формировании патологии (обзор) / Г.М. Бодиенкова, Ж.В. Титова // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 1-4. – С. 616-620.
2. Байке, Е.В. Иммунопатогенетические механизмы патогенеза хронического гнойного среднего отита / Е.В. Байке, А.А. Дутова, Е.Е. Байке // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – № 1. – С.36-43.
3. Малышкина, А.И. Продукция и секреция IL-10 в крови в зависимости от полиморфизма гена IL-10 A-1082G у женщин с задержкой роста плода / А.И. Малышкина, Е.Л. Бойко, Н.Ю. Сотникова, И.А. Панова, И.Н. Фетисова, Д.Н. Воронин, П.Л. Милеева // Акушерство и гинекология. – 2019, № 6. – С. 40-46.
4. Бернс, С.А. Роль варибельных сайтов G-1082A и C-592A гена IL10 в развитии неблагоприятных исходов в течение года наблюдения у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. / С.А. Бернс, Е.А. Шмидт, О.А. Макеева, И.А. Гончарова, Р.Р. Салахов, О.А. Нагирияк, О.Л. Барбараш // Российский кардиологический журнал. – 2017. – №10. – С. 17-22.
5. Tayel, M.Y., Nazir, A., Abdelhamid, I.M. [et al.] (2020) TNF- α -308 G>A and IL10 -1082A>G polymorphisms as potential risk factors for lymphoproliferative disorders in autoimmune rheumatic diseases. Egypt J Med Hum Genet. 21(2). <https://doi.org/10.1186/s43042-019-0043-0>
6. Oft M. Immune regulation and cytotoxic T cell activation of IL-10 agonists - Preclinical and clinical experience. Semin Immunol. 2019; 44:101325. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2019.101325>.
7. Samiea A, Yoon JSJ, Cheung ST, Chamberlain TC, Mui AL-F (2020) Interleukin-10 contributes to PGE2 signalling through upregulation of EP4 via SHIP1 and STAT3. PLoS ONE 15(4): e0230427. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230427>
8. Финогеев, Ю.П. Выздоровление при инфекционных болезнях (Обзор). / Ю.П. Финогеев, С.М. Захаренко, А.В. Москалев, В.Б. Сбойчаков, Ю.А. Винакмен // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. (Электронный ресурс). – 2018. – № 1. – С.1-16. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vyzdorovlenie-pri-infektsionnyh-boleznyah-obzor/viewer> (дата обращения 29.06.2022). <https://doi.org/10.24411/2304-9081-2018-11001>.

REFERENCES

1. Bodienkova, G.M. Rol' polimorfizma i ekspressii iotdel'nykh genov tsitokinov v formirovanii patologii (obzor) / G.M. Bodienkova, Zh.V. Titova // Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya. – 2015. – № 1-4. – S. 616-620 (in Russ.).
2. Baike, E.V. Immunopatogeneticheskie mekhanizmy patogeneza khronicheskogo gnoinogo srednego otita / E.V. Baike, A.A. Dutova, E.E. Baike // Sibirskoe meditsinskoe obozrenie. – 2018. - № 1. - S.36-43 (in Russ.).
3. Malyshkina, A.I. Produktsiya i sekretsia IL-10 v krovi vzavisimosti ot polimorfizmaga IL-10 A-1082G u zhenshchin s zaderzhkoi rosta ploda /A.I. Malyshkina., E.L. Boiko, N.Yu. Sotnikova, I.A. Panova, I.N. Fetisova, D.N. Voronin, P.L. Mileeva // Akusherstvo i genekologiya. – 2019. - № 6. – S. 40-46 (in Russ.).
4. Berns, S.A. Rol' variabel'nykh saitov G-1082A i C-592A gena IL10 v razvitii neblagopriyatnykh iskhodov v techenie goda nablyudeniya au bol'nykh ostrym koronarnym sindromom bez pod'ema segmenta ST. / S.A. Berns, E.A. Shmidt, O.A. Makeeva, I.A. Goncharova, R.R. Salakhov, O.A. Nagirnyak, O.L. Barbarash // Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal. – 2017. №10. S. 17-22 (In Russ.)
5. Tayel, M.Y., Nazir, A., Abdelhamid, I.M. et al. (2020) TNF- α -308 G>A and IL10 -1082A>G polymorphisms as potential risk factors for lymphoproliferative disorders in autoimmune rheumatic diseases. Egypt J Med Hum Genet. 21(2). <https://doi.org/10.1186/s43042-019-0043-0>
6. Oft M. Immune regulation and cytotoxic T cell activation of IL-10 agonists - Preclinical and clinical experience. Semin Immunol. 2019; 44:101325. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2019.101325>.
7. Samiea A, Yoon JSJ, Cheung ST, Chamberlain TC, Mui AL-F (2020) Interleukin-10 contributes to PGE2 signalling through upregulation of EP4 via SHIP1 and STAT3. PLoS ONE 15(4): e0230427. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230427>
8. Finogeev, Yu.P. Vyzdorovlenie pri infektsionnykh boleznyakh (Obzor). / Yu.P. Finogeev, S.M. Zakharenko, A.V. Moskalev, V.B. Sboichakov, Yu.A. Vinakmen // Byulleten' Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN. (Elektronnyi resurs). - 2018. № 1. S.1-16. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vyzdorovlenie-pri-infektsionnyh-boleznyah-obzor/viewer> (data obrashcheniya 29.06.2022). <https://doi.org/10.24411/2304-9081-2018-11001>. (In Russ.)

УДК 615.454.1
© Коллектив авторов, 2022

Э.Ф. Степанова¹, Е.В. Ковтун¹, Л.В. Погребняк¹,
А.Б. Саморядова¹, А.В. Погребняк¹, В.В. Токаев¹, Е.В. Морозова²
**ВЫБОР И БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ КОМПОЗИЦИЙ ДЛЯ НЕКОТОРЫХ
ИНТРАНАЗАЛЬНЫХ И ТРАНСДЕРМАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ**
¹Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ
Минздрава России, г. Пятигорск
²ФГБОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет
им. К.Л. Хетагурова», г. Владикавказ

Важной задачей при конструировании препаратов для интраназального применения является выбор вида лекарственной формы и вспомогательных веществ.

Цель исследования – подбор веществ из всех возможных компонентов гелей для создания лекарственной формы с фитоконкомплексом гинкго билоба и изучение возможности создания гелевых структур, включающих синтетический объект нифедипин.

Материал и методы. Использованы методы молекулярного моделирования и квантовой химии с привлечением элементов кластерного анализа. Для подтверждающего эксперимента использованы метод диффузии и метод равновесного диализа сквозь полупроницаемую мембрану. Выбранная активная модель – это фитопрепарат и полученный экстракт гинкго билоба, в качестве лекарственной формы – гель в который включен синтетический объект нифедипин.

Результаты и обсуждение. Охарактеризовано геометрическое и электронное строение 12 объектов. Рассчитаны прецизионные физико-химические дескрипторы, характеризующие сродство всех компонентов гелей друг к другу: теплота гидратации, потенциал ионизации, удельная гидратируемость, теплота образования, дипольный момент, энергия высшей занятой молекулярной орбитали, энергия нижней вакантной молекулярной орбитали, индексы реакционной способности и стабильности.

Заключение. Проведенный теоретический поиск позволил доработать модель подтверждающего эксперимента, который был выполнен традиционно с помощью биофармацевтических методик *in vitro*.

Ключевые слова: молекулярное моделирование, диализ, диффузия, гинкго билоба, интраназальный гель, нифедипин.

E.F. Stepanova, E.V. Kovtun, L.V. Pogrebnyak,
A.B. Samoryadova, A.V. Pogrebnyak, V.V. Tokaev, E.V. Morozova
**SELECTION AND BIOPHARMACEUTICAL STUDY
OF AUXILIARY COMPOSITIONS FOR SOME INTRANASAL
AND TRANSDERMAL DOSAGE FORMS**

An important task in the design of drugs for intranasal use is the choice of the type of dosage form and excipients. We settled on a soft medicinal form - gel.

Purpose: to select substances from all possible components of gels to create a dosage form with the ginkgo biloba phytocomplex and to study the possibility of creating gel structures that include the synthetic object nifedipine.

Material and methods. Methods of molecular modeling and quantum chemistry involving elements of cluster analysis were used for theoretical research. For the confirmation experiment, the method of diffusion into a 2% agar gel with ferric oxide chloride and the method of equilibrium dialysis through a semipermeable membrane. The selected active model is a well-known phytopreparation, obtained ginkgo biloba extract, as a dosage form-gel.

Results and discussion. The geometrical and electronic structure of 12 objects (in hydrate form and in vacuum) is characterized. Precision physico-chemical descriptors characterizing the affinity of all components of gels to each other are calculated: hydration heat, ionization potential, specific hydration, heat of formation, dipole moment, energy of the highest occupied molecular orbital, energy of the lower vacant molecular orbital, reactivity and stability indices (chemical rigidity and chemical potential).

Conclusions. The theoretical search made it possible to reduce and concentrate the confirmatory experiment, which was traditionally performed using biopharmaceutical techniques *in vitro*, synthetic object nifedipine.

Key words: molecular modeling, dialysis, diffusion, ginkgo biloba, intranasal gel, nifedipine.

В настоящее время интерес к интраназальным лекарственным формам и соответствующему пути введения заметно усилился. Поэтому вопросы конструирования таких лекарственных форм и актуализация этого направления в целом востребованы и перспективны. Одним из нерешенных технологических фрагментов является выбор оптимальной лекарственной формы для интраназального введения, – при этом активно рассматриваются порошки, спреи и другие формы. Мы остано-

вились на мягкой лекарственной форме – геле. Для известного фитопрепарата (экстракт гинкго билоба) гелевая структура была наиболее подходящей.

Однако серьезным вопросом при создании интраназального геля является выбор вспомогательного комплекса и прежде всего его основы. В качестве основы был выбран хитозан, так как он способствует транспортировке полярных лекарственных средств через эпителиальную мембрану за счет сочетания

сильных мукоадгезивных свойств. Хитозан нетоксичен и не раздражает слизистую оболочку носа. Кроме того, хитозановая (свободная) основа усиливает всасывание пептида по сравнению с солями хитозана при более низком pH [1,2]. Подтверждением правильности нашего экспериментального заключения является широкий диапазон хитозана как гелеобразователя в связи с возможностью его биодеградирования. Также была изучена возможность создания гелевых структур, включающих синтетический объект нифедипин.

Цель исследования – подбор веществ из всех возможных компонентов гелей для создания лекарственной формы с фитокомплексом гинкго билоба и изучение возможности создания гелевых структур, включающих синтетический объект нифедипин.

Материал и методы

В качестве материала использовали препарат нифедипин, представляющий собой нифедипин-диметил[2.6-диметил-4-(2-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат], экстракт гинкго билоба густой, полученный способом ультразвуковой экстракции с последующим сгущением (Патент №2021102431/04(005079), пласдон (к-90) – пропиленгликоль – натрия метабисульфит – ПЭО – 400, спирт этиловый 40, 70, 90 и 95% (ТУ 9289-067-00472124-03), хитозан водорастворимый (ООО «Биопрогресс» ТУ 9289-067-00472124-03), карбопол – (ТУ 2219-005-290593342-97), агар микробиологический (ГОСТ 17206–96), микрокристаллическая целлюлоза МКЦ-101; МКЦ-102 (JRS Pharma, Германия, ТУ 9199-001-07508109-2004).

Первый этап исследования был направлен на подбор веществ из всех возможных компонентов гелей методами молекулярного моделирования и квантовой химии с привлечением элементов кластерного анализа. Охарактеризовано геометрическое и электронное строение 12 объектов (в гидратной форме и в вакууме). Рассчитаны прецизионные физико-химические дескрипторы, характеризующие сродство всех компонентов гелей друг к другу: теплота гидратации, потенциал ионизации, удельная гидратируемость, теплота образования, дипольный момент, энергия высшей занятой молекулярной орбитали, энергия нижней вакантной молекулярной орбитали, индексы реакционной способности и стабильности (химическая жесткость и химический потенциал). В практику теоретического моделирования впервые вводится новый молекулярный дескриптор (удельная энергия гидратации), представляющий собой отношение теп-

лоты гидратации к площади молекулы в модели COSMO. Изучение молекулярных дескрипторов методом кластерного анализа (метод k-средних) дает возможность подбирать оптимальные составы гелей с заданными свойствами. Прецизионная оценка теплоты гидратации компонентов гелей служит важнейшим элементом для описания их поведения в комбинированных неоднородных средах на границе эпидермиса.

Существующие методы оценки гидрофильности (распределение в системе вода-октанол) длительны, затратны и в случае длинных серий веществ являются дорогостоящей практической задачей, зачастую приводящей к плохо воспроизводимым показателям. Более того, точная оценка гидрофильности веществ с большой и/или непостоянной молекулярной массой, таких как полимеры и биополимеры, указанным выше способом нереализуема. С учетом того, что базовыми компонентами гелей являются именно различные полимеры поиски оптимального метода оценки их гидрофильности являются важной и актуальной научной и практической задачей.

Теоретическое описание точного геометрического и электронного строения 12 веществ, статистические расчеты, построение рабочих таблиц осуществлялись следующими программными продуктами: пакет квантово-химических программ «MOPAC2016» (академическая лицензия №13470935a71281425 от 24.03.2021); среда для молекулярного моделирования «Hyperchem 8.09» (академическая лицензия HC80SA-4-1BBF6 от 18.05.2011); «Statistica Basic 10 for Windows» (академическая лицензия 139-833-922 от 24.03.2017). Для полуэмпирического квантово-химического расчета использовали PM7 и континуальная модель гидратации [3].

Результаты и обсуждение

В итоге нами описаны геометрическое и электронное строение 12 молекул – компонентов гелей. Все перечисленные молекулы рассчитывались в двух формах:

1. В свободном состоянии (в вакууме), здесь и далее обозначены «(вак.)». Ключевые слова в задании MOPAC2016: PM7, CHARGE=0, GNORM=0.01.

2. В гидратированном состоянии (в воде), здесь и далее обозначены «(гидр.)». Гидратная оболочка рассчитывалась методом COSMO [3,4] в составе пакета MOPAC2016. Ключевые слова в задании MOPAC2016: PM7 CHARGE=0 EPS=78.4 GNORM=0.01, где 78.4 – диэлектрическая проницаемость воды в модели COSMO.

Качественная оценка взаимного влияния компонентов гелей осуществлена с использованием рассчитанных физико-химических дескрипторов:

1. Теплота образования (ккал/моль) – ΔH_f ; рассчитывалась для всех молекул с конечной целью определения теплоты гидратации.

2. Теплота гидратации (ккал/моль) – ΔH_{hydr} рассчитывалась как разность теплоты образования соответствующей молекулы в свободном состоянии (в вакууме) и теплоты образования в гидратированном состоянии.

3. Удельная (по площади) теплота гидратации – $S_{\Delta H_{hydr}}$ ((ккал/моль)/ Å^2), рассчитывалась как отношение теплоты гидратации (2) к площади молекулы (в модели PM7-COSMO [3]), что позволяет сравнивать между собой степень гидрофильности/липофильности различных по размерам молекул. Другими словами, при расчетах произвольных димера и тетрамера у последнего абсолютная теплота гидратации будет выше, так как она зависит от площади молекулы. Введение дескриптора – «удельная (по площади) теплота гидратации» – позволяет масштабировать теплоту гидратации и сравнивать между собой молекулы любых размеров;

4. Дипольный момент D (Д) используется для оценки степени полярности молекулы.

Он является дополнительным дескриптором выбора.

5. Потенциал ионизации – I_p (эВ), энергия, необходимая для удаления внешнего электрона, которая требуется для расчета химической устойчивости, химического потенциала и глобальной электрофильности.

6. Энергии граничных молекулярных орбиталей – верхней занятой (HOMO, эВ) и нижней вакантной (LUMO, эВ) требуются для расчета химической устойчивости, химического потенциала и глобальной электрофильности.

7. Химическая устойчивость (η , эВ). Разница между энергиями нижней вакантной и высшей занятой молекулярных орбиталей. Индекс реакционной способности.

8. Химический потенциал (μ , эВ). Полу-сумма энергий HOMO и LUMO. Индекс реакционной способности.

9. Глобальная электрофильность ($\omega_g = \mu^2/2\eta$, эВ). Является аналогом индекса электрофильности функциональных групп, применяемым к любой молекуле в целом [3,4,5].

10. Площадь S_{mol} (Å^2), характеризующая размеры молекулярных моделей.

Наиболее важные дескрипторы представлены в табл. 1.

Таблица 1

Молекулярные дескрипторы							
Вещество	$S_{\Delta H_{hydr}}$	HOMO	LUMO	η	μ	ω_g	S_{mol}
Альгиновая кис-та (вак.)		-9,965	0,003	9,968	4,984	1,246	920,54
Альгиновая кис-та (гидр.)	-0,094	-10,241	-0,027	10,214	5,107	1,277	937,89
Гинкгоид В (вак.)		-10,647	-0,087	10,56	5,28	1,320	329,01
Гинкгоид В (гидр.)	-0,067	-10,923	-0,281	10,642	5,321	1,330	325,45
Карбопол (вак.)		-11,021	0,632	11,653	5,8265	1,457	538,87
Карбопол (гидр.)	-0,094	-11,340	0,447	11,787	5,8935	1,473	542,71
Карбоксиметилцеллюлоза (вак.)		-8,933	0,275	9,208	4,604	1,151	916,13
Карбоксиметилцеллюлоза (гидр.)	-0,044	-8,848	0,405	9,253	4,6265	1,157	950,58
Лецитин (вак.)		-8,426	-0,168	8,258	4,129	1,032	607,38
Лецитин (гидр.)	-0,051	-9,664	0,260	9,924	4,962	1,241	689,57
Молочная к-та (вак.)		-10,949	0,599	11,548	5,774	1,444	120,13
Молочная к-та (гидр.)	-0,075	-11,070	0,552	11,622	5,811	1,453	119,38
Нифедипин (вак.)		-8,912	-0,790	8,122	4,061	1,015	315,92
Нифедипин (гидр.)	-0,062	-8,976	-1,202	7,774	3,887	0,972	325,68
Поливинилпирролидон (вак.)		-8,754	1,340	10,094	5,047	1,262	661,03
Поливинилпирролидон (гидр.)	-0,063	-9,251	1,080	10,331	5,1655	1,291	665,05
Полиэтиленоксид (вак.)		-9,925	1,262	11,187	5,5935	1,398	447,36
Полиэтиленоксид (гидр.)	-0,044	-10,287	0,957	11,244	5,622	1,406	448,13
Пропиленгликоль (вак.)		-10,446	2,460	12,906	6,453	1,613	115,87
Пропиленгликоль (гидр.)	-0,076	-10,816	2,461	13,277	6,6385	1,659	116,56
Хитозан (вак.)		-9,399	0,536	9,935	4,9675	1,242	936,28
Хитозан (гидр.)	-0,077	-9,714	0,535	10,249	5,1245	1,281	941,09
Этанол (вак.)		-10,532	2,925	13,457	6,7285	1,682	87,09
Этанол (гидр.)	-0,068	-10,841	2,799	13,64	6,82	1,705	87,08

Примечание. $S_{\Delta H_{hydr}}$ – удельная (по площади) теплота гидратации (ккал/моль); HOMO – энергия высшей занятой молекулярной орбитали (эВ); LUMO – энергия нижней вакантной молекулярной орбитали (эВ).

Учитывая наиболее выраженные положительные показатели хитозана, а также достаточно «хорошие» свойства таких основ, как карбопол-240 и МКЦ-102, были сконструированы соответствующие гели для интраназального введения [6]. В качестве базового

объекта был взят густой экстракт гинкго билоба. Количественное определение проводили по флавоноидному комплексу. Оказалось, что наиболее полное высвобождение флавоноидного комплекса гинкго билоба происходит из геля, приготовленного с использованием му-

коадгезивного полимера «хитозан». Готовили назальные гели с экстрактом гинкго двулопастного с содержанием его в лекарственной форме 5%. Для предотвращения высыхания гелевых основ добавляли глицерин в количестве 1% от массы [6,7]. Дальнейшие исследования касались другой группы лекарственных форм с трансдермальным форматом. В качестве представителя этой группы мы разработали гелевые массы с нифедипином.

Состав 1: Нифедипин – 0,1, Пласдон (K90) – 0,4, Пропиленгликоль – 0,5, Натрия метабисульфит – 0,2. Состав 2: Нифедипин – 0,02, ПЭО-400 – 0,1, Пропиленгликоль – 0,2, Спирт этиловый 95% – 0,4. Состав 3: Нифедипин – 0,03, Натрий-карбоксиметилцеллюлоза – 0,1, ПЭО-400 – 0,1, Лецитин – 0,3, Спирт этиловый 95% – 0,4. Для определения степени высвобождения флавоноидов из основ и нифедипина из пластырной массы использовали метод диффузии в 2%-й гель агара с окисного хлоридом. Для его получения использовали стандартный растворитель натрия хлорид 0,8 г; очищенной воды до 100 мл. В созревшем через 24 часа геле, помещенном в чашки Петри в количестве 15-20 мл, металлическим цилиндром диаметром примерно 8 мм вырезали диски; в образовавшиеся лунки вносили одинаковое количество испытуемых образцов лекарственных форм в количестве 0,15 г, затем через 1, 2, 3 и 6 часов измеряли диаметры окрашенных зон, по которым оце-

нивали степень диффузии веществ в агаровый гель [7-9].

Кроме этого, для изучения скорости и полноты высвобождения флавоноидов из основ и нифедипина из пластырной массы использовали метод равновесного диализа через полупроницаемую мембрану. Навеску модельной смеси (0,5 г) наносили равномерным слоем на поверхность (нелакированный целлофан толщиной 40 мкм), неподвижно закрепленную на конце полой диализной трубки. Площадь диализной поверхности составляет $5,90 \pm 0,19 \text{ см}^2$. Трубку с навеской опускали на 2–3 мм в диализную среду (вода очищенная). Объем диализной среды – 30 мл. Температура эксперимента – $32 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ (температура кожного покрова). Через 15, 30, 45, 60 мин осуществляли забор проб диализата в объеме 1 мл. Отобранные порции диализата восполняли водой очищенной до первоначального объема – 30 мл. Количественное содержание нифедипина в диализате определяли спектрофотометрически. Получали необходимые разведения пробы и измеряли оптическую плотность раствора при соответствующей для нифедипина длине волны – $345 \pm 2 \text{ нм}$. Опыт проводили при 3-кратном повторении на трех навесках модельной смеси одного образца [9-11]. Анализ данных расчетов определил следующие оптимальные сочетания компонентов гелей (в порядке убывания) (табл. 2,3).

Таблица 2

Оптимальные сочетания компонентов гелей по величине удельной (по площади) теплоты гидратации – $\Delta H_{\text{hydr}} \text{ } \text{Å}^2$

Вещество	$S_{\Delta H_{\text{hydr}}}$	НОМО	LUMO	η	μ	ω_g	S_{mol}
Карбоксиметилцеллюлоза (гидр.)	-0,044	-8,848	0,405	9,253	4,6265	1,157	950,58
Полиэтиленоксид (гидр.)	-0,044	-10,287	0,957	11,244	5,622	1,406	448,13
Лецитин (гидр.)	-0,051	-9,664	0,260	9,924	4,962	1,241	689,57
Нифедипин (гидр.)	-0,062	-8,976	-1,202	7,774	3,887	0,972	325,68
Поливинилпирролидон (гидр.)	-0,063	-9,251	1,080	10,331	5,1655	1,291	665,05
Гинкголид В (гидр.)	-0,067	-10,923	-0,281	10,642	5,321	1,330	325,45
Этанол (гидр.)	-0,068	-10,841	2,799	13,64	6,82	1,705	87,08
Молочная кис-та (гидр.)	-0,075	-11,070	0,552	11,622	5,811	1,453	119,38
Пропиленгликоль (гидр.)	-0,076	-10,816	2,461	13,277	6,6385	1,659	116,56
Хитозан (гидр.)	-0,077	-9,714	0,535	10,249	5,1245	1,281	941,09
Альгиновая кис-та (гидр.)	-0,094	-10,241	-0,027	10,214	5,107	1,277	937,89
Карбопол (гидр.)	-0,094	-11,340	0,447	11,787	5,8935	1,473	542,71

Таблица 3

Оптимальные сочетания компонентов гелей по величине индекса глобальной электрофильности

Вещество	$S_{\Delta H_{\text{hydr}}}$	НОМО	LUMO	η	μ	ω_g	S_{mol}
Этанол (гидр.)	-0,068	-10,841	2,799	13,64	6,82	1,705	87,08
Пропиленгликоль (гидр.)	-0,076	-10,816	2,461	13,277	6,6385	1,659	116,56
Карбопол (гидр.)	-0,094	-11,340	0,447	11,787	5,8935	1,473	542,71
Молочная к-та (гидр.)	-0,075	-11,070	0,552	11,622	5,811	1,453	119,38
Полиэтиленоксид (гидр.)	-0,044	-10,287	0,957	11,244	5,622	1,406	448,13
Гинкголид В (гидр.)	-0,067	-10,923	-0,281	10,642	5,321	1,330	325,45
Поливинилпирролидон (гидр.)	-0,063	-9,251	1,080	10,331	5,1655	1,291	665,05
Хитозан (гидр.)	-0,077	-9,714	0,535	10,249	5,1245	1,281	941,09
Альгиновая к-та (гидр.)	-0,094	-10,241	-0,027	10,214	5,107	1,277	937,89
Лецитин (гидр.)	-0,051	-9,664	0,260	9,924	4,962	1,241	689,57
Карбоксиметилцеллюлоза (гидр.)	-0,044	-8,848	0,405	9,253	4,6265	1,157	950,58
Нифедипин (гидр.)	-0,062	-8,976	-1,202	7,774	3,887	0,972	325,68

Заклучение

Таким образом, по результатам теоретического анализа определены составы гелей, рекомендованные для экспериментального подтверждения. Представленные показатели, в том числе экспериментальные характеристики полученных в прогнозе гелей, продемонстрировали высокую эффективность предлагаемого нового дескриптора – теплоты удельной гидратации, а также глобальной электрофильности для прогнозирования оптимального состава рассматриваемых лекарственных форм. Проведенный теоретический поиск позволил сократить и сконцентрировать подтверждающий эксперимент, который был

выполнен традиционно с помощью биофармацевтических методик *in vitro* [10-12].

В результате исследований установлено, что наиболее полное и быстрое высвобождение флавоноидного комплекса происходило из 5% геля на основе хитозана. В меньшей степени лекарственное средство высвобождалось из основы МКЦ-102. Из основы карбопол высвобождение было еще менее эффективным, что может быть связано с более плотной консистенцией. Более полное высвобождение нифедипина происходит из состава № 3. Результаты диффузии исследуемых основ лекарственных форм в гель представлены на рис. 1-2. Результаты диализа представлены на рис. 3-4.

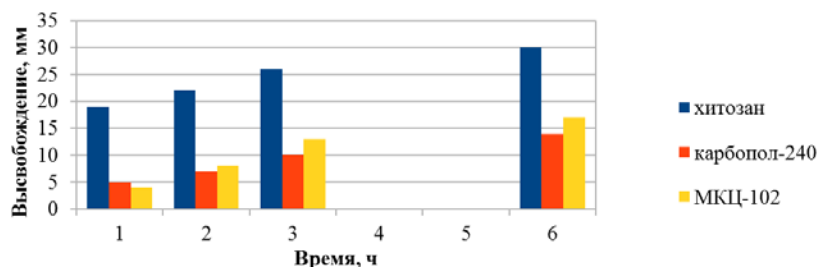


Рис. 1. Высвобождение флавоноидов из исследуемых основ в гель

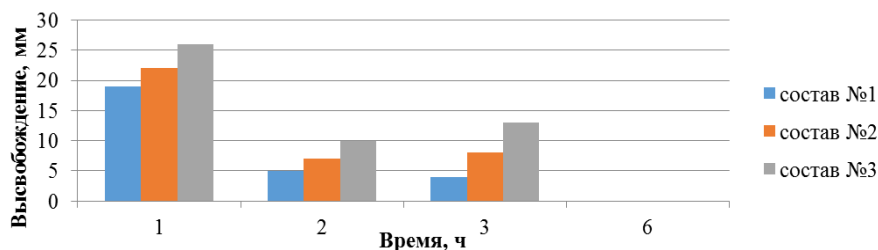


Рис. 2. Высвобождение нифедипина из пластырной массы в гель

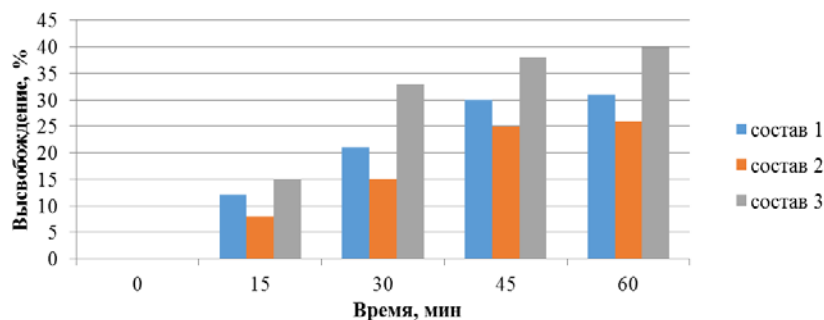


Рис. 3. Высвобождение нифедипина из пластырной массы методом диализа через полупроницаемую мембрану

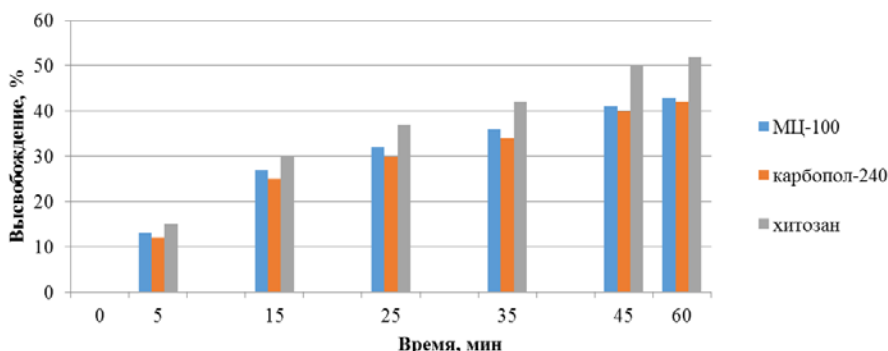


Рис. 4. Высвобождение флавоноидов из исследуемых основ методом диализа через полупроницаемую мембрану

Полученные результаты являются достоверными, поскольку относительные стандартные отклонения (RSD, %) не превышали 20% для первой временной точки и 10% для всех последующих временных точек для каждого из составов. Таким образом, проведено подробное теоретическое прогнозирование в отношении выбора оптимального комплексного состава интраназального геля, содержа-

щего густой экстракт гинкго билоба и трансдермального геля с нифедипином. Выполнены биофармацевтические исследования *in vitro*, определяющие уровень высвобождения исследуемых действующих веществ из различных вспомогательных составов. Полученные экспериментальные данные полностью соответствовали проведенному с помощью компьютерного моделирования поиску.

Сведения об авторах статьи:

Степанова Элеонора Федоровна – д.фарм.н., профессор, профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Адрес: 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11. E-mail: efstepanova@yandex.ru.

Ковтун Елена Владимировна – к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Адрес: 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11.

Погребняк Людмила Владимировна – к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Адрес: 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11.

Саморядова Анна Борисовна – к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Адрес: 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11.

Погребняк Андрей Владимирович – д.х.н., к.фарм.н., профессор кафедры физической и коллоидной химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Адрес: 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11.

Токаев Вадим Владимирович – аспирант кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Адрес: 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11.

Морозова Елизавета Владимировна – к.фарм.н., доцент кафедры фармации, фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет им. К.Л. Хетагурова». Адрес: 362025, г. Владикавказ, ул. Ватутина, д. 44-46.

ЛИТЕРАТУРА

- Allaert, F.A. Effect of NaCl + Chitosan 3% vs. NaCl on high blood pressure parameters of healthy volunteers with prehypertension / F.A. Allaert // *Minerva Cardioangiol.* – 2017. – Vol. 65, № 6. – P. 563-576.
- Chitin and chitosan as tools to combat COVID-19: a triple approach / M. Safarzadeh [et al.] // *Int. J. Biol. Macromol.* – 2021. – Vol. 183. – P. 235-244.
- Stewart, J.J.P. Optimization of parameters for semiempirical methods VI: more modifications to the NDDO approximations and re-optimization of parameters / J.J.P. Stewart // *J. Mol. Model.* – 2013. – Vol. 19, № 1. – P. 1-32.
- Klamt, A. COSMO: a new approach to dielectric screening in solvents with explicit expressions for the screening energy and its gradient / A. Klamt, G. Schüürmann // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* – 1993. – P. 799-805.
- Parr, R.G. Electrophilicity index / R.G. Parr, L.V. Szentpaly, S. Liu // *J. Am. Chem. Soc.* – 1999. – Vol. 121, № 9. – P. 1922-1924.
- Анурова, М.Н. Мягкие лекарственные формы: типы, характеристики, регламентация / М.Н. Анурова, Н.Б. Демина // *Фармация.* – 2014. – № 8. – С. 44-48.
- Изучение интенсивности высвобождения миноксидила из мазевых основ / В.В. Гладышев [и др.] // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация.* – 2014. – № 24. – С. 242-245.
- Камаева, С.С. Влияние основы на высвобождение резорцина из мазей / С.С. Камаева, Г.Ю. Меркурьева, Н.В. Тарасова // *Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути решения.* – 2012. – Т. 7, № 2. – С. 844-845.
- Ляпунов, А.Н. Исследование высвобождения левоксикама из мягких лекарственных средств в опытах *in vitro* методом диализа через полупроницаемую мембрану / А.Н. Ляпунов, Е.П. Безуглая, Н.А. Ляпунов // *Фармаком.* – 2016. – № 2. – С. 33-42.
- Илиев, К.И. Биофармацевтические и фармакологические исследования мази «Лидодиклозол» / К.И. Илиев, Н.Н. Бачева, Л.П. Ларионов // *Медицинская наука и образование Урала.* – 2016. – Т. 17, № 2. – С. 127-131.
- Bartosova, L. Transdermal drug delivery *in vitro* using diffusion cells / L. Bartosova, J. Bajgar // *Curr. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 19, № 27. – P. 4671-4677.
- Olejnik, A. Active compounds release from semisolid dosage forms / A. Olejnik, J. Goscianska, I. Nowak // *J. Pharm. Sci.* – 2012. – Vol. 101, № 11. – P. 4032-4045.
- The relevance of polymeric synthetic membranes in topical formulation assessment and drug diffusion study / S.F. Ng [et al.] // *Arch. Pharm. Res.* – 2012. – Vol. 35, № 4. – P. 579-593.
- A comparative study of transmembrane diffusion and permeation of ibuprofen across synthetic membranes using Franz diffusion cells / S.F. Ng [et al.] // *Pharmaceutics.* – 2010. – Vol. 2, № 2. – P. 209-223.
- Franz diffusion cell approach for pre-formulation characterisation of ketoprofen semi-solid dosage forms / C.H. Salamanca [et al.] // *Pharmaceutics.* – 2018. – Vol. 10, № 3. – P. 148.

REFERENCES

- Allaert F.A. Effect of NaCl + Chitosan 3% vs. NaCl on high blood pressure parameters of healthy volunteers with prehypertension. *Minerva Cardioangiol.* 2017;65(6):563-576. (in Engl.). doi: 10.23736/S0026-4725.17.04451-6.
- Safarzadeh M. [et al.]. Chitin and chitosan as tools to combat COVID-19: a triple approach. *Int. J. Biol. Macromol.* 2021;183:235-244. (in Engl.). doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.04.157.
- Stewart J.J.P. Optimization of parameters for semiempirical methods VI: more modifications to the NDDO approximations and re-optimization of parameters. *J. Mol. Model.* 2013;19(1):1-32. (in Engl.). doi: 10.1007/s00894-012-1667-x.
- Klamt A., Schüürmann G. COSMO: a new approach to dielectric screening in solvents with explicit expressions for the screening energy and its gradient. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* 1993:799-805. (in Engl.). doi: 10.1039/P29930000799.
- Parr R.G., Szentpaly L.V., Liu S. Electrophilicity index. *J. Am. Chem. Soc.* 1999;121(9):1922-1924. (in Engl.). doi:10.1021/ja983494x.
- Anurova M.N., Demina N.B. Soft formulations: types, characteristics, regulation. *Pharmacy.* 2014;(8):44-48. (in Russ.).

7. Gladishev V.V. [et al.]. Study of releasing intensity of minoxidil from the ointment bases. 2014;(24):242-245. (in Russ.).
8. Kamaeva S.S., Merkurieva G.Yu., Tarasova N.V. Vliyaniye osnovy na vysvobozhdeniye rezortsina iz mazei (The influence of the base on the release of resorcinol from ointments). *Zdorov'e – osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti resheniya* (Health is the basis of human potential: problems and solutions). 2012;7(2):844-845. (in Russ.).
9. Lyapunov A.N., Bezuglaya E.P., Lyapunov N.A. Issledovanie vysvobozhdeniya meloksikama iz myagkikh lekarstvennykh sredstv v opytakh in vitro metodom dializa cherez polupronitsaemuyu membranu (The study of the release of meloxicam from soft drugs in experiments in vitro by dialysis through a semipermeable membrane). *Farmakom* (Pharmacom). 2016;(2):33-42. (in Russ.).
10. Iliev K.I., Bacheva N.N., Larionov L.P. Biopharmaceutical and pharmacological research ointment «Lidodiklozol». *Medical science and education of Ural*. 2016;17(2):127-131. (in Russ.).
11. Bartosova L., Bajgar J. Transdermal drug delivery in vitro using diffusion cells. *Curr. Med. Chem.* 2012;19(27):4671-4677. (in Engl.). doi: 10.2174/092986712803306358.
12. Olejnik A., Goscianska J., Nowak I. Active compounds release from semisolid dosage forms. *J. Pharm. Sci.* 2012;101(11):4032-4045. (in Engl.). doi: 10.1002/jps.23289.
13. Ng S.F. [et al.]. The relevance of polymeric synthetic membranes in topical formulation assessment and drug diffusion study. *Arch. Pharm. Res.* 2012;35(4):579-593. (in Engl.). doi: 10.1007/s12272-012-0401-7.
14. Ng S.F. [et al.]. A comparative study of transmembrane diffusion and permeation of ibuprofen across synthetic membranes using Franz diffusion cells. *Pharmaceutics*. 2010;2(2):209-223 (in Engl.). doi: 10.3390/pharmaceutics2020209.
15. Salamanca C.H. [et al.]. Franz diffusion cell approach for pre-formulation characterisation of ketoprofen semi-solid dosage forms. *Pharmaceutics*. 2018;10(3):148. (in Engl.). doi: 10.3390/pharmaceutics10030148.

УДК 615.322:582.734

© Т.В. Шубина, С.Р. Хасанова, Н.В. Кудашкина, 2022

Т.В. Шубина, С.Р. Хасанова, Н.В. Кудашкина
**МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И ЧИСЛОВЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ
 ЦВЕТКОВ БОЯРЫШНИКА КРУПНОКОЛЮЧКОВОГО (CRATAEGUS
 MACRACANTHA L.)**

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

Цель исследования: изучение морфолого-анатомических признаков и определение некоторых числовых показателей для цветков *Crataegus macracantha*.

Материал и методы. Объектами исследования были высушенные цветки *Crataegus macracantha*. Все исследования проводили согласно методикам, описанным в Государственной фармакопее Российской Федерации XIV издания. Микроскопический анализ проводили с помощью микровизора MVZ-103. При количественном определении флавоноидов использовали хроматографические пластинки марки «Sorbfil» (ТУ 4215-002-43636866-2007) и спектрофотометр марки «SHIMADZU UV 1800» (Япония).

Результаты и обсуждение. Изучены основные морфолого-анатомические признаки цветков *Crataegus macracantha*. Определены некоторые числовые показатели в цветках *Crataegus macracantha*: содержание гиперозида составляет $1,01 \pm 0,04\%$, содержание влажности – $9,06 \pm 0,41\%$, содержание общей золы – $10,61 \pm 0,50\%$, содержание золы, нерастворимой в кислоте хлористо-водородной 10% составляет $2,05 \pm 0,05\%$. Данные соответствуют требованиям фармакопейной статьи 2.5.0062.18 «Цветки боярышника».

Выводы. Изученные показатели данного вида *Crataegus macracantha* подтверждают целесообразность его использования как производящего растения цветков боярышника и могут быть использованы для дальнейших исследований для разработки нормативной документации.

Ключевые слова: Crataegus L., морфология, микроскопический анализ, флавоноиды, УФ-спектры, спектрофотометрия, числовые показатели.

T.V. Shubina, S.R. Khasanova, N.V. Kudashkina
**THE MORPHOLOGICAL AND ANATOMIC SINGNS AND NUMERICAL
 INDICATORS OF FLOWERS OF THE CRATAEGUS MACRACANTHA L.**

Purpose: the study of morphological and anatomical features and the determination of some numerical indicators for the flowers of *Crataegus macracantha*.

Material and methods. The objects of the study were dried flowers of *Crataegus macracantha*. All studies were carried out according to the methods described in the State Pharmacopoeia XIV of the Russian Federation. Microscopic analysis was performed using an MVZ-103 microvisor. In the quantitative determination of flavonoids, Sorbfil chromatographic plates (TU 4215-002-43636866-2007) and a SHIMADZU UV 1800 spectrophotometer (Japan) were used.

Results and discussion. The main morphological and anatomical features of *Crataegus macracantha* flowers were studied. Some numerical indicators were determined in the flowers of *Crataegus macracantha*: the content of hyperoside is $1,01 \pm 0,04\%$; the moisture content is $9,06 \pm 0,41\%$; the total ash content is $10,61 \pm 0,50\%$; the content of ash insoluble in hydrochloric acid 10% is $2,05 \pm 0,05\%$. The data comply with the requirements of pharmacopoeial monograph 2.5.0062.18 «Hawthorn flowers».

Conclusions. The studied indicators confirm the feasibility of using this species of *Crataegus macracantha* as a hawthorn flower producing plant and can be used for further research to develop regulatory documentation.

Key words: Crataegus L., morphology, microscopic analysis, flavonoids, UV-spectrum, spectrophotometry, numerical indicators.

Род *Crataegus* L. (Rosaceae) с давних времен широко используется как в народной, так и в официальной медицине при лечении

заболеваний сердечно-сосудистой системы. Род *Crataegus* L. (Rosaceae) в России представлен примерно 140 видами, из которых

около 50 дикорастущих и 90 интродуцированных, при этом только 12 видов являются фармакопейными [1,2].

В настоящее время большой интерес вызывает североамериканский вид рода *Crataegus* L. (Rosaceae), который широко интродуцируется в России. Имеющиеся результаты исследований представителей данного вида дают предпосылки для их дальнейшего изучения с целью внедрения в отечественную медицину. Культивируемые североамериканские виды имеют высокую вероятность стать фармакопейными видами после полного фармакогностического изучения, пополнив тем самым недостаточную сырьевую базу боярышников [3,4].

Одним из интродуцированных североамериканских видов рода *Crataegus* L. (Rosaceae) является боярышник крупноколочковый – *Crataegus macracantha* L. Ранее наши исследования показали, что сырье *Crataegus macracantha* является перспективным источником биологически активных веществ и требует углубленного изучения [5].

Цель исследования – изучить морфолого-анатомические признаки и определить некоторые числовые показатели для цветков *Crataegus macracantha*.

Материал и методы

Объект исследования – высушенные цветки *Crataegus macracantha* L., собранные в период их цветения (май 2021 г.) в Южно-Уральском ботаническом саду-институте (г. Уфа).

Макро- и микроскопический анализ цветков *Crataegus macracantha* проводили согласно технике для цветков – общей фармакопейной статье (ОФС) 1.5.3.0003.15 [6]. Приготовленные временные микропрепараты цветков боярышника с поверхности изучали с помощью микровизора MVZ-103.

Исследования на содержание флавоноидов проводили согласно методике фармакопейной статьи (ФС) 2.5.0062.18 «Цветки боярышника» [3], используя метод спектрофотометрии. При количественном определении использовали хроматографические пластинки марки «Sorbfil» (ТУ 4215-002-43636866-2007) и спектрофотометр марки «SHIMADZU UV 1800» (Япония). Исследования по определению числовых показателей проводили согласно методикам, описанным в Государственной фармакопее Российской Федерации XIV издания: ОФС.1.5.3.0007.15; ОФС.1.2.2.2.0013.15; ОФС.1.5.3.0005.15 [6,7].

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли в соответствии с требованиями ОФС.1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов эксперимента» с

использованием критерия Стьюдента [7]. Определяли среднее значение выборки (X_{cp}) как среднее арифметическое полученных данных исследования. Далее находили отклонения, характеризующие разброс данных эксперимента относительно полученного среднего значения выборки, а также число степеней свободы ($f=4$). Квадрат стандартного отклонения – дисперсию (S^2) и стандартное отклонение (S) вычисляли, используя полученные значения. С помощью критерия Стьюдента (t), значение которого составляет 2,78 при $n=5$; $P=95\%$, определяли доверительные интервалы и относительную погрешность.

Результаты и обсуждение

Нами были изучены основные морфологические признаки цветков *Crataegus macracantha*. Цветки собраны в щитковидные соцветия шириной 6,5-12,0 см. Соцветия плотные, опушенные, многоцветковые, содержат 10-28 цветков диаметром 16-25 мм. Венчик состоит из белых лепестков. Чашелистики удаленно-узкие, крупнопильчатые, на концах зубчиков имеют мелкие темные желёзки. Тычинки имеют светло-желтые пыльники, опушенные белыми волосками. Количество тычинок – 10.

В ходе микроскопического анализа лепестков с наружной стороны было установлено, что эпидермис состоит из слабоизвилистых клеток, имеется складчатая кутикула (рис. 1). На внутренней стороне эпидермиса лепестков присутствуют сосочковидные выросты (рис. 2). Эпидермис чашелистиков состоит из прямостенных клеток. На наружной стороне эпидермиса чашелистиков присутствуют редкие крупные устьицы, окруженные 3-5 клетками – аномоцитный тип (рис. 3). По краю чашелистиков наблюдаются грибовидные желёзки с желто-бурым содержимым (рис. 4), на поверхности чашелистиков имеются толстостенные одноклеточные волоски (рис. 5). В мезофиле микропрепарата чашелистиков присутствуют друзы и одиночные кристаллы оксалата кальция (рис. 6).

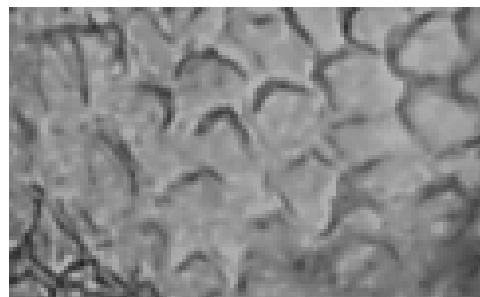


Рис. 1. Фрагмент эпидермиса наружной стороны лепестка (складчатость кутикулы). Увел. 400



Рис. 2. Фрагмент эпидермиса внутренней стороны лепестка (сосочковидные выросты). Увел. 200

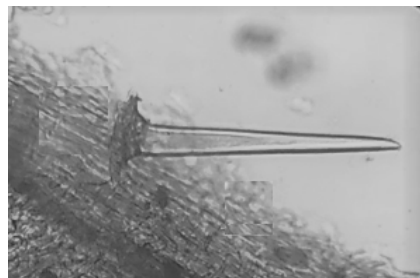


Рис. 5. Фрагмент чашелистика (толстостенный одноклеточный волосок). Увел. 200

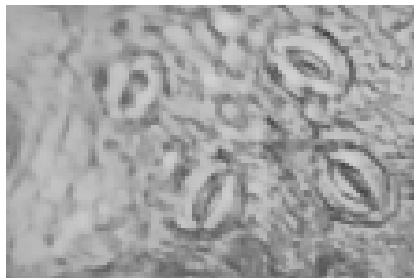


Рис. 3. Фрагмент эпидермиса наружной стороны чашелистика (устьица). Увел. 400

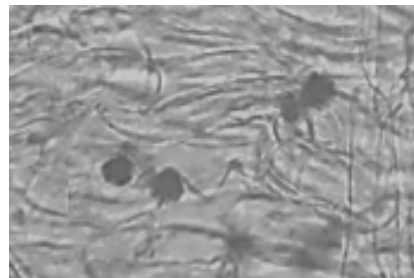


Рис. 6. Фрагмент эпидермиса чашелистика (друзы). Увел. 400

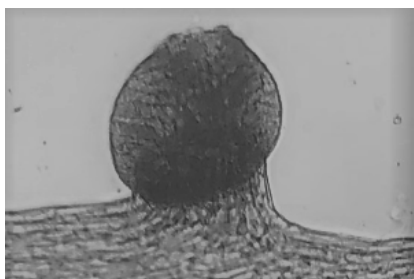


Рис. 4. Фрагмент края чашелистика (грибовидная желёзка). Увел. 200

Следующим этапом нашего исследования стало определение некоторых числовых показателей цветков *Crataegus macracantha* [6,7]. Результаты, полученные в ходе данного этапа исследования, продемонстрированы в табл. 1-3.

Таблица 1

Содержание влажности в цветках *Crataegus macracantha*

№	Вариант выборки, $X_i, \%$	Среднее выборки, X_{cp}	Дисперсия, S^2	Стандартное отклонение, S	Критерий Стьюдента, $t(P, n)$	Полуширина доверительного интервала величины, ΔX	Относительная погрешность, $\epsilon_{отн. \%}$
1	9,06	9,06	0,0212	0,1456	2,78	0,41	4,47
2	9,15						
3	8,88						
4	8,95						
5	9,24						

Таблица 2

Содержание общей золы в цветках *Crataegus macracantha*

№	Вариант выборки, $X_i, \%$	Среднее выборки, X_{cp}	Дисперсия, S^2	Стандартное отклонение, S	Критерий Стьюдента, $t(P, n)$	Полуширина доверительного интервала величины, ΔX	Относительная погрешность, $\epsilon_{отн. \%}$
1	10,82	10,61	0,0325	0,1803	2,78	0,50	4,72
2	10,63						
3	10,34						
4	10,71						
5	10,56						

Таблица 3

Содержание золы нерастворимой в 10% HCl в цветках *Crataegus macracantha*

№	Вариант выборки, $X_i, \%$	Среднее выборки, X_{cp}	Дисперсия, S^2	Стандартное отклонение, S	Критерий Стьюдента, $t(P, n)$	Полуширина доверительного интервала величины, ΔX	Относительная погрешность, $\epsilon_{отн. \%}$
1	2,05	2,05	0,0003	0,0173	2,78	0,05	2,34
2	2,06						
3	2,04						
4	2,08						
5	2,04						

Из полученных данных следует, что содержание влажности в цветках *Crataegus macracantha* составляет $9,06 \pm 0,41\%$, содержание общей золы в цветках *Crataegus macracantha* – $10,61 \pm 0,50\%$, содержание золы, нерастворимой в кислоте хлористоводородной 10% , в цветках *Crataegus macracantha* – $2,05 \pm 0,05\%$. Данные соответствуют требованиям ФС 2.5.0062.18 «Цветки боярышника».

Флавоноиды определяли в пересчете на гиперозид по ФС 2.5.0062.18 [1].

Содержание гиперозидов в процентах вычисляли по формуле:

$$X = \frac{A \times a_0 \times P \times 4000}{A_0 \times a \times (100 - W)}$$

где A – оптическая плотность испытуемого раствора; A_0 – оптическая плотность СО раствора гиперозидов;

a – навеска цветков, г;

a_0 – навеска СО гиперозидов, г;

P – содержание основного вещества в СО раствора гиперозидов, %;

W – влажность цветков, %.

Результаты исследования по определению содержания суммы флавоноидов приведены в табл. 4.

Таблица 4

Содержание гиперозидов в цветках *Crataegus macracantha*

№	Вариант выборки, $X_i, \%$	Среднее выборки, $X_{\text{ср}}$	Дисперсия, S^2	Стандартное отклонение, S	Критерий Стьюдента, $t(P, n)$	Полуширина доверительного интервала величины, ΔX	Относительная погрешность, $\epsilon_{\text{отн.}} \%$
1	1,0113	1,01	0,0002	0,014	2,78	0,04	3,89
2	1,0189						
3	0,9959						
4	1,0000						
5	1,0261						

Из данных табл. 4 видно, что содержание гиперозидов в цветках *Crataegus macracantha* составляет $1,01 \pm 0,04\%$. Полученные данные соответствуют требованиям ФС 2.5.0062.18 по показателю содержания гиперозидов в цветках боярышника не менее $0,5\%$.

Выводы. Таким образом, нами были изучены основные критерии подлинности и качества цветков *Crataegus macracantha*:

1) морфологические признаки цветков *Crataegus macracantha*;

2) анатомические признаки цветков *Crataegus macracantha*;

3) содержание гиперозидов в цветках *Crataegus macracantha*;

4) некоторые числовые показатели цветков *Crataegus macracantha*: влажность; общая зола; зола, не растворимая в 10% хлористоводородной кислоте.

Указанные показатели подтверждают целесообразность использования данного вида *Crataegus macracantha* как производящего растения цветков боярышника и могут быть применены для дальнейших исследований при разработке нормативной документации.

Сведения об авторах статьи:

Шубина Татьяна Викторовна – аспирант кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: shubina.pharm@mail.ru.

Хасанова Светлана Рашитовна – д.фарм.н., профессор кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: svetkhasanova@yandex.ru.

Кудашкина Наталья Владимировна – д.фарм.н., профессор, заведующий кафедрой фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: phytoart@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издание [Электронный ресурс] / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – М., 2018. – Т. IV – С. 5925-5932. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol4> (дата обращения 31.03.2022).
2. Трофимова, С.В. Фармакогностическое изучение листьев боярышника кроваво-красного *Crataegus sanguinea* Pall. из флоры Башкортостана: дис. ... канд. фарм. наук: 14.04.02 / Трофимова Светлана Валерьевна. – Пермь, 2014. – С. 10-17.
3. Гончаров, Н.Ф. Гидроксикоричные кислоты цветков и листьев нефармакопейных видов рода боярышник [Электронный ресурс] / Н.Ф. Гончаров, И.В. Михайлов, Н.Н. Гончаров // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 9-1. – С. 146-148. URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=28113> (дата обращения: 31.03.2022).
4. Коляда, Н.А. Оценка перспективности интродукции некоторых североамериканских видов семейства Rosaceae Juss. в дендрарии горнотаежной станции ДВО РАН / Н.А. Коляда // Вестник СамГУ – Естественнонаучная серия. – 2011. – № 5. – С. 153-160.
5. Исследование содержания сапонинов в различных видах рода *Crataegus* L. / Т.В. Шубина [и др.] // 90 лет – от растения до лекарственного препарата: достижения и перспективы: сборник материалов юбилейной международной научной конференции (10–11 июня 2021 г., Москва). – М.: ФГБНУ «ВИЛАР», 2021. – С. 499-501.
6. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издание [Электронный ресурс] / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – М., 2018. – Т. II. – С. 2333-2334, 2335, 2361-2364. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2> (дата обращения 31.03.2022).
7. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издание [Электронный ресурс] / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – М., 2018. – Т. I. – С. 289-318, 981-982. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol1> (дата обращения 31.03.2022).

REFERENCES

1. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV edition [Electronic resource]. Moscow. 2018. Vol. IV. P. 5925-5932. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol4> (accessed: 31.03.2022). (in Russ.).
2. Trofimova S.V. Pharmacognostic study of blood red hawthorn leaves *Crataegus sanguinea* Pall. from the flora of Bashkortostan: dis. ... cand. pharm. sciences: 14.04.02. Perm. 2014: 10-17. (in Russ.).
3. Goncharov N.F., Michailov J.V., Goncharov N.N. Hydroxycinnamic acids of not pharmaceutical kinds of a sort an aglet [Electronic resource]. Fundamental Research. 2011;(9-1):146-148. URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=28113> (accessed: 31.03.2022). (in Russ.).
4. Kolyada N.A. The estimate of perspectiveness of introduction of some north-american species of family Rosaceae Juss. in the arboretum of mountain-taiga station of Far-Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences. Vestnik of Samara University. Natural Science Series. 2011;(5):153-160. (in Russ.).
5. Shubina T.V. [et al.]. Study of the content of saponins in various species of the genus *Crataegus* L. Collection of materials of the anniversary international scientific conference (June 10–11, 2021, Moscow). Moscow, All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants. 2021. P. 499-501. (in Russ.). doi: 10.52101/9785870191003_2021_499.
6. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV edition [Electronic resource]. Moscow. 2018. Vol. II. P. 2333-2334, 2335, 2361-2364. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2> (accessed: 31.03.2022). (in Russ.).
7. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV edition [Electronic resource]. Moscow. 2018.; 1: 289-318, 981-982. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol1> (accessed: 31.03.2022). (in Russ.).

УДК 611.345; 611.165; 612.133

© Р.Э. Бабаева, И.И. Марков, Б.М. Гусейнов, 2022

Р.Э. Бабаева¹, И.И. Марков², Б.М. Гусейнов¹
**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУР,
 УЧАСТВУЮЩИХ В ГЕМОЦИРКУЛЯЦИИ СТЕНКИ КИШЕЧНИКА**
¹*Азербайджанский медицинский университет, г. Баку*
²*ЧУ ООВО «Медицинский университет «Реавиз», г. Самара*

Коэффициент капиллярной фильтрации в кишечнике очень высокий и почти в 30 раз выше, чем в капиллярах скелетных мышц. Поэтому при снижении капиллярного давления объем жидкости в кишечнике быстро уменьшается, особенно при снижении системного артериального давления.

Цель исследования: выявить морфологические структуры, регулирующие гемодициркуляцию в стенках кишечника.

Материал и методы. Исследование проводилось на беспородных собаках (n=9) обоего пола. Животные разделены на 2 группы: 1-ая группа – собаки, которым проводилось кровопускание (n=9), 2-ая группа – интактные животные (n=3). Анестезия – тиопентал натрия внутривентриально (50 мл/кг). Кровопускание из одной бедренной артерии продолжалось до снижения (60–70 мм рт. ст.) артериального давления в другой бедренной артерии. После этого произведена срединная лапаротомия. В первую тощекишечную артерию вводилась полиэтиленовая трубка, которая продвигалась до магистрального ствола верхней брыжеечной артерии. Катетеризация воротной вены осуществлялась через первую тощекишечную вену. Внутривенное кровеносное русло кишечника импрегнировалось слабым раствором азотнокислого серебра и последующим восстановлением его до металла на стенках микрососудов 4% раствором гидрохинона. Через 10 суток фиксации из стенки кишечника готовились парафиновые срезы. Срезы толщиной 3,0-5,0 мкм окрашивались гематоксилином и эозином, по Ван Гизону, парарозанилином и толуидиновым синим, железным гематоксилином Вейгерта.

Результаты и обсуждение. При изучении гистологических инъекционных препаратов наиболее значительные изменения в микрососудистом русле обнаружены в стенке тех участков кишечника, кровоснабжение которых осуществлялось из зон смежного кровотока. В подслизистой основе определялись признаки нарушения сосудистой проницаемости. Диаметр значительного числа артериол резко уменьшался на всем протяжении, что свидетельствовало о прекращении в них кровотока. Диаметр же венул уменьшался фрагментарно с равномерным чередованием участков сужений, напоминающих перистальтическую волну. При нарушении перфузии микрососудистого русла стенки кишечника происходит снижение скорости кровотока в верхней брыжеечной артерии и уменьшение внутреннего диаметра ее основного ствола.

Заключение. Из всех внутренних органов кишечника наиболее устойчив к ишемии. После кровопускания из бедренной артерии наиболее значительные изменения в микрососудистом русле обнаружены в стенках тех участков кишечника, кровоснабжение которых осуществлялось из зон смежного кровотока.

Ключевые слова: кишечник, гемодициркуляция в стенке кишечника, верхняя брыжеечная артерия, нарушение сосудистой проницаемости.

R.E. Babaeva, I.I. Markov, B.M. Guseinov
**MORPHOLOGICAL FEATURES OF STRUCTURES
 REGULATING HEMOCIRCULATION IN THE INTESTINAL WALL**

The coefficient of capillary filtration in the intestine is very high and almost 30 times higher than in the capillaries of skeletal muscles. Therefore, with a decrease in capillary pressure, the volume of liquid in the intestine will rapidly decrease, especially quickly this happens with a decrease in systemic blood pressure.

Purpose: to identify morphological structures that regulate hemocirculation in the intestinal wall.

Material and methods: The study was conducted on infertile dogs (n=9) of both sexes. Anesthesia – sodium thiopental intraperitoneally (50 ml/kg). Bloodletting from one femoral artery continued until blood pressure in the other femoral artery decreased to 60-70 mm Hg. After that, a median laparotomy was performed. A polyethylene tube was inserted into the first jejunal artery, which advanced to the main trunk of the superior mesenteric artery. Portal vein catheterization was performed through the first jejunal vein. The intraorganic blood bed of the intestine was impregnated with a weak solution of silver nitrate and then restored to metal on the walls of microvessels with a 4% hydroquinone solution. After 10 days of fixation, paraffin sections were prepared from the intestinal wall. Sections 3.0-5.0 μm thick were stained with hematoxylin and eosin, according to Van Gison, pararosanilin and toluidine blue, Weigert iron hematoxylin.

Results and discussion. When studying histological injected drugs, the most significant changes in the microvascular channel were found in the wall of those areas of the intestine whose blood supply was carried out from zones of adjacent blood flow. In them, signs of impaired vascular permeability were determined in the submucosa. The diameter of a significant number of arterioles decreased so sharply throughout that it indicated the cessation of blood flow in them. The diameter of the venules decreased fragmentary with a uniform alternation of sections of narrows resembling a peristaltic wave. If microvascular bed perfusion of intestinal wall is disturbed, blood flow rate in superior mesenteric artery decreases and internal diameter of its main trunk decreases.

Conclusions. The intestine is the most resistant of all internal organs to ischemia. After bleeding from the femoral artery, the most significant changes in the microvascular channel were found in the wall of those areas of the intestine whose blood supply was carried out from areas of adjacent blood flow.

Key words: intestine, hemocirculation in the intestinal wall, superior mesenteric artery, disorder of the vascular permeability.

В настоящее время кишечник рассматривается как орган, через который осуществляется передвижение значительных объемов жидкости. Выделение белка из кровеносного русла кишечника в его просвет – нормальное физиологическое явление [3]. Коэффициент капиллярной фильтрации в кишечнике очень высокий – 0,10 мл/мин / 100 г ткани и почти в 30 раз выше, чем в капиллярах скелетных мышц [8]. Поэтому при снижении капиллярного давления объем жидкости в кишечнике будет быстро уменьшаться, особенно быстро это происходит при снижении системного артериального давления. В подслизистой основе тонкой кишки обнаружены не только увеличение проницаемости венозных микрососудов, но и смещение градиента проницаемости в сторону артериальных микрососудов [9,12].

Цель исследования – выявить морфологические структуры, регулирующие гемоциркуляцию в стенке кишечника.

Материал и методы

Объектом исследования явились беспородные собаки (n=9) обоего пола массой от 10,0 до 18,0 кг. Животные содержались в виварии ООО «Самарская ветеринарная клиника «Друг» (исполняющий директор – к.м.н., доцент В.А. Ваньков). Содержание и обслуживание животных осуществлялось в соответствии с рекомендациями [1], позволяющими обеспечить здоровье, неспецифическую резистентность и анестезию им на высоком уровне. Операционные манипуляции выполнялись в «чистой» операционной клинике в соответствии с российскими и международными этическими принципами. На проведение экспериментов получено согласие локального этического комитета Медицинского университета «Реавиз» (протокол № 15 от 2019 года).

Исследование проводилось согласно договору «О научно-техническом сотрудничестве» между Медицинским университетом «Реавиз» (Российская Федерация, г. Самара) и Азербайджанским медицинским университетом (Республика Азербайджан, г. Баку).

Животные разделены на 2 группы: 1-ая группа – собаки, которым проводилось кровопускание (n=9), 2-ая группа – интактные животные (n=3). С целью анестезии использовали

тиопентал натрия, который вводили внутривенно (50 мл/кг). Глубина наркоза поддерживалась дополнительным внутривенным введением анестетика. Выделялись бедренные артерии, в них вводились катетеры. Один из них присоединялся к датчику давления, другой использовался для кровопускания.

Кровопускание из одной бедренной артерии продолжалось до снижения артериального давления в другой бедренной артерии до 60-70 мм рт. ст. Кровопотеря при этом достигала 30% общего объема крови. Для ангиографии использовался 70% раствор кардиотраста. Ангиография верхней брыжеечной артерии (ВБА) осуществлялась до и после кровопускания.

Произведена срединная лапаротомия. Петли тонкой кишки смещались влево. В первую очередь выделялась тощекишечная артерия. В нее вводилась полиэтиленовая трубка, которая продвигалась до магистрального ствола верхней брыжеечной артерии. Катетеризация воротной вены (ВВ) осуществлялась через первую тощекишечную вену (Марков И.И. Авторское свидетельство СССР № 1619100 от 08.09.1990).

Внутриорганный кровеносный русло кишечника импрегнировалось слабым (0,1%) раствором азотнокислого серебра с последующим восстановлением его до металла на стенках микрососудов 4% раствором гидрохинона [4]. Кишечник извлекался из брюшной полости, затем в его просвет вводился 10% раствор аметанольного формалина.

Через 10 суток фиксации из стенки кишечника готовились парафиновые срезы и расслоенные препараты мышечной оболочки и подслизистой основы. Парафиновые срезы толщиной 3,0-5,0 мкм окрашивались гематоксилином и эозином, по Ван Гизону, парарозанилином и толуидиновым синим, железным гематоксилином Вейгерта [2]. Этим достигается максимальное просветление препаратов и создаются условия для получения информативных цветных микрофотографий, иллюстрирующих все элементы, составляющие энтеральную нервную систему. В контрольную группу были включены животные (n=3) с интактной системой ВБА.

Результаты и обсуждение

На ангиограммах после кровопускания определяли уменьшение диаметра основного ствола ВБА до 2,5-3,0 мм (до кровопускания диаметр ВБА составлял 4,0-5,0 мм) и увеличение продолжительности артериальной фазы до $11,2 \pm 2,4$ с (до кровопускания – $1,5 \pm 0,1$ с). Портальное давление снижалось с $6,4 \pm 0,5$ до $3,8 \pm 0,7$ мм рт. ст. Объемный кровоток в ВБА уменьшился с 294 ± 29 мл/мин до 90 ± 12 мл/мин. При изучении гистологических инъецированных препаратов наиболее значительные изменения в микрососудистом русле обнаружены в стенках тех участков кишечника, кровоснабжение которых осуществлялось из зон смежного кровотока. Причем, эти участки расположены мезоперитонеально и поэтому они малоподвижны. В них в подслизистой основе определялись признаки нарушения сосудистой проницаемости, смещение ее градиента в сторону как артериальных, так и венозных микрососудов (рис. 1).

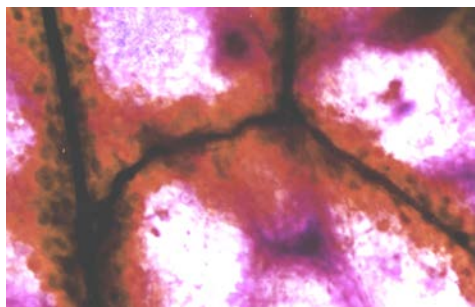


Рис. 1. Нарушение сосудистой проницаемости артериол подслизистой основы восходящей ободочной кишки собаки основной группы. Импрегнация азотнокислым серебром. Увел. $\times 200$

Потеря плазмы крови сопровождалась гемоконцентрацией, однако образование тромбов в венулах и венах не наблюдалось. Диаметр значительного числа артериол на всем протяжении резко уменьшался, что свидетельствовало о прекращении в них кровотока. Диаметр венул уменьшался фрагментарно с равномерным чередованием участков сужений, напоминающих перистальтическую волну (рис. 2).

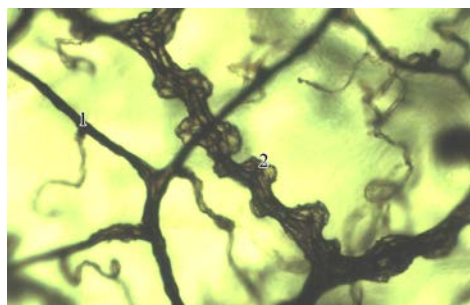


Рис. 2. Спазм артериол (1) и венул (2) подслизистой основы тонкой кишки собак основной группы. Импрегнация азотнокислым серебром. Ув. $\times 200$

Верхняя брыжеечная артерия отличается от других магистральных артерий значи-

тельным диапазоном вазомоций. Способность к изменению тонуса стенок кровеносных сосудов эволюционно закреплена у всех млекопитающих, поскольку спазм – один из компонентов централизации кровообращения. Способность необходима при выполнении главного инстинкта животного мира – поиска пищи, при котором происходит обкрадывание кровотока в системе ВБА и перемещение его в скелетные мышцы при оборонительной реакции и при потере крови. В последнем случае у млекопитающих на достаточно высоком уровне сохраняется системное артериальное давление. Для тонкой кишки характерны два противоположно направленных потока крови в артериях подслизистой основы: брыжеечный и противобрыжеечный [5].

Брыжеечный артериальный поток имеет интрамуральное АД, равное $86 \pm 6,0$ мм рт. ст., противобрыжеечный поток имеет среднее АД, равное $61 \pm 5,0$ мм рт. ст., что соответствует нижней границе жизнеспособности. Неодинаковы артериальные контралатеральные потоки и по другому показателю – кишечному пульсу. В брыжеечном артериальном потоке максимальное значение кишечного пульса достигает 14 мм рт. ст., в противобрыжеечном артериальном потоке кишечный пульс отсутствует.

Таким образом, из всех внутренних органов кишечник наиболее устойчив к ишемии, поскольку большую часть времени в период функционального покоя он находится в условиях дефицитного кровоснабжения.

Давление крови в артериях уравнивается двумя силами: силой растяжения фиброзно-эластического каркаса артерий и силой тонического сокращения гладких мышц. Основная роль в этих взаимоотношениях отводится гладким мышцам, формирующим базальный тонус. Именно он воспринимает значительную часть давления крови, а при его снижении просвет артерий увеличивается в 1,5-2 раза [7].

При течении крови в крупных артериальных сосудах теплокровных животных и человека создаются условия, при которых неизбежно должен возникнуть гидродинамический флаттер [6]. В подслизистой основе располагаются типичные артериоло-венулярные анастомозы (АВА) с постоянным кровотоком (рис. 3).

На микрофотографиях микрососудов, импрегнированных слабым раствором азотнокислого серебра, нередко можно наблюдать перистальтическую волну, идущую от артериолы к венуле. Функции АВА: реологическая, гемодинамическая и рециркуляция нейтрофильных гранулоцитов.

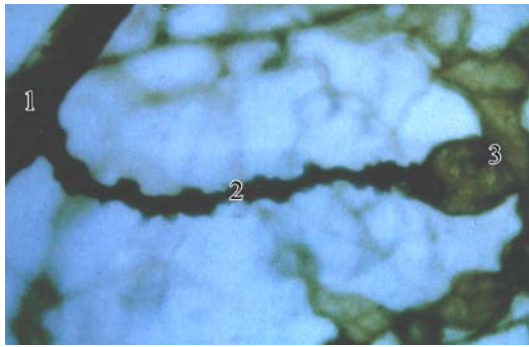


Рис. 3. Артериоло-венулярный анастомоз в подслизистой основе толстой кишки собаки контрольной группы: 1 – артериола; 2 – артериоло-венулярный анастомоз; 3 – венула. Интрососудистая импрегнация азотнокислым серебром. Ув. $\times 600$

Только наличием многочисленных АВА в большом сальнике и брыжейках кишечника,

через которые осуществляется массивный сброс артериальной крови, можно объяснить подъем давления в воротной вене и оксигенацию ее крови в период функционального покоя желудочно-кишечного тракта [10,11].

Заключение

Таким образом, из всех внутренних органов кишечник наиболее устойчив к ишемии. После кровопускания из бедренной артерии наиболее значительные изменения в микрососудистом русле обнаружены в стенках тех участков кишечника, кровоснабжение которых осуществлялось из зон смежного кровотока.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах статьи:

Бабаева Рамиля Эмиль кызы – к.м.н., ассистент кафедры анатомии человека и медицинской терминологии Азербайджанского медицинского университета. Адрес: AZ1022, Республика Азербайджан, г. Баку, ул. Бакиханова, 23. E-mail: ramilababayeva@mail.ru.

Марков Игорь Иванович – д.м.н., руководитель научно-исследовательской лаборатории по проблемам морфологии ЧУ ООВО «Медицинский университет «Реавиз». Адрес: 443001, г. Самара, ул. Чапаевская, 227. E-mail: morpholetter@yandex.ru.

Гусейнов Балакиши Мамедали оглы – д.м.н., профессор кафедры анатомии человека и медицинской терминологии Азербайджанского медицинского университета. Адрес: AZ1022, Республика Азербайджан, г. Баку, ул. Бакиханова, 23. E-mail: medun91@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Актуальные вопросы стандартизации лабораторных животных для медико-биологических и биотехнических исследований / Л.А. Болотских [и др.] // Биомедицина. – 2012. – № 4. – С. 101-105.
2. Волкова О.В. Основы гистологии с гистологической техникой / О.В. Волкова, Ю.К. Елецкий. – М.: Медицина, 1982. – 304 с.
3. Гальперин Ю.М. Пищеварение и гомеостаз / Ю.М. Гальперин, П.И. Лазарев. – М.: Наука, 1986. – 304 с.
4. Марков И.И. Универсальный метод элективного выявления аргирофильных структур / И.И. Марков, Е.С. Петров, В.И. Маркова // Морфологические ведомости. – 2016. – Т. 24, № 1. – С. 116-119.
5. Нарушение гемодинамики и моторики желудочно-кишечного тракта при интрамуральной ишемии / З.М. Сигал [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1984. – Т. 98, № 12. – С. 657-659.
6. The capillary bed offers the largest hemodynamic resistance to the cortical blood supply / I.G. Gould [et al.] // J. Cereb. Blood Flow Metab. – 2017. – Vol. 37, № 1. – P. 52-68.
7. The human microcirculation: regulation of flow and beyond / D.D. Gutterman [et al.] // Circ Res. – 2016. – Vol. 118, № 1. – P. 157-172.
8. Hansen, L.B. GLP-2 and mesenteric blood flow / L.B. Hansen // Dan. Med. J. – 2013. – Vol. 60, № 5. – P. B4634.
9. Holguín-Gómez, L. Angioedema / L. Holguín-Gómez, L.A. Vásquez-Ochoa, R. Cardona // Rev. Alerg. Mex. – 2016. – Vol. 63, № 4. – P. 373-384.
10. Sequential venous anastomosis design to enhance patency of arterio-venous grafts for hemodialysis / F. Kabinejadian [et al.] // Comput. Methods Biomech. Biomed. Engin. – 2017. – Vol. 20, № 1. – P. 85-93.
11. Walder, D.N. Arteriovenous anastomoses in the stomach wall / D.N. Walder // Lancet. – 1950. – Vol. 1, № 6596. – P. 162.
12. A mathematical model of intestinal oedema formation / J. Young [et al.] // Math. Med. Biol. – 2014. – Vol. 31, № 1. – P. 1-15.

REFERENCES

1. Bolotskykh L.A. [et al.]. Actual issues of laboratory animals standardization for biomedical and biotechnical researches. Biomedicine. 2012;(4):101-105. (in Russ.).
2. Volkova O.V., Eletsii Yu.K. Basics of histology with histological technique. Moscow. Meditsina. 1982. 304 p. (in Russ.).
3. Gal'perin Yu.M., Lazarev P.I. Digestion and homeostasis. Moscow. Nauka. 1986. 304 p. (in Russ.).
4. Markov I.I., Petrov E.S., Markova V.I. A universal method of elective detection of argyrophilic structures. Morphological newsletter. 2016;24(1):116-119. (in Russ.).
5. Sigal Z.M. [et al.]. Hemodynamic and motility disorders of the gastrointestinal tract in intramural ischemia. Biull. Eksp. Biol. Med. 1984;98(12):657-659. (in Russ.).
6. Gould I.G. [et al.]. The capillary bed offers the largest hemodynamic resistance to the cortical blood supply. J. Cereb. Blood Flow Metab. 2017;37(1):52-68. (in Engl.). doi: 10.1177/0271678X16671146.
7. Gutterman D.D. [et al.]. The human microcirculation: regulation of flow and beyond. Circ Res. 2016;118(1):157-172. (in Engl.). doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.305364.
8. Hansen, L.B. GLP-2 and mesenteric blood flow. Dan. Med. J. 2013;60(5):B4634. (in Engl.).
9. Holguín-Gómez L., Vásquez-Ochoa L.A., Cardona R. Angioedema. Rev. Alerg. Mex. 2016;63(4):373-384. (in Engl.). doi: 10.29262/ram.v63i4.220.
10. Kabinejadian F. [et al.]. Sequential venous anastomosis design to enhance patency of arterio-venous grafts for hemodialysis. Comput. Methods Biomech. Biomed. Engin. 2017;20(1):85-93. (in Engl.). doi: 10.1080/10255842.2016.1200564.
11. Walder D.N. Arteriovenous anastomoses in the stomach wall. Lancet. 1950;1(6596):162. (in Engl.). doi: 10.1016/s0140-6736(50)90263-7.
12. Young J. [et al.]. A mathematical model of intestinal oedema formation. Math. Med. Biol. 2014;31(1):1-15. (in Engl.). doi: 10.1093/imammb/dqs025.

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 617.5-089
© Коллектив авторов, 2022

Р.Р. Нуриахметов^{1,2}, А.Р. Загитов^{1,2}, В.С. Пантелеев^{1,2}, И.Р. Мусин²,
И.И. Биганяков², Р.Р. Мухаметова², М.Р. Гараев¹, М.А. Нартайлаков^{1,2}, И.М. Насибуллин¹
**СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО
ПЕРИОДА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ**
¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа
²ГБУЗ РБ «Республиканская клиническая больница им. Г. Г. Куватова», г. Уфа

Цель – улучшить результаты лечения пациентов после трансплантации почки за счет снижения частоты сосудистых осложнений и связанной с ними потери трансплантата почки.

Материал и методы. С октября 1996 по август 2021 года в хирургическом отделении №3 (трансплантации органов и донорства) ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова было выполнено 483 трансплантации почек, из которых 401 (83%) от трупного и 82 (17%) от живого родственного донора.

Результаты. Сосудистые осложнения наблюдались у 18 (3,7%) пациентов, наиболее часто встречались тромбозы в результате острого криза отторжения трансплантата. Из них у 13 (2,6%) пациентов криз купирован консервативным путем. У остальных 5 (1,1%) пациентов острый криз отторжения осложнился тромбозом, что привело к потере трансплантата почки: 1 случай привел к разрыву трансплантата почки; 4 случая приходится на тромбозы почечной артерии и вены.

Выводы. Таким образом, тщательный подбор донора и реципиента, ранняя диагностика и адекватное лечение острого криза отторжения в послеоперационном периоде позволяют предотвратить сосудистые осложнения и утерю трансплантата почки.

Ключевые слова: трансплантология, трансплантация почки, сосудистые осложнения, тромбозы.

R.R. Nuriakhmetov, A.R. Zagitov, V.S. Pantelev, I.R. Musin,
I.I. Biganyakov, R.R. Mukhametova, M.R. Garaev, M.A. Nartailakov, I.M. Nasibullin
**VASCULAR COMPLICATIONS OF THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD IN
PATIENTS AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION**

Objective is to improve the results of treatment of patients after kidney transplantation by reducing the frequency of vascular complications and associated kidney transplant loss.

Material and methods. From October 1996 to August 2021, 483 kidney transplantations were performed at the Surgical department No. 3 (organ transplantation and donation center) of the G.G. Kuvatov RCH, of which 401 (83%) cadaveric and 82 (17%) living related donors.

Results and conclusions. Vascular complications were observed in 18 (3.7%) patients, the most common were thrombosis as a result of an acute crisis of graft rejection. Of these, 13 (2.6%) patients had a crisis stopped conservatively. In the remaining 5 (1.1%) patients, the acute rejection crisis was complicated by thrombosis, which led to the loss of a kidney transplant: 1 case led to rupture of a kidney transplant; 4 cases were due to thrombosis of the renal artery (2) and vein (2).

Conclusions. Thus, careful selection of a donor-recipient, early diagnosis and adequate treatment of an acute rejection crisis in the postoperative period can prevent vascular complications and loss of a kidney transplant.

Key words: transplantation, kidney transplantation, vascular complications, thrombosis.

На сегодняшний день в мире пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) V стадии насчитывается более 2,5 млн., и это число ежегодно увеличивается в среднем на 10-12%. [1,2]. В Российской Федерации также отмечается увеличение количества пациентов с ХБП V стадии. Данная патология встречается у 400-500 человек на 1 млн. населения [1]. Трансплантация почки (ТП) считается золотым стандартом заместительной почечной терапии для увеличения продолжительности и улучшения качества жизни пациентов. Однако сосудистые осложнения (СО) являются одним из основных причин утери трансплантата как в ранние, так и в отдаленные сроки после операции.

Среди сосудистых осложнений выделяют тромбозы и стенозы артерий, а также окклюзионные и неокклюзионные венозные тромбозы почечного трансплантата (ПТ).

По данным J. Zhao et al. [3] как артериальные, так и венозные тромбозы в большинстве случаев возникают в раннем посттрансплантационном периоде, хотя могут проявляться и в более отдаленные сроки. Так, окклюзия почечной артерии составляет 0,2-3,5% случаев, стеноз почечной артерии 1-23%, тромбоз почечной вены – 0,3-3,0%. На стеноз почечных артерий приходится до 75% посттрансплантационных сосудистых осложнений.

В настоящее время сосудистые осложнения после трансплантации (ТП) крайне редко встречаются благодаря тщательному подбору донора и реципиента (совместимость по АВО и HLA). В основном СО развиваются в раннем послеоперационном периоде и чаще всего имеют многофакторную этиологию. Наиболее значимыми факторами риска развития СО являются: возраст донора старше 60

лет; нестабильная гемодинамика; холодовая ишемия почечного аллотрансплантата более 24 часов; наличие предрасполагающих HLA-антител у реципиента, образовавшихся в результате гемотрансфузий, беременностей или предыдущих трансплантаций; перитонеальный диализ до оперативного вмешательства; наличие тромбозов, тромбофлебитов, сахарного диабета в анамнезе [4,5].

Существенную роль в формировании стенозов почечных сосудов играют перегибы сосудов. Большое значение в формировании перегибов в месте образования или дистальнее анастомоза имеет излишняя длина сосуда трансплантата; гипертрофия стенки артерии реципиента в связи с длительно существующей артериальной гипертензией; нестабильность гемодинамики на фоне гипотензии у реципиента; неправильное расположение ПТ в забрюшинном пространстве, а также экстраренальная компрессия сосудистой ножки трансплантата гематомой или лимфоцеле [5,6].

Нередко тромбозы могут быть и следствием тяжелого острого криза отторжения ПТ, преимущественно сосудистого типа, резистентного к терапии кортикостероидами и антилимфоцитарными антителами. В этом случае в первую очередь тромбоз развивается в сосудах мелкого калибра, лишь позже распространяется в магистральные сосуды нефротрансплантата [7].

Клинически тромбозы мелких сосудов нефротрансплантата могут протекать бессимптомно и проявляются лишь прекращением моче- и азотовыделительной функции почки. Особенно наглядна клиническая картина при возникновении тромбоза почечной вены трансплантата: отмечается появление его болезненности, нарастание макрогематурии на фоне быстро снижающегося диуреза, значительное увеличение размеров и плотности ПТ.

Своевременная диагностика подобных осложнений при начальной функции почечного трансплантата относительно проста. Стандартным методом обследования, позволяющим заподозрить сосудистые осложнения почечного трансплантата, является скрининговое ультразвуковое исследование трансплантата с дуплексным сканированием ПТ [8,9]. Оптимальными методами детальной диагностики степени, локализации и протяженности артериальных стенозов являются компьютерная томография трансплантата с болюсным усилением и ангиография [10]. С другой стороны, когда диагноз стеноза артерии трансплантата не вызывает сомнений, имеет смысл немедленно выполнить ангиографию одновременно с диагностической

и с лечебной целями [10,11]. При неэффективности эндоваскулярных хирургических методов показано реконструктивное хирургическое вмешательство. Однако есть данные, что в 20-30% случаев попытки такого вмешательства приводят к потере трансплантата из-за технической сложности операции и отсутствия коллатерального кровообращения почки [11].

Особую проблему вызывает лечение отторжения ПТ с использованием различных лекарственных схем их введения. Современные протоколы лечения антителоопосредованного отторжения включают в себя: блокирование выработки антител (АТ) (пульс-терапия глюкокортикостероидами, антилимфоцитарный антиген); устранение циркулирующих АТ (плазмаферез, иммуносорбция); подавление Т-клеточного ответа (антилимфоцитарный антиген, ингибиторы кальциневрина, препараты микофеноловой кислоты); ингибирование комплемента; связывание оставшихся антител; истощение плазматических клеток [12]. Таким образом, сосудистые осложнения остаются одной из основных причин ухудшения результатов операций и являются главными причинами потери трансплантатов. Именно поэтому своевременное выявление и устранение стенозов и тромбозов почечных сосудов на ранних этапах лечения повышают и улучшают послеоперационную выживаемость почки.

Цель работы – улучшить результаты лечения пациентов после трансплантации почки за счет снижения частоты сосудистых осложнений и связанной с ними потери трансплантата почки.

Материал и методы

С октября 1996 по август 2021 года в ГБУЗ РКБ им. Г. Г. Куватова было выполнено 483 трансплантации почек, из них 401 (83%) от трупного и 82 (17%) от живого родственного донора: мужчинам было 275 (56,9%), женщинам – 208 (43,1%); средний возраст составил $48,09 \pm 12,6$ года. В структуре причин развития терминальной ХБП превалировал хронический гломерулонефрит с исходом в нефросклероз – 212 (44%) пациентов (рис. 1).

Техника операции трансплантации почки была стандартной – в забрюшинное пространство подвздошной области. Наложение сосудистых анастомозов между сосудами почечного трансплантата и подвздошными сосудами реципиента проводилось по типу «конец в бок» нитью Prolen 5/0. Наложение уретероцистонеоанастомоза проводилось по антирефлюксной методике Lich-Gregoir: конец мочеточника на стенке погружался в просвет мочевого пузыря и фиксировался к его стенке нитью PDS 5/0.

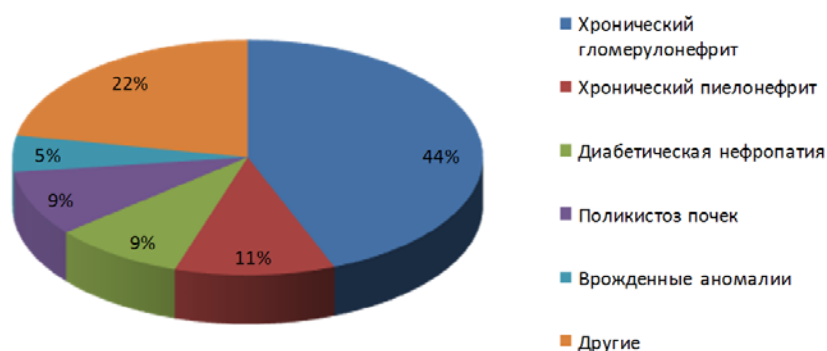


Рис. 1. Структура причин развития терминальной ХБП

Всем реципиентам после пересадки проводились: индукция иммуносупрессии: базиликсимаб 20 мг в\в капельно на 0 (интраоперационно) в 4-е сутки и стандартная трехкомпонентная иммуносупрессивная терапия: 1) ингибиторы кальциневрина (такролимус, адваграф); 2) микофенолаты (микофеноловая кислота, микофенолата мофетил); 3) кортикостероиды.

В рамках оценки функции и состояния ПТ применялись клинические, лабораторные и инструментальные методы: проведение общего анализа крови, биохимических показателей, общего анализа мочи в ежедневном режиме, ультразвуковое и дуплексное сканирование трансплантата почки (УЗИ, УДС) на аппарате Logiq-7. Систематически контролировалась коагулограмма, при развитии гиперкоагуляции назначались антикоагулянты прямого действия (гепарин, фраксипарин). Реципиентам старше 40 лет с профилактической целью назначались антиагреганты (аспекардол, тромбоасс) под контролем свертывающей системы крови.

Результаты

За период наблюдения с 1996 по 2021 годы сосудистые осложнения, связанные с острым кризом отторжения, возникли у 18 (3,7%) пациентов, среди которых наиболее часто встречались тромбозы на уровне микроциркуляторного русла ПТ как результат острого криза отторжения клеточного, гуморального или смешанного характера. У 13 (2,6%) пациентов сосудистые осложнения, возникшие на фоне острого криза отторжения нефротрансплантата, купированы консервативным путем: у 3 пациентов отмечалась вторичная функция трансплантата с медленным снижением азотемии и увеличением диуреза, у 10 пациентов в раннем посттрансплантационном периоде отмечалась отсроченная функция трансплантата, расцененная как острый канальцевый некроз. Анурия наблюдалась в среднем 5 ± 1 день, заместительная почечная терапия проводилась гемодиализом. Назначено комплексное лечение по протоко-

лам купирования антителоопосредованного отторжения трансплантата почки с пульс-терапией метилпреднизолоном 500 мг 3 дня, при отсутствии эффекта от первого введения назначался антиtimoцитарный иммуноглобулин в течение 2–9 дней и процедуры плазмафереза с обменом плазмы на фоне антибактериальной, антикоагулянтной и посиндромной терапии. На фоне лечения отмечалась положительная динамика – снижение азотистых шлаков, восстановление диуреза, по УДС равномерное прокрашивание сосудов во всех отделах трансплантата, включая корковый слой, а также снижение индекса периферического сопротивления почечных артерий.

У остальных 5 (1,1%) пациентов острый криз отторжения осложнился тромбозом, что привело к потере трансплантата почки: 1 случай привел к разрыву трансплантата почки; в 4-х случаях – тромбозы почечной артерии (2) и вены (2) на фоне длительного лечения криза отторжения трансплантата с использованием стероидов, поликлональных антител, процедур плазмафереза. Однако отсутствие функции ПТ и результатов биопсии, подтверждающих неэффективность терапии, определили показания к проведению нефротрансплантатэктомии.

Представляем клинический случай тромбоза почечной вены в раннем послеоперационном периоде в результате острого криза отторжения трансплантата почки.

Пациент И. 1969 года рождения поступил в клинику с диагнозом хроническая болезнь почек С5 и хронический гломерулонефрит с исходом в нефросклероз. Программный гемодиализ проводился с августа 2020 года. Пациент состоял в листе ожидания на трансплантацию почки. Уровень предрасположенных HLA-антител к антигенам I и II классов при постановке в лист ожидания отрицательный. Ввиду наличия трупного органа, совместимого по ABO (A (II), Rh (+)); по HLA (подбор донора реципиента: полное совпадение по двум локусам A02, A32, и DR12); отрицательного кросс матча. В плановом по-

рядке 01.10.2020 года выполнена трансплантация трупной почки в правую подвздошную область с формированием анастомозов между сосудами донорского органа и подвздошными сосудами реципиента по типу «конец в бок». При пуске кровотока, почка окрасилась в розовый цвет, приобрела удовлетворительный тургор (рис. 2). Время холодовой ишемии ПТ составила 8,5 часа.



Рис. 2. Пациент И., момент пуска кровотока: 1 – артериальный анастомоз с наружной подвздошной артерией; 2 – венозный анастомоз с наружной подвздошной веной; 3 – мочеточник трансплантата почки

Интраоперационно выполнено ультразвуковое исследование трансплантата после пуска кровотока, в результате отмечается рав-

номерное прокрашивание магистральных сосудов; гемодинамические показатели соответствовали нормальным значениям.

Было отмечено отделение мочи по мочеточнику редкими каплями. Проводилось внутривенное введение базиликсимаба 20 мг, солу-медрола 500 мг, фуросемида 60 мг.

Функция трансплантата первичная, за 1-е сутки 1000 мл мочи, проводилась стандартная индукция иммуносупрессии: базиликсимаб 20 мг в/в капельно на физ.растворе 200 мл на 0 (интраоперационно) и 4-е сутки, интраоперационно, солу-медрол 500 мг в/в. Иммуносупрессивная терапия: такролимус пролонгированного действия 8 мг в сутки, микофеноловая кислота 1440 мг в сутки, метипреднизолон по схеме 500 мг 3 дня в/в с последующим переходом на пероральный прием метилпреднизолона 16 мг.

В рамках оценки функции и состояния трансплантата почки применялись лабораторно-инструментальные методы исследования: ежедневно проводились общеклинические анализы (табл. 1), ультразвуковое и дуплексное сканирование нефротрансплантата (табл. 2).

Таблица 1

Динамика основных лабораторных показателей пациента И. в раннем посттрансплантационном периоде

Показатели крови	Сутки стационарного лечения				
	1	2	3	4	5
Эритроциты, 10^9 /мкл	3,21	3,35	3,37	3,06	2,49
Лейкоциты, 10^3 /мкл	11,1	9,8	6,9	9,8	15,7
Тромбоциты, 10^3 /мкл	204	254	226	264	211
K ⁺	5,11	4,54	4,09		4,76
Общий белок, г/л	51,1	59,4			50,7
Креатинин, мкмоль/л	655,2	598	573	450	604
Мочевина, ммоль/л	11,81	19,98	25,9	27	24,5
С-реактивный белок (СРБ), мг/л	12,59	10,67			23,18
МНО	0,95	0,80		0,94	0,80
ПТИ, %	105	123		114	125

В послеоперационном периоде с первых дней отмечается положительная лабораторная динамика (уменьшение лейкоцитоза, СРБ, креатинина, калия), однако на 5-е сутки отмечается ухудшение лабораторных показателей (рост уровня СРБ до 23,18 мг/л; увеличение уровня лейкоцитов с $9,8 \times 10^9$ /л до $15,7 \times 10^9$ /л; увеличение уровня калия и рост креатинина).

По данным УЗИ и дуплексного сканирования первые 3-е суток выделительная система расширена незначительно, сосуды прокрашиваются во всех сегментах ПТ равномерно, включая корковый слой. Индекс резистентности в пределах нормы.

Состояние пациента в течение первых 4-х суток после ТП удовлетворительное, пациент жалоб не предъявляет.

По данным ультразвукового исследования на 4-е сутки выявлено резкое расширение ЧЛС с неоднородным пристеночным аваскулярным содержимым. Впереди и выше транс-

плантата – участки скопления жидкости до 44×20 мм. Отмечаются нарушение кровоснабжения почки, обеднение сосудистого рисунка, рост индексов сопротивления ($Ri=0,9$).

На 5-е сутки отмечается резкое ухудшение состояния пациента – жалобы на боли в области трансплантата (по ВАШ 5-6), анурию, некупируемая артериальная гипертензия до 200/100 мм рт. ст. При пальпации трансплантат плотно-эластичной консистенции, увеличен в размерах, резко болезненный. По данным ультразвукового исследования отмечаются отек паренхимы до 19–20 мм (корковый слой 10 мм, мозговой слой 10 мм), расширение выделительной системы: в ней стент и организованные неоднородные сгустки крови. Вдоль задней поверхности почки скопление жидкости с густой мелкодисперсной взвесью у нижнего полюса $\approx 67 \times 39 \times 63$ мм, у верхнего – $67 \times 26 \times 37$ мм (суммарно около 150 мл). Отмечены резкое нарушение кровоснабжения ПТ,

критическое обеднение органного кровотока. Стволовая почечная вена не визуализируется, сегментарные и паренхиматозные ее ветви в режиме дуплексного картирования не про-

крашиваются (тромбоз стволовой вены?). Определяется реверсивный кровоток в стволовой, сегментарных и паренхиматозных артериях почки.

Таблица 2

Динамика показателей УЗИ, УДС трансплантата почки в раннем послеоперационном периоде пациента И.

Сутки	Размеры ПТ, паренхима	Выделительная система	Режим ЦДК и ЭДК	Индекс периферического сопротивления	Стволовая почечная вена
1-е	ПТ:111х47мм. Паренхима 16-17мм (корковый слой 8мм, мозговой слой 7,5мм)	Выделительная система не расширена в системе стент	Сосуды прокрашиваются симметрично во всех сегментах трансплантата	Ri-0,74	Стволовая вена: просвет не изменен, гемодинамика не нарушена
2-е	ПТ:110х46мм. Паренхима 16мм (корковый слой 6мм, мозговой слой 10мм)	Выделительная система щелевидно расширена: чашечки до 3мм, лоханка 7мм в системе стента	Сосуды прокрашиваются симметрично во всех сегментах трансплантата	Ri-0,77	Стволовая вена: просвет не изменен, гемодинамика не нарушена
3-и	ПТ:114х51х55мм. Паренхима 18мм (корковый слой 8-8,5мм, мозговой слой 9,5-10мм)	ЧЛС: чашечки 7мм, лоханка до 20мм, начальный отдел мочеточника 6мм, в системе стент	Сосуды прокрашиваются симметрично во всех сегментах трансплантата	Ri-0,75	Стволовая вена: просвет не изменен, гемодинамика не нарушена
4-е	ПТ:122х66х70мм. Паренхима 18мм (корковый слой 8,5мм, мозговой слой 10мм)	ЧЛС: лоханка до 39х23х35мм, в ней неоднородное пристеночное аваскулярное содержимое, в системе стент	Сосудистый рисунок обеднен. В стволовых и паренхиматозных артериях отсутствует диастолический компонент	Ri-0,9	Стволовая вена: просвет не изменен, гемодинамика не нарушена
5-е	ПТ:124х63х63мм. Паренхима 19-20мм (корковый слой 10мм, мозговой слой 10мм),	Выделительная система расширена: чашечки 1мм, лоханка 26мм, начальный отдел мочеточника 9мм.	Резкое нарушение кровоснабжения трансплантата почки, сосуды не прокрашиваются до коркового слоя	Ri-1,0	Стволовая вена не визуализируется, сегментарные и паренхиматозные ее ветви в режиме ЦДК не прокрашиваются (тромбоз стволовой вены?)

Учитывая клиническую картину, результаты лабораторно-инструментальных данных, не исключаются тромбоз почечной вены и разрыв трансплантата с формированием гематомы. Принято решение в экстренном порядке выполнить ревизию ПТ и забрюшинного пространства.

06.10.2020 г. под тотальной внутривенной анестезией с ИВЛ произведен разрез в правой подвздошной области по старому рубцу, послойно произведен доступ в забрюшинное пространство. Трансплантат – в рыхлых сращениях с окружающими тканями. Позади трансплантата гематома – старые сгустки до 200 мл и имбиция забрюшинной клетчатки кровью. Гематома эвакуирована. ПТ увеличен в размерах до 12х8 см, отечный, напряженный, цианотичной окраски, не пульсирует, определяется тромбоз стволовой вены (рис. 3). На задней его поверхности единичные разрывы до 1 см без кровотечения.

Интраоперационно выполнено ультразвуковое исследование трансплантата почки. Отмечается резкое нарушение кровоснабжения трансплантата почки, сосуды не прокрашиваются до коркового слоя. Стволовая вена не прокрашивается, тромбоз почечной вены, появление реверсивного кровотока в дуговых артериях почки (Ri-1,0).

Учитывая отсутствие кровотоков и функции почки, трансплантат расценен нежизнеспособным, принято решение произвести трансплантатэктомию.



Рис. 3. Цианотическая индурция трансплантата почки у пациента И.

Патолого-анатомическое исследование №1301-02 от 06.10.2020: острая реакция отторжения трансплантата почки вследствие множественных подкапсульных кровоизлияний, кровоизлияния в интерстиций, в клубочках, канальцах с некрозами, гематома в области ворсин, тромбоз и утолщение артериол. В просвете вены обтурирующий тромб, состоящий из фибрина, большого количества эритроцитов, скоплений тромбоцитов и единичных лейкоцитов.

Послеоперационный период протекал без особенностей, пациент переведен на про-

граммный гемодиализ по схеме 3 раза в неделю. На фоне проводимого лечения состояние пациента с положительной динамикой: улучшение общего самочувствия, стабилизация артериального давления, положительная клиническая и лабораторная картина. Пациент выписан из хирургического отделения №3 (трансплантация органов и донорства) РКБ им Г.Г. Куватова на 10-е сутки в удовлетворительном состоянии. На данный момент пациент И. вновь состоит в листе ожидания на повторную трансплантацию почки.

Заключение

Общая частота сосудистых осложнений после ТП, возникших на фоне острого криза

отторжения в ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова составила 18 (3,7%) случаев, что сопоставимо с данными мировой литературы. Из них в 13 (2,6%) случаях острый криз купирован консервативным путем, что свидетельствует о своевременном выявлении и адекватном лечении антителоопосредованного отторжения. Это позволит предотвратить утерю трансплантата почки. С учетом роста количества трансплантаций почек, благодаря тщательному подбору донора реципиента, сосудистые осложнения встречаются редко, однако они остаются одной из основных причин ухудшения результатов операций и являются главными причинами потери трансплантатов.

Сведения об авторах статьи:

Нурнахметов Рифат Рамзилович – к.м.н., доцент кафедры общей хирургии с курсами трансплантологии и лучевой диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, заведующий хирургическим отделением №3 (трансплантация органов и донорства) РКБ им. Г. Г. Куватова. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Rifdok@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3793-167X.
Загитов Артур Раисович – д.м.н., профессор кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: artur.zagitov@inbox.ru.

Пантелеев Владимир Сергеевич – д.м.н., профессор кафедры общей хирургии с курсами трансплантологии и лучевой диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Мусин Ильдар Рифович – к.м.н., врач-хирург хирургического отделения №3 (трансплантация органов и донорства) РКБ им. Г. Г. Куватова. Адрес: 450005, г. Уфа, ул. Достоевского, 132, к. 1. E-mail: Musdar@yandex.ru.

Биганияков Илфат Иршатович – врач-уролог хирургического отделения №3 (трансплантация органов и донорства) РКБ им. Г. Г. Куватова. Адрес: 450005, г. Уфа, ул. Достоевского, 132, к. 1. E-mail: ilfat3112@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8813-8375.

Мухаметова Райля Радиковна – врач-нефролог хирургического отделения №3 (трансплантация органов и донорства) РКБ им. Г. Г. Куватова. Адрес: 450005, г. Уфа, ул. Достоевского, д. 132, к. 1. E-mail: railya.rm@mail.ru.

Гараев Марат Раилевич – к.м.н., доцент кафедры общей хирургии с курсами трансплантологии и лучевой диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. ORCID: 0000-0002-0096-5318.

Нартайлаков Мажит Ахметович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии с курсами трансплантологии и лучевой диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Насибуллин Ильдар Марсович – к.м.н., доцент кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Готьё, С.В. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2019 году XII сообщение регистра Российского трансплантологического общества / С.В. Готьё, С.М. Хомяков // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22, № 2. – С. 8-34.
2. Годовой отчет о трансплантологии в Европе за 2020 год: doi: https://www.eurotransplant.org/wpcontent/uploads/2021/09/ETP_AR2020_opmaak_LR2.pdf
3. Zhao J., Gao Zh., Wang K. The transplantation operation and its surgical complications // Understanding the Complexities of Kidney Transplantation / Ed. by Ortiz J., Andre J. Rijeka: InTech, 2011. p. 461-486. (in China).
4. Данович Г.М. Трансплантация почки: пер. с англ. / под ред. Я.Г. Мойсюка. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – С. 848.
5. Хубутя, М.Ш. Сосудистые осложнения после трансплантации почки / М.Ш. Хубутя, А.В. Пинчук, Н.В. Шмарина, И.В. Дмитриев [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2013. – Т.15, №4. – С. 31-39.
6. Salehipour, M. Vascular complications following 1500 consecutive living and cadaveric donor renal transplantations: a single center study / Salehipour M., Salahi H., 123 Jalaeian H., Bahador A., Nikeghbalian S., Barzideh E., Ariaifar A., Malek-Hosseini S.A. // Saudi J. Kidney Dis. Transpl. - 2009. - Vol. 20 - № 4. - p. 570-572. (in Iran).
7. Хубутя, М.Ш. Проблемы комплексной оценки иммунологического риска при трансплантации почки / М.Ш. Хубутя, В.Ю. Абрамов // Трансплантология. – 2014. – № 2. – С. 17-20.
8. Тромбоз артерии почечного аллотрансплантата диагностированный при интраоперационном ультразвуковом мониторинге / Крайник Н.А., Садовников В.И., Каабак М.М. [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2015. – №3. – С. 90-95.
9. Granata, A. Renal transplant vascular complications: the role of Doppler ultrasound / Granata A., Clementi S., Londrino F., Romano G., Veroux M., Fiorini F., Fatuzzo P. // J. Ultrasound. - 2014. - Vol. 18. - № 2. - p. 101-107. (in Italia).
10. Bruno S., Remuzzi G., Ruggenti P. Transplant renal artery stenosis. J. Am. Soc Nephrol. 2004; 15 (1): p.134-141. (in Italia).
11. Fauchald, P. Long-term clinical results of percutaneous transluminal angioplasty in transplant renal artery stenosis / Fauchald P., Vatne K., Paulsen D., Brodahl U., Sodal G., Holdaas H., Berg K.J., Flatmark A. // Nephrol. Dial. Transplant. - 1992. - Vol. 7. - № 3. – p. 256-259. (in Norwegian).
12. M. Durlak Treatment of antibody –mediated rejection in kidney transplantation /EMJ Neph. 2013; 1: p. 40-45. (in Poland).

REFERENCES

1. Gauthie S.V., Khomyakov S.M. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2019 XII message of the register of the Russian Transplantological society. / Journal of Transplantation and artificial organs. 2020; 22(2): 8-34. (in Russ).
2. Annual report of transplantation in Europe in 2020: (in Russ). doi: https://www.eurotransplant.org/wpcontent/uploads/2021/09/ETP_AR2020_opmaak_LR2.pdf
3. Zhao, J. The transplantation operation and its surgical complications / Zhao J., Gao Zh., Wang K.// Understanding the Complexities of Kidney Transplantation / Ed. by Ortiz J., Andre J. Rijeka. - InTech. - 2011. p. 461-486. (in China).
4. Danovich G.M. Kidney transplantation / trans. from English. edited by Ya. G. Moisyuk. - M.: GEOTAR-Media, 2014. - p. 848. (in Russ).

5. Khubutia M.Sh., Pinchuk A.V., Shmarina N.V., Dmitriev I.V., Storozhev R.V., [et al.] Vascular complications after kidney transplantation. / Journal of Transplantology and artificial organs. 2013.;15(4): 31-39. (in Russ).
6. Salehipour, M. Vascular complications following 1500 consecutive living and cadaveric donor renal transplantations: a single center study / Salehipour M., Salehi H., 123 Jalaieian H., Bahador A., Nikeghbalian S., Barzideh E., Ariaifar A., Malek-Hosseini S.A. // Saudi J. Kidney Dis. Transpl. 2009.;20(4): 570-572. (in Iran).
7. Khubutia, M.S. Problems of complex assessment of immunological risk in kidney transplantation / M.S. Khubutia, V.Yu. Abramov // Transplantology. 2014.; 2: 17-20. (in Russ).
8. Krainik, N.A. Renal allograft artery thrombosis diagnosed with intraoperative ultrasound monitoring / Krainik N.A., Sadovnikov V.I., Kaabak M.M. [et al.] // Ultrasound and functional diagnostics. 2015.;3: 90-95. (in Russ).
9. Granata, A. Renal transplant vascular complications: the role of Doppler ultrasound / Granata A., Clementi S., Londrino F., Romano G., Veroux M., Fiorini F., Fatuzzo P. // J. Ultrasound. 2014.;18(2): 101-107. (in Italia).
10. Bruno S., Remuzzi G., Ruggenenti P. Transplant renal artery stenosis. J. Am. Soc Nephrol. 2004; 15 (1): 134–141. (in Italia).
11. Fauchald, P. Long-term clinical results of percutaneous transluminal angioplasty in transplant renal artery stenosis / Fauchald P., Vatne K., Paulsen D., Brodahl U., Sodal G., Holdaas H., Berg K.J., Flatmark A. // Nephrol. Dial. Transplant. 1992.;7(3): 256–259. (in Norwegian).
12. M. Durluk Treatment of antibody –mediated rejection in kidney transplantation /EMJ Neph. 2013; 1: p. 40-45. (in Poland).

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 617.735-002-02: 616.633.66: 617.736-005.98
© Е.Ю. Полякова, П.Л. Володин, Е.В. Иванова, 2022

Е.Ю. Полякова, П.Л. Володин, Е.В. Иванова
**СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛАЗЕРНОГО ЛЕЧЕНИЯ
ФОКАЛЬНОГО ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА**
*ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова»
Минздрава России, г. Москва*

Диабетическая ретинопатия (ДР) является заболеванием, входящим в группу ишемических ретинопатий, распространенность которого прогрессирует. Как известно, основной причиной утраты трудоспособности при сахарном диабете (СД) является диабетический макулярный отек (ДМО). В статье приведен обзор отечественной и зарубежной литературы, посвященный актуальным методам лазерного лечения фокального диабетического макулярного отека. Современный и неинвазивный диагностический метод – оптическая когерентная томография-ангиография (ОКТ-А) – явился существенным прогрессом в визуализации микроциркуляторного русла и слоев сетчатки и хориоидеи в клинико-диагностических исследованиях макулярного отека при ДР. Подчеркнута необходимость мультимодального подхода к ведению пациентов с диабетическим макулярным отеком для улучшения клинико-функциональных результатов лечения. Описаны применяемые в настоящее время технологии лечения диабетического макулярного отека и их преимущества и недостатки, а также приведены данные об анатомическом и функциональном результатах. Рассмотрены перспективы дальнейшего совершенствования и использования инновационных лазерных технологий, основанных на системах навигации и данных мультимодальной визуализации.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек, оптическая когерентная томография в ангиорежиме, лазерное лечение.

E.Iu. Polyakova, P.L. Volodin, E.V. Ivanova
**MODERN METHODS OF LASER TREATMENT
OF FOCAL DIABETIC MACULAR EDEMA**

Diabetic retinopathy (DR) is a disease belonging to the group of ischemic retinopathy, the prevalence of which is progressing. As it is known, the main cause of disability in diabetes mellitus is diabetic macular edema (DME). The article provides a review of domestic and foreign literature on topical methods of laser treatment of focal DME. A modern and non-invasive diagnostic method - optical coherence tomography-angiography has been a significant progress in the visualization of the microcirculatory bed, as well as the layers of the retina and choroid in clinical diagnostic studies of macular edema in DR. The necessity of a multimodal approach to the management of patients with DME to improve the clinical and functional results of treatment is emphasized. The currently used technologies for the treatment of DME, their advantages and disadvantages are described, data on the anatomical and functional result are given. The prospects of further improvement and use of combined techniques in the treatment of DME are considered. The prospects of further improvement and use of innovative laser technologies based on navigation systems and multimodal visualization data are considered.

Key words: diabetic retinopathy, diabetic macular edema, optical coherence tomography in angio mode, laser treatment.

Исходя из глобального доклада ВОЗ (2018) по сахарному диабету (СД) во всем мире наблюдается прогрессирующий рост заболеваемости данной патологией [1]. Основной причиной снижения зрения у пациентов с СД является диабетический макулярный отек (ДМО). Данное заболевание занимает лидирующую позицию среди всех причин утраты центрального зрения у лиц трудоспособного возраста в экономически развитых странах, поэтому крайне важным аспектом в решении данной проблемы является выявление ДМО на ранних доклинических стадиях [2].

Флюоресцентная ангиография (ФАГ) по данным зарубежной литературы на протяжении многих лет являлась важным инструментом в диагностике ДМО. В 2014 г. впервые был проведен сравнительный анализ диагностических данных ОКТ и ФАГ у пациентов с ДМО, на основании которого сделан вывод о том, что результаты диагностики как совпадают, так и дополняют друг друга [3]. Появ-

ление новых высокоинформативных методов диагностики, таких как оптическая когерентная томография высокого разрешения (ОКТ) и оптическая когерентная томография с ангиографией – ОКТ-ангиография, открывает новые возможности для малоинвазивного изучения структурных анатомо-топографических и функциональных изменений сетчатки и хориоретинального комплекса до и после малоинвазивных лазерных вмешательств, что позволяет достоверно оценивать результаты проведенного лечения [4].

Согласно рекомендациям Международного совета офтальмологов по лечению ДМО от 2017 г. у пациентов с центральной толщиной сетчатки более 400 мкм с максимально скорректированной остротой зрения менее 0,6 методом лечения «первой линии» ДМО служит фармакологический подход с использованием интравитреального введения ангиогенных и противовоспалительных препаратов, однако лазерная коагуляция сетчатки

не потеряла своей актуальности [4]. Обращая внимание на ежегодный рост заболеваемости СД, а также потерю зрительных функций вследствие развития ДМО, данное заболевание необходимо рассматривать как тяжелое бремя для систем здравоохранения большинства стран. Исходя из вышесказанного, следует обратить внимание на проблему эффективности ранней диагностики и лечения ДМО. В данном обзоре мы изучим возможности современных методов лазерного лечения фокального ДМО.

Лазерное лечение ДМО в пороговом режиме непрерывным лазерным излучением

Лазерная коагуляция сетчатки в пороговом режиме являлась стандартом для лечения ДМО в течение четырех десятилетий. Впервые в 1985 г. группой экспертов по изучению раннего лечения ДР ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group) решетчатая коагуляция и фокальная лазерная коагуляция были рекомендованы для лечения ДМО, расположенного в пределах двух диаметров диска от центра макулы. Данные методики выполняются в пределах 500-3000 мкм от фovea и не ближе 500 мкм от диска зрительного нерва.

Механизм действия решетчатой лазерной коагуляции в большинстве случаев основан на разрушении ишемизированной сетчатки, что приводит к улучшению оксигенации прилежащих к зоне воздействия участков сетчатки, снижению продукции проангиогенных факторов, а также высвобождению цитокинов из пигментного эпителия сетчатки и клеток Мюллера. Напротив, фокальная лазеркоагуляция приводит к снижению просачивания жидкости из микроаневризм и интратрениальных микрососудистых аномалий [4].

Несмотря на свою эффективность, пороговые методики лечения ДМО по сведениям ETDRS могут вызывать побочные эффекты в виде увеличения концентрации провоспалительных цитокинов, образования хориоидальной неоваскуляризации, субретинального фиброза, появлению микроскотом в поле зрения пациента, а также снижения контрастной чувствительности сетчатки [4]. Такие отрицательные последствия лазерной коагуляции побудили многих ретинологов стремиться сократить продолжительность лазерного воздействия и использовать менее видимые лазеркоагуляты, чем первоначально предлагаемые ETDRS.

В рандомизированном контролируемом исследовании с 12-месячным наблюдением оценивались результаты лечения после при-

менения модифицированного лазерного протокола ETDRS и «мягкой макулярной решетчатой лазерной коагуляции», которая была разработана для профилактики вышеуказанных осложнений. Исходя из данных исследования, уменьшение центральной толщины сетчатки (ЦТС) было значительнее в группе пациентов, пролеченных по модифицированному лазерному протоколу ETDRS. По результатам данного исследования не было отмечено отличий в изменении средней максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ), это говорило о том, что модифицированная фокальная лазеркоагуляция ETDRS должна оставаться стандартом для лечения ДМО [5].

Так, несмотря на осложнения и нежелательные послеоперационные исходы, метод пороговой лазеркоагуляции был «золотым стандартом» на протяжении четырех десятков лет с которым до настоящего времени сравниваются новые методы лечения.

Лазерное лечение ДМО в субпороговом режиме с непрерывным лазерным излучением

Под понятием «субпороговая лазеркоагуляция» подразумевается следующий шаг в развитии уменьшения лазерно-индуцированного повреждения сетчатки. В клинической субпороговой лазеркоагуляции во время лечения лазерные аппликаты офтальмоскопически не видимы. Однако их можно увидеть после тестирования энергетических параметров и лечения с помощью методов мультимодальной визуализации, таких как аутофлюоресценция и/или ОКТ [6].

Лечение ДМО в непрерывном субпороговом режиме с положительными функциональными результатами впервые было продемонстрировано (Murakami A., 2010) на примере лазеркоагуляции с короткими импульсами (10-30 мс) в режиме continuous wave (CW) на лазерной установке («PASCAL», Topcon Medical Systems, Окленд, штат Нью-Джерси, США) [7]. Данная лазеркоагуляция обладает низкой интенсивностью и проводится с помощью короткоимпульсного (10-30 мс) непрерывного лазера, благодаря чему лазерное излучение ограничивается повреждением наружных слоев сетчатки – РПЭ, слоя фоторецепторов и наружного ядерного слоя.

Биологический ответ на субпороговое лазерное воздействие является предметом научной дискуссии в различных исследованиях, однако основным биологическим эффектом считается увеличение экспрессии белков теплового шока (HSP) [7,11]. Данный биоло-

гический эффект может быть связан с измененной экспрессией генов в зонах РПЭ, окружающих лазерный аппликат. Согласно данным литературы повышение температуры ткани сетчатки ниже порога некроза приводит к усилению экспрессии и регуляции HSP каждый раз, когда клетки подвергаются стрессовым ситуациям, таким как гипертермия, переохлаждение и ишемия [8]. Белки теплового шока (HSP) играют важную роль в поддержании правильной структуры белка, они помогают повторно «укладывать» белки, которые были повреждены во время стресса и способствуют формированию новых белков с «правильной укладкой» [9,11]. Данная группа белков HSP экспрессируется в качестве белков-комперонов, которые помогают в свертывании денатурированных белков и защищают клетки сетчатки от апоптоза и воспаления [9,11]. Считается, что экспрессия HSP70 в результате субпорогового лазерного воздействия в непрерывном режиме играет важную роль в резорбции макулярного отека [9,11].

Микроимпульсное лазерное воздействие в лечении ДМО

Лечение ДМО в микроимпульсном режиме с положительными функциональными результатами в начале 1990-х годов было продемонстрировано J. Roider на примере селективной ретинальной терапии (SRT) [10]. Данные ряда исследователей показали, что микроимпульсное лазерное излучение при селективной ретинальной терапии нацелено на внутриклеточные меланосомы. В результате этого меланосомы испаряются, создавая микропузырьки, которые «разрывают» ретинальный пигментный эпителий (РПЭ), не вызывая термического повреждения нижележащих хориокапилляров, вышележащих фоторецепторов и внутренней сетчатки [11]. Целью данного лазерного воздействия являются ограничение лазерной энергии целевым РПЭ и стимуляция близлежащего РПЭ для миграции и пролиферации клеток в этих областях в зону патологического и нефункционирующего РПЭ.

В ряде экспериментальных клинических исследований была продемонстрирована эффективность селективной ретинальной терапии (СРТ), используемой для лечения ДМО. J. Roider с соавт. выявил, что СРТ потенциально эффективна и безопасна для лечения клинически значимого ДМО, по данным публикации, функциональное и анатомическое восстановление отмечалось у 84% пациентов [10]. Никаких побочных явлений не было зарегистрировано ни во время лечения, ни после него.

Точный механизм действия микроимпульсного лазерного воздействия (МИВ) остается предметом научной дискуссии, однако недавно E. Midena с соавт. провели протеомный анализ водянистой влаги, чтобы определить, на экспрессию каких цитокинов влияет МИВ [12]. По данным исследований было выявлено, что у пациентов с ДМО наблюдается повышение показателей Fas-лиганда, макрофагальных воспалительных белков 1-альфа, регулируемых при активации экспрессируемых и секретируемых нормальных Т-лимфоцитов, глиального фибриллярного кислого белка и VEGF по сравнению с пациентами, не страдающими диабетом. Также в исследовании было отмечено, что после МИВ уровни этих цитокинов снизились. Стрессиндуцированный ответ на данное лазерное воздействие способствует восстановлению метаболизма и функций клеток Мюллера и микроглии сетчатки, а также активации процессов репарации, снижению продукции воспалительных цитокинов, фактора роста эндотелия сосудов и матриксных металлопротеиназ.

Долгосрочная безопасность микроимпульсного лазерного воздействия у пациентов с ДМО подтверждается учеными, изучающими риск необоснованного повреждения сетчатки по данным аутофлуоресценции на 252 глазах пациентов с ДМО, пролеченных в микроимпульсном режиме. Срок наблюдения в послеоперационном периоде составил 10 лет [13]. Ожоги сетчатки были отмечены в 7 глазах, обработанных рабочим циклом 10 или 15%. Лазерного повреждения сетчатки не было обнаружено на всех глазах, обработанных 5% рабочим циклом. В этом же исследовании для расчета температурной модели зоны лазерного воздействия на сетчатку были рассмотрены параметры микроимпульсного лазерного воздействия, используемые в клинической практике для изучения риска летального повреждения РПЭ.

Исходя из анализа данных исследований, стоит отметить, что микроимпульсное воздействие является эффективным методом лечения диабетического макулярного отека. Параметры микроимпульсного лечения значительно отличались в различных включенных в анализ исследованиях. Подбор индивидуальных параметров, вероятно, является наиболее сложной частью лечения, поскольку в настоящее время недостаточно опубликованных данных, позволяющих выбрать лучшие энергетические параметры и оценить безопасность и эффективность микроимпульсного лазерного лечения с фиксированными параметрами.

Навигационные лазерные технологии в лечении ДМО

Перспективным направлением в аспекте повышения эффективности и безопасности лечения фокального ДМО может рассматриваться применение инновационных лазерных технологий, основанных на системах навигации и данных мультимодальной визуализации. Впервые лечение ДМО с помощью навигационной системы Navilas 577s (OD-OS, Teltow, Германия) применили Э.В. Бойко и Д.С. Мальцев. Они с помощью импортирования в навигационную систему ОКТ-сканограмм центральной толщины, выполненных в ретро-режиме, после предварительного планирования операции проводили пациентам лазерную решетчатую коагуляцию по зоне отека без затрагивания ФАЗ [14]. В 2020 г. группой исследователей D.S. Maltsev, A.N. Kulikov, M.A. Burnasheva, A.A. Kazak, J. Chhablani был проведен анализ эффективности навигационной фокальной лазерной коагуляции микроаневризм при диабетическом макулярном отеке с использованием фронтальной оптической когерентной томографии [15]. М. Ecsedy с соавт. в 2020 г. было выявлено, что воздействие по зоне ДМО без захвата ФАЗ в микроимпульсном режиме на основе навигации по данным ОКТ-сканограмм центральной толщины сетчатки (ЦТС) является безопасным и эффективным вариантом лечения диабетического макулярного отека, а также данный метод лечения уменьшает количество инъекций препаратов группы анти-VEGF [16]. П.Л. Володиным с соавт. в 2021 г. была оценена клиническая эффективность таргетного субпорогового лечения диабетической макулопатии с фокальным диабетическим макулярным отеком на лазере Navilas 577s [17]. Лечение проводилось после комплексного анализа ОКТ-А-сканограмм на уровне глубокого сосудистого комплекса и поверхностного сосудистого сплетения, по зонам ишемии и микроаневризм в непрерывном режиме, исключая фовеальную аваскулярную зону, а в микроимпульсном режиме по зонам отека, включая фовеальную аваскулярную зо-

ну при распространении отека на нее. Результаты исследования, заключающиеся в повышении максимально корригированной остроты зрения, центральной светочувствительности сетчатки, снижении ЦТС и площади зон неперфузии в сроки 1 и 3 месяца свидетельствуют об эффективности навигационного субпорогового лазерного лечения ДМО, основанного на прицельном топографически ориентированном лазерном воздействии по данным ОКТ-ангиографии.

Заключение

Лазеркоагуляция сетчатки по типу «решетки» являлась стандартным методом лечения диабетического макулярного отека с доказанной эффективностью на протяжении четырех десятилетий. В дальнейшем для лечения фокального ДМО был предложен метод модифицированной решетчатой коагуляции. Несмотря на свою положительную результативность, фокальная макулярная лазеркоагуляция по рекомендациям ETDRS может вызывать определенные побочные эффекты. Дальнейшее изучение лазерного воздействия на хориокапиллярный комплекс (ХПК) показало, что для получения тканевого ответа в ряде ситуаций нет необходимости в необратимом повреждении структуры ХПК, и потому достичь терапевтического эффекта можно, используя щадящие энергетические параметры.

Методы субпороговой лазерной коагуляции сетчатки и микроимпульсного лазерного воздействия в лечении ДМО, при которых отсутствуют видимые повреждения сетчатки, на протяжении многих лет показали свою эффективность. Данные методы лечения, по мнению многих авторов, являются безопасными, что позволяет проводить повторные сеансы лечения, в том числе в непосредственной близости к фовеальной аваскулярной зоне. Перспективным направлением в аспекте повышения эффективности и безопасности лечения фокального ДМО может рассматриваться применение инновационных лазерных технологий, основанных на системах навигации и данных мультимодальной визуализации.

Сведения об авторах статьи:

Полякова Екатерина Юрьевна – аспирант отдела лазерной хирургии сетчатки ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова МЗ РФ. Адрес: 127486, г. Москва, Бескудниковский бульвар, 59а. E-mail: ekaterinapolyakova17@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1171-7504.

Володин Павел Львович – д.м.н., заведующий отделом лазерной хирургии сетчатки ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова МЗ РФ. Адрес: 127486, г. Москва, Бескудниковский бульвар, 59а.

Иванова Елена Владимировна – к.м.н., врач-офтальмолог отдела лазерной хирургии сетчатки ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова МЗ РФ. Адрес: 127486, г. Москва, Бескудниковский бульвар, 59а.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальный доклад по диабету [Global report on diabetes]. Женева: Всемирная организация здравоохранения. – 2018. – 88 с. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Hendrick, A.M. Diabetic Retinopathy/ A.M. Hendrick, M.V. Gibson, A. Kulshreshtha// Prim Care. – 2015. – Sep. – Vol. 42, № 3. – P. 451-64.

3. Fluorescein angiography versus optical coherence tomography-guided planning for macular laser photocoagulation in diabetic macular edema/ I. Kozak [et al.] // *Retina*. – 2014. – Vol. 34. – P. 1600–1605.
4. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA) / Ursula Schmidt-Erfurth [et al.]//*Ophthalmologica*. – 2017. – Epub 2017 Apr 20. – Vol. 237, №4. – P. 185–222.
5. Comparison of the modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study and mild macular grid laser photocoagulation strategies for diabetic macular edema. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network/ D.S. Fong [et al.]//*Archives of Ophthalmology*. – 2007. – Apr. – Vol. 125, №4. – P. 469–480.
6. Takatsuna, Y. Long-term therapeutic efficacy of the subthreshold micropulse diode laser photocoagulation for diabetic macular edema/, Y. Takatsuna, S. Yamamoto, Y. Nakamura //*Jpn J Ophthalmol*. – 2011. – Vol. 55. – P. 365–9.
7. Murakami A. Subthreshold Photocoagulation Using Endpoint Management in the PASCAL® System for Diffuse Diabetic Macular Edema// *J Ophthalmol*. – 2011. – Vol. Jan 31;2018:7465794.
8. Non-damaging retinal phototherapy: Dynamic range of heat shock protein expression/ C. Sramek [et al.]// *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2011. – Vol. 52. – P. 1780–7.
9. Heat shock protein 70 expression induced by diode laser irradiation on choroid-retinal endothelial cells in vitro/ S. Du [et al.]// *Molecular Vision*. – 2012. – Vol. 18. – P. 2380–2387.
10. Response of the retinal pigment epithelium to selective photocoagulation/ J. Roider [et al.]// *Archives of Ophthalmology*. – 1992. – Vol. 110. – P. 1786–1792.
11. Macular laser photocoagulation in the management of diabetic macular edema: Still relevant in 2020? / M. Zas [et al.]// *Taiwan J Ophthalmol*. – 2020. – Vol. 10, №2. – P. 87–94.
12. Changes of aqueous humor müller cells' biomarkers in human patients affected by diabetic macular edema after subthreshold micropulse laser treatment/ E. Midena E [et al.]// *Retina*. – 2020. – Vol. 40. – P. 126–34.
13. Longterm safety, high-resolution imaging, and tissue temperature modeling of subvisible diode micropulse photocoagulation for retinovascular macular edema/ J.K. Luttrull [et al.]// *Retina*. – 2012. – Vol. 32. – P. 375–86.
14. Retro-Mode Scanning Laser Ophthalmoscopy Planning for Navigated Macular Laser Photocoagulation in Macular Edema/ V. Boiko [et al.]// *Journal of Ophthalmology*. – 2016. – Vol. 2016. – P. 1–7.
15. Efficacy of navigated focal laser photocoagulation in diabetic macular edema planned with en face optical coherence tomography versus fluorescein angiogram/ D.S. Maltsev [et al.]// *Int Ophthalmol*. – 2020. – Vol. 40, №8. – P. 1913–1921.
16. Első tapasztalataink diabeteses maculopathia Navilas® 577s mikropulzuslézer-készülékkel történő kezelésével [First experiences with Navilas® 577s micropulse laser in the treatment of diabetic maculopathy/ M. Ecsedy [et al.]// *Orv Hetil*. – 2020. – Vol. 161, №49. – P. 2078–2085.
17. Володин П.Л. Клиническая эффективность субпорогового лазерного лечения фокального диабетического макулярного отека с использованием навигационной системы (краткосрочные результаты)/ П.Л. Володин, Е.В. Иванова, Е.Ю. Полякова// *Современные технологии в офтальмологии*. – 2021. – № 3. – С. 217–221.

REFERENCES

1. Global'nyj doklad po diabetu [Global report on diabetes]. Zheneva: Vsemirnaja organizacija zdavoohranenija. – 2018. – 88 s. Licenzija: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. (In Russ).
2. Hendrick, A.M. Diabetic Retinopathy/ A.M. Hendrick, M.V. Gibson, A. Kulshreshtha// *Prim Care*. – 2015. – Sep. – Vol. 42, № 3. – P. 451–64. (in Engl.).
3. Fluorescein angiography versus optical coherence tomography-guided planning for macular laser photocoagulation in diabetic macular edema/ I. Kozak [et al.] // *Retina*. – 2014. – Vol. 34. – P. 1600–1605. (in Engl.).
4. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA) / Ursula Schmidt-Erfurth [et al.]//*Ophthalmologica*. – 2017. – Epub 2017 Apr 20. – Vol. 237, №4. – P. 185–222. (in Engl.).
5. Comparison of the modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study and mild macular grid laser photocoagulation strategies for diabetic macular edema. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network/ D.S. Fong [et al.]//*Archives of Ophthalmology*. – 2007. – Apr. – Vol. 125, №4. – P. 469–480. (in Engl.).
6. Takatsuna, Y. Long-term therapeutic efficacy of the subthreshold micropulse diode laser photocoagulation for diabetic macular edema/, Y. Takatsuna, S. Yamamoto, Y. Nakamura //*Jpn J Ophthalmol*. – 2011. – Vol. 55. – P. 365–9. (in Engl.).
7. Murakami A. Subthreshold Photocoagulation Using Endpoint Management in the PASCAL® System for Diffuse Diabetic Macular Edema// *J Ophthalmol*. – 2011. – Vol. Jan 31;2018:7465794. (in Engl.).
8. Non-damaging retinal phototherapy: Dynamic range of heat shock protein expression/ C. Sramek [et al.]// *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2011. – Vol. 52. – P. 1780–7. (in Engl.).
9. Heat shock protein 70 expression induced by diode laser irradiation on choroid-retinal endothelial cells in vitro/ S. Du [et al.]// *Molecular Vision*. – 2012. – Vol. 18. – P. 2380–2387. (in Engl.).
10. Response of the retinal pigment epithelium to selective photocoagulation/ J. Roider [et al.]// *Archives of Ophthalmology*. – 1992. – Vol. 110. – P. 1786–1792. (in Engl.).
11. Macular laser photocoagulation in the management of diabetic macular edema: Still relevant in 2020? / M. Zas [et al.]// *Taiwan J Ophthalmol*. – 2020. – Vol. 10, №2. – P. 87–94. (in Engl.).
12. Changes of aqueous humor müller cells' biomarkers in human patients affected by diabetic macular edema after subthreshold micropulse laser treatment/ E. Midena E [et al.]// *Retina*. – 2020. – Vol. 40. – P. 126–34. (in Engl.).
13. Longterm safety, high-resolution imaging, and tissue temperature modeling of subvisible diode micropulse photocoagulation for retinovascular macular edema/ J.K. Luttrull [et al.]// *Retina*. – 2012. – Vol. 32. – P. 375–86. (in Engl.).
14. Retro-Mode Scanning Laser Ophthalmoscopy Planning for Navigated Macular Laser Photocoagulation in Macular Edema/ V. Boiko [et al.]// *Journal of Ophthalmology*. – 2016. – Vol. 2016. – P. 1–7. (In Russ).
15. Efficacy of navigated focal laser photocoagulation in diabetic macular edema planned with en face optical coherence tomography versus fluorescein angiogram/ D.S. Maltsev [et al.]// *Int Ophthalmol*. – 2020. – Vol. 40, №8. – P. 1913–1921. (in Engl.).
16. Első tapasztalataink diabeteses maculopathia Navilas® 577s mikropulzuslézer-készülékkel történő kezelésével [First experiences with Navilas® 577s micropulse laser in the treatment of diabetic maculopathy/ M. Ecsedy [et al.]// *Orv Hetil*. – 2020. – Vol. 161, №49. – P. 2078–2085. (In Hungary).
17. Volodin P.L. Klinicheskaja jeffektivnost' subporogovogo lazernogo lechenija fokal'nogo diabeticeskogo makuljarnogo oteka s ispol'zovaniem navigacionnoj sistemy (kratkosrochnye rezul'taty)/ P.L. Volodin, E.V. Ivanova, E.Ju. Poljakova// *Sovremennye tehnologii v oftal'mologii*. – 2021. – № 3. – S. 217–221. (In Russ).

Р.А. Нафикова^{1,2}, А.А. Гумеров¹, И.И. Галимов¹, А.Е. Неудачин², А.А. Миниахметов²
НЕПОЛНАЯ МЕМБРАНА ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница», г. Уфа

Одним из наиболее частых врожденных пороков развития кишечной трубки является атрезия. Неполные мембраны желудка и двенадцатиперстной кишки относятся к вариантам развития данного порока. При неполной мембране развивается клиническая картина частичной высокой непроходимости кишечника. Интенсивность клинических симптомов заболевания коррелируется в зависимости от многих факторов, но в основном определяется размером отверстия в мембране. Вследствие этого эта симптоматика может появиться в любом возрасте. В начальной стадии заболевания срыгивания или рвота носят периодический характер, стул отходит самостоятельно, что затрудняет диагностику. Состояние ребенка в динамике значительно ухудшится при несвоевременной хирургической помощи. Проведенный анализ отечественной и зарубежной литературы подтверждает тот факт, что в настоящее время имеются затруднения в диагностике неполной мембраны желудка и двенадцатиперстной кишки. Также в литературе представлены сведения, касающиеся причин развития атрезии кишечника, разработки генетической диагностики, развития современных технологий хирургического вмешательства, улучшающих результаты лечения.

Ключевые слова: неполная мембрана желудка, неполная мембрана двенадцатиперстной кишки, атрезия кишечника, новорожденные.

R.A. Nafikova, A.A. Gumerov, I.I. Galimov, A.E. Neudachin, A.A. Miniakhmetov
INCOMPLETE GASTRIC AND DUODENAL WEB

One of the most often congenital malformations of the intestinal tube is atresia. The clinical feature of an incomplete web is a partial intestinal obstruction. The intensity of the symptoms of the disease varies depending on many factors, but the main one is the size of the hole in the web. As a result, symptoms can appear at any age. Since at the initial stage of the manifestation of the disease, the child has a positive dynamics of weight, regurgitation or vomiting are periodic, has stool, then diagnosis can be difficult. The child's condition may deteriorate significantly if surgical care is not provided in a timely manner. The analysis of domestic and foreign literature confirms that there is a number of difficulties in the diagnosis of an incomplete membrane. The analysis also provides information on the reasons for the development of intestinal atresia, the improvement of instrumental diagnostic methods, the development of genetic diagnostics, and modern technologies of surgical treatment.

Key words: partial gastric web, partial duodenal web, intestinal atresia, neonates.

Врожденные пороки развития (ВПР) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) являются одними из самых частых. В общей структуре ВПР занимают около 25% [1,5,12,31]. Наиболее частой локализацией атрезии является двенадцатиперстная кишка (ДПК) – 50% от всех интестинальных атрезий. К одному из вариантов атрезии относится мембранозная форма. Мембрана может быть полной или неполной (с отверстием). В данной работе рассматриваются неполные мембраны желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК).

Цель данной статьи – провести анализ научной литературы по указанной теме, описать патогенез заболевания, особенности инструментальной диагностики, современные методы хирургического лечения.

Материал и методы

Систематический обзор литературы проводился в соответствии с международными рекомендациями PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [76]. Он включал электронные базы данных Scopus, eLIBRARY. Несмотря на то, что атрезия кишечника встречается довольно часто, неполная мембрана, как вариант атрезии, является редкой патологией. В большинстве научных статей приведены клиниче-

ские случаи или анализ лечения небольшого числа детей с данной патологией.

Этиология и патогенез заболевания. Причины развития аномалий ЖКТ до сих пор до конца не изучены. Единого взгляда на происхождение атрезии желудка и двенадцатиперстной кишки не существует. Пороки развития могут быть обусловлены как генетическими причинами [46,56,65,82], так и внешними факторами. На 5-6-й неделях гестации наступает солидная стадия развития кишечной трубки – массивная пролиферация эпителия, вызывающая полную облитерацию просвета кишечной трубки. Затем наступает стадия реканализации, которая продолжается до 12 недель гестации [1,7,9,19,32]. По мнению ряда авторов именно нарушение процесса реканализации приводит к развитию атрезии. Есть предположение, что облитерация двенадцатиперстной кишки (ДПК) связана не с пролиферацией эпителия, а с ускоренной элонгацией кишечной трубки. Еще одной теорией развития атрезии является нарушение кровоснабжения, приводящее к ишемическому некрозу участка кишечника с последующей резорбцией стенки и вторичным рубцеванием [35,45]. Известно еще несколько концепций, раскрывающих возможные причины

нарушения проходимости выходного отдела желудка. В числе возможных источников рассматриваются генетические факторы, буллезный эпидермолиз, внутриутробная мезентериальная ишемия. Было установлено, что данная патология наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Т. Gedde-Dahl и I. Lambrecht обнаружили, что наиболее часто семьи, в которых встречаются случаи сочетания пилорической атрезии, относятся к индейской и ливанско-турецкой этническим группам. Это обусловлено влиянием одного гена, циркулирующего в этих этнических группах. Другим обстоятельством, способствующим появлению пилорической атрезии, является буллезный эпидермолиз. По данным А. Al-Salem около 40% пациентов с данным заболеванием имели буллезное поражение кожи. Считается, что атрезия привратника может быть вторичной по отношению к буллезному эпидермолизу и возникает в результате внутриутробного отслоения слизистой оболочки этого отдела желудка, которое приводит к фиброзу и обструкции пилорического канала.

Диагностика неполной мембраны (НМ) желудка и ДПК. В настоящее время диагностика атрезии ЖКТ начинается уже в пренатальном периоде. Заподозрить данную патологию можно по ряду характерных признаков: увеличение размеров желудка и ДПК, многоводие, уменьшение диаметра дистальных отделов кишечника. Пренатальная диагностика важна не только для раннего начала лечения, но и для исключения других патологий развития, в том числе хромосомных аномалий с последующим определением прогноза для здоровья и жизни. Ряд авторов рекомендуют выполнение магнитно-резонансной томографии плода при подозрении на сопутствующие пороки развития. Диагностика полной атрезии желудка и ДПК, как правило, не вызывает затруднений. Однако при наличии в мембране отверстия симптомы высокой кишечной непроходимости могут проявиться в разные сроки после рождения ребенка. Степень выраженности симптомов варьирует в зависимости от размеров отверстия в мембране. Дети с НМ могут усваивать небольшой объем кормления и у них может быть самостоятельный стул. В связи с этим постановка диагноза может быть затруднительна и несвоевременна [3-6,14,16-18,20,26,29,36,51].

Наиболее информативным и простым методом диагностики при НМ является рентгенография органов брюшной полости (ОБП). Для мембраны желудка характерен симптом одиночного пузыря (резко увеличенный в

размерах желудок). Мембране двенадцатиперстной кишки (ДПК) характерен симптом ветроуказателя – увеличенные в размерах желудок и ДПК с пролабированием мембраны в дистальном направлении в просвете дуоденум или симптом двойного пузыря – увеличенные в размерах желудок и ДПК. Также в обоих случаях отмечается снижение пневматизации нижележащих отделов кишечника. С целью уточнения уровня обструкции проводят рентгенографию ОБП с введением водорастворимого йодсодержащего контраста или сульфата бария. Данные о контрастировании ЖКТ бариевой взвесью были описаны Krause еще в 1910 году. Однако, несмотря на большой опыт применения этого метода исследования, единой тактики в выборе контрастного вещества, вводимого объема, способа введения, времени выполнения рентгенографии ОБП на данный момент нет.

Дополнительным методом диагностики является УЗИ ОБП. При использовании данного метода исследования можно оценить структуру стенки желудка и ДПК, определить степень растяжения органов, выявить сопутствующих аномалий развития и исключить другие хирургические патологии. Для улучшения визуализации УЗ-картины проводится наполнение желудка и ДПК изотоническим раствором хлорида натрия через назогастральный зонд или соску [12,25,62]. Однако в литературе нет четких рекомендаций или правил выполнения УЗИ с введением жидкости в ЖКТ у детей. Не менее информативным методом диагностики патологии верхних отделов ЖКТ является ФЭГДС. Данный метод является безопасным, проводится без обезболивания у детей первых 3-х месяцев жизни. Противопоказаний к проведению ФЭГДС практически нет. При помощи ФЭГДС можно идентифицировать сопутствующие заболевания, такие как эрозии или язвы желудка и ДПК. Ещё одним преимуществом данного метода является возможность забора биоптата стенки желудка и ДПК с целью морфологической оценки этих органов.

Нередко НМ сочетается с пороками развития как других органов и систем, так и органов ЖКТ. В ряде случаев полная мембрана (ПМ) не диагностируется при поступлении ребенка в стационар и даже во время оперативного лечения, так как на первый план выступает клиническая картина другого порока развития – частое сочетание ПМ ДПК с синдромом Дауна.

В настоящее время помимо инструментальных методов исследования активно раз-

вивается генетическая диагностика. Одними из первых ученых, которые предположили, что развитие атрезии кишечника связано с генетическими дефектами, были M. Berant и D. Kahana. В 2004 году ученые из США T.J. Fairbanks, R. Kanard с соавт. изучили влияние гена Fibroblast growth factor receptor 2 IIIb (Fgfr2b) на развитие двенадцатиперстной кишки у эмбрионов мышей. Известно, что Fgfr2b, или рецептор фактора роста фибробластов 2, играет важную роль в развитии и регенерации тканей, Fgfr2b активирует тирозинкиназный домен рецептора и запускает внутриклеточные сигнальные пути, которые на клеточном уровне опосредуют клеточное деление, рост клеток и дифференцировку тканей. У эмбрионов с нормально функционирующим геном отсутствовали пороки развития двенадцатиперстной кишки. Однако у эмбрионов с инактивированным геном Fgfr2b развивалась дуоденальная атрезия (ДА). P. Nichon с соавт. в 2012 году выяснили, что у эмбрионов мышей с мутацией гена Fgfr2 отмечалось снижение экспрессии гена Raldh 2, который участвует в образовании энзима, необходимого для превращения витамина А в ретиноевую кислоту. Данные изменения были обнаружены только в зоне атрезии ДПК. В 2020 году Matthew LM Jones с соавторами установили, что полное отключение генов Fgfr2b и Fgf10 приводит к гибели человеческого эмбриона, и предположили, что причиной развития ДА являются локальные мутации в данных генах [48,61,75,80].

По данным исследования Quentin Balouhey атрезия кишечника тесно связана с тяжелыми бактериальными инфекциями, несмотря на проводимую антибактериальную терапию. Было проведено исследование экспрессии генов, участвующих в образовании энтероцитов и бокаловидных клеток у крыс с интестинальной атрезией. Ученые выяснили, что в проксимальном отделе кишечника (выше уровня атрезии) определялся повышенный уровень экспрессии генов по сравнению с дистальным отделом кишечника (ниже атрезии). Это и приводит к нарушению созревания клеток кишечника, расположенного ниже атрезированного участка, и увеличению риска развития воспалительного процесса [64,82].

Ученые из Китая исследовали 9 детей с врожденным синдромом короткой кишки, у 3 из них также была атрезия кишечника. Учеными было установлено, что у данной категории детей значительно снижено количество бокаловидных клеток и, как следствие, снижена продукция слизи [83].

Таким образом, генетическая диагностика является перспективным, быстро развивающимся, очень точным методом, благодаря которому можно установить наличие атрезии желудка или ДПК у женщин даже на ранних сроках беременности. Однако указанные выше гены не были исследованы у людей, поэтому при данной патологии генетическая диагностика в настоящее время не применяется.

Оперативное лечение неполной мембраны желудка и двенадцатиперстной кишки. Наиболее часто проводимой операцией при ПМ желудка или ДПК является гастро/дуоденотомия в продольном направлении над проекцией мембраны, частичное или полное иссечение мембраны, ушивание раны в поперечном направлении узловыми швами – пластика по Heineke-Mikulicz. Традиционно данная операция выполнялась из лапаротомного доступа, но, благодаря развитию миниинвазивной хирургии, у детей стало возможным выполнение данной операции лапароскопическим способом [8,33]. Следует отметить, что как открытый, так и лапароскопический доступы имеют свои преимущества и недостатки. Oliver J Muensterer с соавт., в 2011 провели однопортовую лапароскопическую операцию (SIPES) у ребенка 9 месяцев с НМ ДПК. При расположении мембраны ДПК вблизи фатерова соска выполняется резекция дуоденум с наложением дуоденоанастомоза или дуоденоюноанастомоза. Одним из методов операции является внутрипросветная (эндоскопическая) коррекция порока. Внутрипросветная, или так называемая хирургия естественных отверстий (NOTES) впервые описана в 1989 году Okmatsu при лечении ребенка с НМ ДПК [42,47]. Данный метод был описан раньше – в 1980 году Turnbull, когда у взрослых пациентов при иссечении мембраны использовали щипцы для биопсии. Такой вариант операции еще широко не применялся ввиду ряда неудовлетворительных результатов, отсутствия большого опыта использования данной хирургической техники, применяемой у детей, отсутствия подходящего оборудования [21,22,24,28,34,39,41,50].

Таким образом, в настоящее время нет общепринятой тактики хирургического лечения детей с НМ желудка и ДПК.

Исходя из литературных данных, можно сделать вывод о том, что в этиологии, патогенезе, диагностике и лечении детей с НМ желудка и ДПК есть ряд сложностей и нерешенных проблем, которые влияют на результаты лечения и требуют более детального изучения.

Сведения об авторах статьи:

Нафикова Радмила Айратовна – аспирант кафедры детской хирургии с физической и медицинской реабилитацией детей с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, РБ, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Врач-детский хирург ГБУЗ РДКБ. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 98. E-mail: nafikova.radmila@mail.ru.

Гумеров Аитбай Ахметович – д.м.н., профессор кафедры детской хирургии с физической и медицинской реабилитацией детей с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: prof.gumerov@gmail.com.

Галимов Ильдар Искандарович – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой детской хирургии с физической и медицинской реабилитацией детей с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: gildar777@mail.ru.

Неудачин Артем Евгеньевич – заведующий отделением хирургии новорожденных и детей раннего возраста ГБУЗ РДКБ. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 98.

Миннахметов Азамат Алмазович – врач-детский хирург отделения хирургии новорожденных и детей раннего возраста ГБУЗ РДКБ. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 98.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гераськин, А.В. Хирургические аспекты лечения дуоденальной непроходимости у новорожденных / А.В. Гераськин, О.Г. Мокрушина, В.И. Дерунова // Детская хирургия. – 2010. – № 1. – С. 39-42.
2. Отдаленные результаты хирургического лечения дуоденальной непроходимости у новорожденных / В.И. Дерунова [и др.] // Детская хирургия. – 2011. – № 5. – С. 25-27.
3. Врожденные аномалии желудка. Клинический случай диафрагмы антрального отдела желудка / О.Б. Дронова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – № 4. – С. 86-89.
4. Инструментальная диагностика функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта в практике педиатра и детского гастроэнтеролога / И.Н. Захарова [и др.] // Педиатрия. – 2018. – № 1. – С. 79-89.
5. Диагностика мембранозной непроходимости желудка у детей / О.М. Карташова [и др.] // Медицинская визуализация. – 2011. – № 5. – С. 25-31.
6. Кильдиярова, Р.Р. Оценка физического развития новорожденных и детей раннего развития / Р.Р. Кильдиярова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – С. 62-68.
7. Козлов, Ю.А. Непроходимость желудочно-кишечного тракта у детей: национальное руководство / Ю.А. Козлов, В.В. Подкамнев, В.А. Новожилов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 752 с.
8. Лапароскопическое лечение пилорической атрезии у новорожденного / Ю.А. Козлов [и др.] // Детская хирургия. – 2021. – № 25. – С. 51-56.
9. Маслова, Г.Т. Биология развития: органогенез и механизмы онтогенеза: курс лекций / Г.Т. Маслова, А.В. Сидоров. – Минск: БГУ, 2012. – 104 с.
10. Хирургия врожденной непроходимости тонкой кишки: анализ 100 наблюдений / Д.А. Морозов [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2011. – № 2. – С. 21-29.
11. Опыт хирургической коррекции атрезии различных отделов тонкой кишки / П.М. Павлушин [и др.] // Медицинский альманах. – 2019. – № 5. – С. 26-29.
12. Пыков, М.И. Ультразвуковая диагностика функциональных изменений кишечника у детей / М.И. Пыков, А.М. Демина // Медицинский совет. – 2018. – № 2. – С. 146-148.
13. Результаты лечения дуоденальной непроходимости у новорожденных / Н.М. Ростовцев [и др.] // Педиатрический вестник Южного Урала. – 2016. – № 2. – С. 63-66.
14. Редкое сочетание врожденного пилоростеноза и мембраны пилорического отдела желудка (случай из практики) / М.С. Софронова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2017. – № 4. – С. 19-20.
15. Мембранозная непроходимость двенадцатиперстной кишки / Н.А. Цап [и др.] // Детская хирургия. – 2019. – № 3. – С. 66-67.
16. К вопросу диагностики и лечения хронической дуоденальной непроходимости у детей / В.И. Щербина [и др.] // Детская хирургия. – 2015. – № 19. – С. 7-12.
17. Яницкая, М.Ю. Диагностика и лечение врожденной кишечной непроходимости с использованием методов интервенционного ультразвука / М.Ю. Яницкая, В.Г. Сапожников, И.В. Поддубный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 171. – С. 64-72.
18. Adam E Goldman-Yassen, Jordana Gross, Inna Novak [et al.] Identification of clinical parameters to increase the diagnostic yield of the non-emergent upper gastrointestinal series in pediatric outpatients. *Pediatr Radiol.* 2019;49(2):162-167.
19. Aguayo A, Ostlie DJ. Duodenal and intestinal atresia and stenosis. *Ashcraft Pediatric Surgery*. 6th ed. Saunders, Philadelphia. 2014;414-423. (in English).
20. Al Ghannam R, Yousef YA. Delayed presentation of a duodenal web. *J. Ped. Surgery Case Rep.* 2015;3:530-533.
21. Ana Sanahuja Martínez, Andrés Peña Aldea, Vicente Sánchez Soler [et al.] Fenestrated duodenal web treated by endoscopic dilatation. *Gastroenterol Hepatol.* 2018;41(6):369-370.
22. Arrigo Barabino, Serena Arrigo, Paolo Gandullia [et al.] Duodenal web: complications and failure of endoscopic treatment. *Gastrointest Endosc.* 2012;75(5):1123-1127.
23. Bethell, G. S., Long, A.-M., Knight, M [et al.] Congenital duodenal obstruction in the UK: a population-based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2020;105(2):178-183.
24. Bing-Bing Ren, Kui Jiang, Tao Wang [et al.] Successful endoscopic treatment of an obstructing gastric antral web in a paediatric patient: A case report. *J Minim Access Surg.* 2021;17(3):392-394.
25. Boyang Yang, Danping Huang, Luyao Zhou [et al.] The value of saline-aided ultrasound in diagnosing congenital duodenal obstruction. *Pediatr Surg Int.* 2020;36(10):1197-1203.
26. Catarina Godinho Rúbio, Ana Margarida Garcia, Cristina Borges [et al.] Incomplete congenital duodenal obstruction: a diagnostic challenge. *Arch Dis Child.* 2020;105(8):805-811.
27. Cosimo Bleve, Lorenzo Costa, Valeria Bertoncetto [et al.] Endoscopic resection of a duodenal web in an 11-month-old infant with multiple malformations. *Endoscopy.* 2015;47(1):210-1.
28. Chihuan Kong, Long Li, Ning Dong [et al.] Endoscopic operation in the treatment of congenital duodenal membranous stenosis. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2015;18(8):801-804.
29. Chee-Chee Koh <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23597513/> - affiliation-1, Sheng-Hong Tseng, Chia-Chi Weng [et al.] Congenital membrane causing duodenal obstruction and malpositioning of the descending colon. *Pediatr Neonatol.* 2013;54(4):275-7.
30. Chen, Q.-J., Gao, Z.-G., Tou, J.-F [et al.] Congenital duodenal obstruction in neonates: a decade's experience from one center. *World Journal of Pediatrics.* 10(3):238-244.
31. Chung PH, Wong CW, Ip DK [et al.] Is laparoscopic surgery better than open surgery for the repair of congenital duodenal obstruction? A review of the current evidences. *J Pediatr Surg.* 2017;52(3):498-503.

32. Dale S. Huff, Chrystalle Katte Carreon. *Gastrointestinal Tract. Color Atlas of Human Fetal and Neonatal Histology*. Springer, Cham. 1 Sept 2019.
33. Dewberry Lindel C., Vuille-dit-Bille, Raphael N. [et al.] Single Surgeon Laparoscopic Duodenoduodenostomy Case Series for Congenital Duodenal Obstruction in an Academic Setting. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*.2018;28(12):1517-1519.
34. DiMaio CJ, Kamal N, Hogan CM [et al.] Pediatric therapeutic endoscopy: endoscopic management of a congenital duodenal web. *Gastrointest Endosc*.2014;80(1):166-174.
35. Dudek R. *High-Yield Embryology*. 5th edition. – Lippincott Williams&Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2014.
36. Eric Mbuya Musapudi, Didier Tshibangu Mujinga, Guy Nday Ilunga [et al.] Neonatal obstruction associated with duodenal diaphragm: about a case *Pan Afr Med J*.2016;25:85-92.
37. Escobar MA, Ladd AP, Grosfeld JL [et al.]. Duodenal atresia and stenosis: long-term follow-up over 30 years. *J Pediatr Surg*.2004;39:867–71. (in English).
38. Ferguson C., Morabito A., Bianchi A. Duodenal atresia and gastric antral web. A significant lesson to learn. *Eur J Pediatric Surgery*.2004;14(2):120-122.
39. Filippo Torroni, Paola De Angelis, Tamara Caldaro [et al.] Endoscopic membranectomy of duodenal diaphragm: pediatric experience. *Gastrointest Endosc*.2006;63(3):530-531.
40. Gaspar JP, Stelow EB, Wang AY. Approach to the endoscopic resection of duodenal lesions. *World J Gastroenterol*.2016;14;22(2):600-317.
41. Gerardo Blanco-Rodríguez, Jaime Penchyna-Grub, Juan D Porrás-Hernández [et al.] Transluminal endoscopic electro-surgical incision of fenestrated duodenal membranes. *Pediatr Surg Int*.2008;24(6):711-715.
42. Goring J, Isoldi S, Sharma S [et al.] Natural orifice endoluminal technique (NOEL) for the management of congenital duodenal membranes. *J Pediatr Surg*.2020;55(2):282-285.
43. Hill S, Koontz CS, Langness SM [et al.] Laparoscopic versus open repair of congenital duodenal obstruction in infants. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*.2011;21(10):961-964.
44. Holcomb GWI, Murphy JP. *Pediatric surgery*. 7 edn. Elsevier Saunders.2020:480-26.
45. Huff D., Russo P. *Congenital and developmental disorders of the gastrointestinal tract*.-3rd ed. Saunders, an imprint of Elsevier Inc.2015:175-198.
46. Ingo Bartscher, Heiko Lickert. *Foxa2 regulates polarity and epithelialization in the endoderm germ layer of the mouse embryo*. *Development*.2009;136(6):1029-1067.
47. Jonathan Goring, Sara Isoldi, Shishu Sharma [et al.] Natural orifice endoluminal technique (NOEL) for the management of congenital duodenal membranes. *Pediatr Surg*.2020;55(2):282-285.
48. Juliet C Bishop, Bridgette McCormick, Clark T Johnson [et al.] The Double Bubble Sign: Duodenal Atresia and Associated Genetic Etiologies. *Fetal Diagn Ther*.2020;47(2):98-103.
49. Kozlov Y, Novogilov V, Yurkov P [et al.] Keyhole approach for repair of congenital duodenal obstruction. *Eur J Pediatr Surg*.2011;21(2):124-133.
50. Lee SS, Hwang ST, Jang NG [et al.] A case of congenital duodenal web causing duodenal stenosis in a Down syndrome child: endoscopic resection with an insulated-tip knife. *Gut Liver*.2011;5:105-114.
51. Linke R J, Morris L L, Davies R P [et al.] Radiological assessment of duodenal caliber in congenital duodenal obstruction *Pediatr Radiol*.1992;22(6):451-454.
52. Luffy Robin, Troendle David M. Endoscopic Management of Duodenal Web. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*.2019;69(4):117-122.
53. Mahendra K., Reyaz A., Sajeet P. Delayed presentation of a congenital duodenal web managed successfully with incision of web. *BMJ Case Report*.2020;22:13-15.
54. Ma Khin Win, Carole Mensah, Kunal Kaushik [et al.] Duodenal Stenosis: A Diagnostic Challenge in a Neonate With Poor Weight Gain. *Cureus*.2020;12(6):512-519.
55. Maldonado G, Paredes C, Cedeño H [et al.] Duodenal membranes: a late diagnosis evidenced by foreign bodies. *Case Reports. Oxf Med Case Reports*. 2017;12, 253–257.
56. Matthew LM Jones, Gulcan Sarila, Pierre Chapuis [et al.] The Role of Fibroblast Growth Factor 10 Signaling in Duodenal Atresia. *Front Pharmacol*.2020;10;11:250-254.
57. Mike Thomson, Shishu Sharma. Diagnostic Yield of Upper and Lower Gastrointestinal Endoscopies in Children in a Tertiary Centre. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*.2017;64(6):903-906.
58. Mousavi SA, Karami H, Saneian H. Congenital duodenal obstruction with delayed presentation: seven years of experience. *Arch. Med. Sci*.2016;12:1023–1033.
59. Nicholas E Bruns, Alexander T Gibbons, Matthew J Wyneski [et al.] Endoscopic Web Localization for Laparoscopic Duodenal Web Excision. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*.2015;25(6):172-176.
60. Ogle SB, Nichol PF, Ostlie DJ. Duodenal and Intestinal Atresia and Stenosis. In: Ashcraft Mahajan S. *Duodenal diverticulum: review of literature*. *Indian J Surg*.2004;66:1450–1453.
61. Poddar U, Jain V, Yachha SK. Congenital duodenal web: successful management with endoscopic dilatation. *Endosc Int Open*.2016;4:238–241.
62. Peter F Nichol, Amy Reeder, Robert Botham. Humans, mice, and mechanisms of intestinal atresias: a window into understanding early intestinal development. *J Gastrointest Surg*.2011;15(4):694-700.
63. Pedro Teixeira Castro, Ana Paula Pinho Matos, Heron Werner [et al.] Congenital Duodenal Stenosis: Prenatal Evaluation by Three-dimensional Ultrasound HDlive Silhouette Mode, Magnetic Resonance Imaging, and Postnatal Outcomes. *Case Reports. J Med Ultrasound*.2019;27(3):151-153.
64. Qing-Jiang Chen, Zhi-Gang Gao, Jin-Fa Tou [et al.] Congenital duodenal obstruction in neonates: a decade's experience from one center. *World Journal of Pediatrics*.2014;10(3):238–244.
65. Quentin Ballouhey, Laurent Fourcade, Laurence Richard [et al.] Epithelial changes of congenital intestinal obstruction in a rat model. *PLoS One*.2020;30;15(4):1-12.
66. Rattan KN, Singh J, Dalal P. Delayed presentation of congenital intrinsic duodenal obstruction in children with non-bilious vomiting: a diagnostic dilemma. *J. Ped. Neonates*.2018;7:285-289.
67. Robert A Botham, Marta Franco [et al.] Formation of duodenal atresias in fibroblast growth factor receptor 2IIIb^{-/-} mouse embryos occurs in the absence of an endodermal plug. *J Pediatr Surg*.2012;47(7):136-145. (in English).
68. Ruchi A., Alfonso M. Martinez [et al.] Diagnosis and treatment of gastric antral webs in pediatric patients. *Surgical Endoscopy*.2019; 33(3):745-749. (in English).
69. Salvatore Fabio Chiarenza, Valeria Bucci, Maria Luisa Conighi [et al.] Duodenal Atresia: Open versus MIS Repair-Analysis of Our Experience over the Last 12 Years. *Biomed Res Int*.2017;45-51.
70. Sang Seon Lee, Seon Tae Hwang, Nam Gil Jang [et al.] A case of congenital duodenal web causing duodenal stenosis in a down syndrome child: endoscopic resection with an insulated-tip knife. *Gut Liver*.2011;5(1):105-114.
71. Sarkar S, Apte A, Sarkar N [et al.] Vomiting and food refusal causing failure to thrive in a 2 year old: an unusual and late manifestation of congenital duodenal web. *BMJ Case Reports*.2011;325-329.
72. Sarin Y., Sharma A., Sinha S. Duodenal webs: an experience with 18 patients. *J. Neonatal Surg*.2012;1:20-26.

73. Seyed Abdollah Mousavi, Hasan Karami, Hossein Saneian. Congenital duodenal obstruction with delayed presentation: seven years of experience. *Arch Med Sci* 2016;12(5):1023–1027.
74. Sipala Siva K, Dasaratha Rao, K.V.J. Rao. Congenital intrinsic duodenal obstruction [webs] - 13 case series and review of literature. *Journal of Dental and Medical Sciences*. 2015;10:120-122.
75. Stefan Gfroerer, Till-Martin Theilen, Henning C Fiegel [et al.] Comparison of outcomes between complete and incomplete congenital duodenal obstruction. *World J Gastroenterol*.2019;28(25(28)):3787–3797.
76. Talabi AO, Sowande OA, Tanimola AG [et al.] Situs inversus in association with duodenal atresia. *J Paediatr Surg*.2013;10:275-283.
77. Timothy J Fairbanks, Frederic G Sala, Robert Kanard [et al.] The fibroblast growth factor pathway serves a regulatory role in proliferation and apoptosis in the pathogenesis of intestinal atresia. *J Ped Surg*.2006;41(1):132-138.
78. Transparent reporting of systematic reviews and meta-analyses <http://www.prisma-statement.org/>
79. Ujjal Poddar, Vikas Jain, Surender Kumar Yachha [et al.] Congenital duodenal web: successful management with endoscopic dilatation. *Endosc Int Open*.2016;4(3):238-241.
80. Vincent Zimmer, Christa Bergheim. Late-Presenting Duodenal Web. *Clin Gastroenterol Hepatol*.2020;18(1):35-39.
81. Vipin Gupta, Shailendra Pal Singh, Anand Pandey [et al.] Study on the Use of T-tube for Patients with Persistent Duodenal Fistula: Is It Useful? *World Journal of Surgery*.2013;37:2542–2545.
82. Warwick J Teague, Matthew L M Jones, Leanne Hawkey [et al.] FGF10 and the Mystery of Duodenal Atresia in Humans. *Front Genet*.2018;9:9:530.
83. Wu Y, Tang L, Wang B [et al] The role of autophagy in maintaining intestinal mucosal barrier. *J Cell Physiol*. 2019;234(11):19406-19419
84. Ying Wang, Shanshan Chen <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33464596/> - affiliation-1, Weihui Yan [et al] Congenital Short-Bowel Syndrome: Clinical and Genetic Presentation in China. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*.2021;45(5):1009-1015.
85. Yogesh Kumar Sarin, Akshay Sharma, Shalini Sinha <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26023379/> - affiliation-1[et al.] Duodenal webs: an experience with 18 patients. *J Neonatal Surg*.2012;1(2):20.

REFERENCES

1. Geraskin A.V., Mokrushina O.G., Derunova V.I. Khirurgicheskie aspekty lecheniya duodenalnoy neprokhodimosti (Surgical aspects of the treatment of duodenal obstruction in newborns).2010;1:39-42. (In Russ.)
2. Derunova V.I., Galkin Ya.A., Mokrushina O.G., [et al.] Outcomes of treatment of duodenal obstruction in neonatal. *Pediatric surgery*.2011;5:25-27. (In Russ.)
3. Dronova O.B., Kolesnikova E.V., Tretiakov A.A. [et al.]. Congenital malformations of stomach. Clinical cases of the stomach antrum. *Klinicheski sluchai diaphragm antralnogo otdela jeludka. Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya*.2016;4(128):86-89. (In Russ.)
4. Zakharova I.N., Osmanov I.M., Pikov M.I. [et al.] Instrumental diagnosis of functional disorders of the gastrointestinal tract in the practice of a pediatrician and a children's gastroenterologist. *Pediatriya*. 2018;1:79-89. (In Russ.)
5. Kartashova O.M., Drujinin U.V., Burtseva N.E. [et al.] Diagnostics of Membranous Obstruction of Stomach in Children. *Medical visualisation*. 2011;5:25-31. (In Russ.)
6. Kildiyarova R.R. Evaluation of physical development of newborns and children of early age. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*.2017;62-68. (In Russ.)
7. Kozlov Yu.A., Podkamnev V.V., Novojilov V.A. Neprokhodimost jeludochno-kishechnogo tracta u detei: natsionalnoe rukovodstvo (Gastrointestinal obstruction in children: national guidelines). M.: GEOTAR-Media;2017;752 c. (In Russ.)
8. Kozlov Yu.A., Rasputin A.A., Kovalkov K.A. [et al.] Laparoscopic treatment of pyloric atresia in a newborn. *Russian Journal of Pediatric Surgery*.2021;25(1):51-56. (In Russ.)
9. Maslova G.T., Sidorov A.V. *Biologiya razvitiya: organogenez i mekhanizmi ontogeneza: kurs lektsii (Developmental Biology: Organogenesis and Mechanisms of Ontogeny: A Course of Lectures)*. - Minsk. BGU.2012.104 c. (In Russ.)
10. Morozov D.A., Filippov U.V., Gorodkov S.U. [et al.] Surgery of congenital obstruction of the intestine: analysis of 100 observations. *Russian journal of pediatric surgery, anesthesiology and reanimatology*.2011;2:21-29. (In Russ.)
11. Pavlushin P.M., Gramzin A.V., Koinov Yu.Yu. [et al.] The experience of surgical treatment of small bowel atresia. *Medical almanakh*.2019;5-6(61):26-29. (In Russ.)
12. Pykov M.I., Demina A.M. Ultrasonic diagnostics of alterations in bowel functions in children. *Medical sovet*.2018;2:146-148. (In Russ.)
13. Rostovtsev N.M., Baboshko P.G., Bazaliy V.N. [et al.] Results of neonatal duodenal obstruction treatment. *Pediatric vestnik of South Ural*.2016;2:63-66. (In Russ.)
14. Sofronova M.S., Tarasov A.Yu., Savvina V.A. [et al.] Redkoe sochetanie vrojdennogo pilorostenosa i membrani piloricheskogo otdela jeludka (sluchay iz praktiki). (A rare combination of congenital pyloric stenosis and the membrane of the pyloric part of the stomach (case report). *Yakutskiy meditsinskiy jurnal*.2017;4(60):19-20. (In Russ.)
15. Tsap N.A., Rokina L.V., Gaydysheva E.V. [et al.] Membranoznaya neprokhodimost dvenadtsatiperstnoy kishki (Membranous obstruction of the duodenum). *Detskaya khirurgiya*.2019;3(10):66-67. (In Russ.)
16. Shcherbina V.I., Mashkov A.E., Filyushkin Yu.N. [et al.] Diagnostics and treatment of chronic duodenal obstruction in children. *Pediatric surgery*.2015;19(5):7-12. (In Russ.)
17. Yanitskaya, M.Yu. Diagnostika i lechenie vrojdennoi kishhechnoi neprokhodimosti s ispol'zovaniem metodov in-terventsionnogo ul'trazvuka / M.Yu. Yanitskaya, V.G. Sapozhnikov, I.V. Poddubnyi // *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. – 2019. – № 171. – S.64-72.
18. Adam E Goldman-Yassen, Jordana Gross, Inna Novak [et al.] Identification of clinical parameters to increase the diagnostic yield of the non-emergent upper gastrointestinal series in pediatric outpatients. *Pediatr Radiol*.2019;49(2):162-167. (In English).
19. Aguayo A, Ostlie DJ. Duodenal and intestinal atresia and stenosis. *Ashcraft Pediatric Surgery*. 6th ed. Saunders, Philadelphia.2014;414-423. (in English).
20. Al Ghannam R, Yousef YA. Delayed presentation of a duodenal web. *J. Ped. Surgery Case Rep*.2015;3:530–533. (In English).
21. Ana Sanahuja Martínez, Andrés Peña Aldea, Vicente Sanchiz Soler [et al.] Fenestrated duodenal web treated by endoscopic dilatation. *Gastroenterol Hepatol*.2018;41(6):369-370. (In English).
22. Arrigo Barabino, Serena Arrigo, Paolo Gandullia [et al.] Duodenal web: complications and failure of endoscopic treatment. *Gastrointest Endosc*.2012;75(5):1123-1127. (In English).
23. Bethell, G. S., Long, A.-M., Knight, M [et al.] Congenital duodenal obstruction in the UK: a population-based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*.2020;105(2):178-183. (In English).
24. Bing-Bing Ren, Kui Jiang, Tao Wang [et al.] Successful endoscopic treatment of an obstructing gastric antral web in a paediatric patient: A case report. *J Minim Access Surg*.2021;17(3):392-394. (In English).
25. Boyang Yang, Danping Huang, Luyao Zhou [et al.] The value of saline-aided ultrasound in diagnosing congenital duodenal obstruction. *Pediatr Surg Int*.2020;36(10):1197-1203. (In English).
26. Catarina Godinho Rúbio, Ana Margarida Garcia, Cristina Borges [et al.] Incomplete congenital duodenal obstruction: a diagnostic challenge. *Arch Dis Child*.2020;105(8):805-811. (In English).

27. Cosimo Bleve, Lorenzo Costa, Valeria Bertoncetto [et al.] Endoscopic resection of a duodenal web in an 11-month-old infant with multiple malformations. *Endoscopy*.2015;47(1):210-1. (In English).
28. Chihuan Kong, Long Li, Ning Dong [et al.] Endoscopic operation in the treatment of congenital duodenal membranous stenosis. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*.2015;18(8):801-804. (In English).
29. Chee-Chee Koh <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23597513/> - affiliation-1, Sheng-Hong Tseng, Chia-Chi Weng [et al.] Congenital membrane causing duodenal obstruction and malpositioning of the descending colon. *Pediatr Neonatol*. 2013;54(4):275-7. (In English).
30. Chen, Q.-J., Gao, Z.-G., Tou, J.-F [et al.] Congenital duodenal obstruction in neonates: a decade's experience from one center. *World Journal of Pediatrics*.10(3):238-244. (In English).
31. Chung PH, Wong CW, Ip DK [et al.] Is laparoscopic surgery better than open surgery for the repair of congenital duodenal obstruction? A review of the current evidences. *J Pediatr Surg*.2017;52(3):498-503. (In English).
32. Dale S. Huff, Chrystalle Katte Carreon. *Gastrointestinal Tract. Color Atlas of Human Fetal and Neonatal Histology*. Springer, Cham. 1 Sept 2019. (In English).
33. Dewberry Lindel C., Vuille-dit-Bille, Raphael N. [et al.] Single Surgeon Laparoscopic Duodenoduodenostomy Case Series for Congenital Duodenal Obstruction in an Academic Setting. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*.2018;28(12):1517-1519. (In English).
34. DiMaio CJ, Kamal N, Hogan CM [et al.] Pediatric therapeutic endoscopy: endoscopic management of a congenital duodenal web. *Gastrointest Endosc*.2014;80(1):166-174. (In English).
35. Dudek R. *High-Yield Embryology*.-5th edition. – Lippincott Williams&Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2014. (In English).
36. Eric Mbuya Musapudi, Didier Tshibangu Mujinga, Guy Nday Ilunga [et al.] Neonatal obstruction associated with duodenal diaphragm: about a case *Pan Afr Med J*.2016;25:85-92. (In English).
37. Escobar MA, Ladd AP, Grosfeld JL [et al.]. Duodenal atresia and stenosis: long-term follow-up over 30 years. *J Pediatr Surg*.2004;39:867-71. (In English).
38. Ferguson C., Morabito A., Bianchi A. Duodenal atresia and gastric antral web. A significant lesson to learn. *Eur J Pediatric Surgery*.2004;14(2):120-122. (In English).
39. Filippo Torroni, Paola De Angelis, Tamara Caldaro [et al.] Endoscopic membranectomy of duodenal diaphragm: pediatric experience. *Gastrointest Endosc*.2006;63(3):530-531. (In English).
40. Gaspar JP, Stelow EB, Wang AY. Approach to the endoscopic resection of duodenal lesions. *World J Gastroenterol*.2016;14;22(2):600-317. (In English).
41. Gerardo Blanco-Rodríguez, Jaime Penchyna-Grub, Juan D Porras-Hernández [et al.] Transluminal endoscopic electrosurgical incision of fenestrated duodenal membranes. *Pediatr Surg Int*.2008;24(6):711-715. (In English).
42. Goring J, Isoldi S, Sharma S [et al.] Natural orifice endoluminal technique (NOEL) for the management of congenital duodenal membranes. *J Pediatr Surg*.2020;55(2):282-285. (In English).
43. Hill S, Koontz CS, Langness SM [et al.] Laparoscopic versus open repair of congenital duodenal obstruction in infants. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*.2011;21(10):961-964. (In English).
44. Holcomb GWI, Murphy JP. *Pediatric surgery*. 7 edn. Elsevier Saunders.2020:480-26. (In English).
45. Huff D., Russo P. *Congenital and developmental disorders of the gastrointestinal tract*.-3rd ed. Saunders, an imprint of Elsevier Inc.2015:175-198. (In English).
46. Ingo Burtscher, Heiko Lickert. Foxa2 regulates polarity and epithelialization in the endoderm germ layer of the mouse embryo. *Development*.2009;136(6):1029-1067. (In English).
47. Jonathan Goring, Sara Isoldi, Shishu Sharma [et al.] Natural orifice endoluminal technique (NOEL) for the management of congenital duodenal membranes. *Pediatr Surg*.2020;55(2):282-285. (In English).
48. Juliet C Bishop, Bridgette McCormick, Clark T Johnson [et al.] The Double Bubble Sign: Duodenal Atresia and Associated Genetic Etiologies. *Fetal Diagn Ther*.2020;47(2):98-103. (In English).
49. Kozlov Y, Novogilov V, Yurkov P [et al.] Keyhole approach for repair of congenital duodenal obstruction. *Eur J Pediatr Surg*.2011;21(2):124-133. (In English).
50. Lee SS, Hwang ST, Jang NG [et al.] A case of congenital duodenal web causing duodenal stenosis in a Down syndrome child: endoscopic resection with an insulated-tip knife. *Gut Liver*.2011;5:105-114. (In English).
51. Linke R J, Morris L L, Davies R P [et al.] Radiological assessment of duodenal caliber in congenital duodenal obstruction *Pediatr Radiol*.1992;22(6):451-454. (In English).
52. Luffy Robin, Troendle David M. Endoscopic Management of Duodenal Web. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*.2019;69(4):117-122. (In English).
53. Mahendra K., Reyaz A., Sujeet P. Delayed presentation of a congenital duodenal web managed successfully with incision of web. *BMJ Case Report*.2020;22:13-15. (In English).
54. Ma Khin Win, Carole Mensah, Kunal Kaushik [et al.] Duodenal Stenosis: A Diagnostic Challenge in a Neonate With Poor Weight Gain. *Cureus*.2020;12(6):512-519. (In English).
55. Maldonado G, Paredes C, Cedeño H [et al.] Duodenal membranes: a late diagnosis evidenced by foreign bodies. *Case Reports. Oxf Med Case Reports*. 2017;12, 253-257. (In English).
56. Matthew LM Jones, Gulcan Sarila, Pierre Chapuis [et al.] The Role of Fibroblast Growth Factor 10 Signaling in Duodenal Atresia. *Front Pharmacol*.2020;10;11:250-254. (In English).
57. Mike Thomson, Shishu Sharma. Diagnostic Yield of Upper and Lower Gastrointestinal Endoscopies in Children in a Tertiary Centre. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*.2017;64(6):903-906. (In English).
58. Mousavi SA, Karami H, Saneian H. Congenital duodenal obstruction with delayed presentation: seven years of experience. *Arch. Med. Sci*.2016;12:1023-1033. (In English).
59. Nicholas E Bruns, Alexander T Gibbons, Matthew J Wyneski [et al.] Endoscopic Web Localization for Laparoscopic Duodenal Web Excision. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*.2015;25(6):172-176. (In English).
60. Ogle SB, Nichol PF, Ostlie DJ. Duodenal and Intestinal Atresia and Stenosis. In: Ashcraft Mahajan S. *Duodenal diverticulum: review of literature*. *Indian J Surg*.2004;66:1450-1453. (In English).
61. Poddar U, Jain V, Yachha SK. Congenital duodenal web: successful management with endoscopic dilatation. *Endosc Int Open*.2016;4:238-241. (In English).
62. Peter F Nichol, Amy Reeder, Robert Botham. Humans, mice, and mechanisms of intestinal atresias: a window into understanding early intestinal development. *J Gastrointest Surg*.2011;15(4):694-700. (In English).
63. Pedro Teixeira Castro, Ana Paula Pinho Matos, Heron Werner [et al.] Congenital Duodenal Stenosis: Prenatal Evaluation by Three-dimensional Ultrasound HDlive Silhouette Mode, Magnetic Resonance Imaging, and Postnatal Outcomes. *Case Reports. J Med Ultrasound*.2019;27(3):151-153. (In English).
64. Qing-Jiang Chen, Zhi-Gang Gao, Jin-Fa Tou [et al.] Congenital duodenal obstruction in neonates: a decade's experience from one center. *World Journal of Pediatrics*.2014;10(3):238-244. (In English).
65. Quentin Ballouhey, Laurent Fourcade, Laurence Richard [et al.] Epithelial changes of congenital intestinal obstruction in a rat model. *PLoS One*.2020;30;15(4):1-12. (In English).
66. Rattan KN, Singh J, Dalal P. Delayed presentation of congenital intrinsic duodenal obstruction in children with non-bilious vomiting: a diagnostic dilemma. *J. Ped. Neonates*.2018;7:285-289. (In English).

67. Robert A Botham, Marta Franco [et al.] Formation of duodenal atresias in fibroblast growth factor receptor 2IIIb-/- mouse embryos occurs in the absence of an endodermal plug. *J Pediatr Surg.*2012;47(7):136-145. (In English).
68. Ruchi A., Alfonso M. Martinez [et al.] Diagnosis and treatment of gastric antral webs in pediatric patients. *Surgical Endoscopy.*2019; 33(3):745-749. (In English).
69. Salvatore Fabio Chiarenza, Valeria Bucci, Maria Luisa Conighi [et al.] Duodenal Atresia: Open versus MIS Repair-Analysis of Our Experience over the Last 12 Years. *Biomed Res Int.*2017;45-51. (In English).
70. Sang Seon Lee, Seon Tae Hwang, Nam Gil Jang [et al.] A case of congenital duodenal web causing duodenal stenosis in a down syndrome child: endoscopic resection with an insulated-tip knife. *Gut Liver.*2011;5(1):105-114. (In English).
71. Sarkar S, Apte A, Sarkar N [et al.] Vomiting and food refusal causing failure to thrive in a 2 year old: an unusual and late manifestation of congenital duodenal web. *BMJ Case Reports.*2011;325-329. (In English).
72. Sarin Y., Sharma A., Sinha S. Duodenal webs: an experience with 18 patients. *J. Neonatal Surg.*2012;1:20-26. (In English).
73. Seyed Abdollah Mousavi, Hasan Karami, Hossein Saneian. Congenital duodenal obstruction with delayed presentation: seven years of experience. *Arch Med Sci* 2016;12(5):1023–1027. (In English).
74. Sipala Siva K, Dasaratha Rao, K.V.J. Rao. Congenital intrinsic duodenal obstruction [webs] - 13 case series and review of literature. *Journal of Dental and Medical Sciences.* 2015;10:120-122. (In English).
75. Stefan Gfroerer, Till-Martin Theilen, Henning C Fiegl [et al.] Comparison of outcomes between complete and incomplete congenital duodenal obstruction. *World J Gastroenterol.*2019;28;25(28):3787-3797. (In English).
76. Talabi AO, Sowande OA, Tanimola AG [et al.] Situs inversus in association with duodenal atresia. *J Paediatr Surg.*2013;10:275-283. (In English).
77. Timothy J Fairbanks, Frederic G Sala, Robert Kanard [et al.] The fibroblast growth factor pathway serves a regulatory role in proliferation and apoptosis in the pathogenesis of intestinal atresia. *J Ped Surg.*2006;41(1):132-138. (In English).
78. Transparent reporting of systematic reviews and meta-analyses <http://www.prisma-statement.org/>
79. Ujjal Poddar, Vikas Jain, Surender Kumar Yachha [et al.] Congenital duodenal web: successful management with endoscopic dilatation. *Endosc Int Open.*2016;4(3):238-241. (In English).
80. Vincent Zimmer, Christa Bergheim. Late-Presenting Duodenal Web. *Clin Gastroenterol Hepatol.*2020;18(1):35-39. (In English).
81. Vipin Gupta, Shailendra Pal Singh, Anand Pandey [et al.] Study on the Use of T-tube for Patients with Persistent Duodenal Fistula: Is It Useful? *World Journal of Surgery.*2013;37:2542–2545. (In English).
82. Warwick J Teague, Matthew L M Jones, Leanne Hawkey [et al.] FGF10 and the Mystery of Duodenal Atresia in Humans. *Front Genet.*2018;9:530. (In English).
83. Wu Y, Tang L, Wang B [et al] The role of autophagy in maintaining intestinal mucosal barrier. *J Cell Physiol.* 2019;234(11):19406-19419. (In English).
84. Ying Wang, Shanshan Chen <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33464596/> - affiliation-1, Weihui Yan [et al] Congenital Short-Bowel Syndrome: Clinical and Genetic Presentation in China. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.*2021;45(5):1009-1015. (In English).
85. Yogesh Kumar Sarin, Akshay Sharma, Shalini Sinha <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26023379/> - affiliation-1[et al.] Duodenal webs: an experience with 18 patients. *J Neonatal Surg.*2012;1(2):20. (In English).

УДК 616.892

© Коллектив авторов, 2022

В.С. Колесникова, В.А. Перминова, Л.Р. Бакиров,
Н.Р. Тулбаева, В.Л. Юлдашев, И.Ф. Тимербулатов
БЕССОННИЦА У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ШИЗОФРЕНИЕЙ
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

Цель исследования: проанализировать библиографические данные, содержащие информацию о бессоннице у пациентов, страдающих шизофренией.

Материал и методы. Были проведены поиск и анализ библиографических источников, опубликованных за период с 2015 по 2021 годы, по обозначенной тематике в базах данных Elibrary.ru, GoogleScholar, Web of Science, Scopus, PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews.

Результаты и обсуждение. В работе рассматриваются возможные механизмы возникновения инсомнии у пациентов с шизофренией, представлены методы изучения сна, его нарушений и методы выявления изменений ритмов сна, приведены результаты исследований данных пациентов с шизофренией и сопутствующей бессонницей. Имеющиеся нарушения когнитивных функций у таких пациентов усугубляются коморбидной бессонницей. Изучение данной темы обусловлено необходимостью повышения качества жизни больных шизофренией.

Выводы. При обследовании и лечении пациентов с диагнозом шизофрения необходимо учитывать возможность сопутствующей инсомнии, которая может значительно отразиться на качестве их жизни.

Ключевые слова: шизофрения, бессонница, нарушение сна, психическое расстройство, психоз.

V.S. Kolesnikova, V.A. Perminova, L.R. Bakirov,
N.R. Tulbaeva, V.L. Yuldashev, I.F. Timerbulatov
INSOMNIA IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

Purpose is to analyze bibliographic data containing information on insomnia in patients with schizophrenia.

Material and methods. A search and analysis of bibliographic sources published for the period from 2015 to 2021 was carried out on the indicated topics in the databases Elibrary.ru, Google Scholar, Web of Science, Scopus, PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews.

Results and discussion. This paper discusses the possible mechanisms of insomnia in patients with schizophrenia, presents methods for studying sleep, sleep disturbances and detectable changes in sleep rhythms, presents the results of studies in patients with schizophrenia and concomitant insomnia. The existing impairment of cognitive functions in such patients is aggravated by comorbid insomnia. The study of this topic is due to the need to improve the quality of life in patients with schizophrenia.

Conclusions. When examining and treating patients with a diagnosis of schizophrenia, it is necessary to take into account the possibility of concomitant insomnia, which can significantly affect their quality of life.

Key words: schizophrenia, insomnia, sleep disorders, mental disorder, psychiatry.

Шизофрения – это хроническое прогрессирующее, эндогенное психическое заболевание, характеризующееся нарушением единства психических процессов, сочетанием своеобразных позитивных и негативных психопатологических синдромов с преобладанием нарушений мышления, воли и эмоциональных расстройств, а также со специфическими изменениями личности [1], приводящими к инвалидизации и социальной дезадаптации [2]. Нарушения сна взаимосвязаны со многими психическими заболеваниями, в частности с шизофренией. Характер этих расстройств зависит от пола, возраста пациента, фазы течения заболевания и применяемого лечения.

Международная классификация расстройств сна 3-го пересмотра (МКРС-3) учитывает такие факторы, как наличие или отсутствие сна, процессы засыпания и когнитивные процессы в период засыпания и сна, его продолжительность, постоянство сна, смена фаз [3]. В статье рассмотрена инсомния (бессонница), характеризующаяся периодически повторяющимися нарушениями инициации, продолжительности, консолидации сна, которые не зависят от условий и количества времени для сна и проявляются нарушениями дневной активности (МКРС-3)[4]: сонливость и чувство усталости с утра, негативное влияние на внимание и производительность труда [5]. Шизофрения ведет к социальной дезадаптации, сопровождается бессонницей, еще больше понижает качество жизни больных [6], увеличивает риск суицидов [7], что и обуславливает необходимость раннего выявления и предотвращения негативных последствий инсомнии.

Цель исследования – проанализировать библиографические данные, содержащие информацию о бессоннице у пациентов с шизофренией.

Материал и методы

Были проведены поиск и анализ отечественных и зарубежных источников, опубликованных в период с 2015 по 2021 годы, по обозначенной тематике с использованием комбинаций ключевых слов «шизофрения», «бессонница», «сон», «ЭЭГ», «полисомнография» в базах данных Elibrary.ru, Google Scholar, Web of Science, Scopus, PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews, на сайтах международных организаций – ВОЗ.

Результаты и обсуждение

Патогенез бессонницы при шизофрении. Связь между бессонницей и шизофренией двунаправленная усугубляет состояние пациента (Cosgrave et al., 2018) [8]. Нарушение сна может быть фактором риска или продро-

мальным симптомом психоза [9]. Выявлена зависимость между активностью дофаминовых рецепторов и уровнем бодрствования [10]. Повышение активности D2-дофаминовых рецепторов в полосатом теле усиливает продуктивную симптоматику у больных шизофренией, увеличивая период активности [11]. Выявлена взаимосвязь с глимфатической системой головного мозга. У здоровых людей во время бодрствования система практически отключена за счет сокращения пространства для прохождения интерстициальной жидкости, а во время сна (особенно в период глубокого медленного сна) ее активность возрастает в 10 раз. У больных шизофренией в период обострения эта система перестает работать, а в фазу глубокого медленного сна никакими лекарственными препаратами вызвать не удастся [12]. А.И. Воронов (2018) связывает патогенез шизофрении с нарушением сна, так как снижение дельта-сна препятствует выведению продуктов метаболизма глимфатической системой, в результате чего они накапливаются, что приводит к хронической интоксикации и органическому поражению нервной системы [13].

Методы исследования бессонницы и выявляемые ими нарушения. Субъективный анализ производится при помощи Питтсбургского опросника определения индекса качества сна (PSQI – Pittsburgh sleep quality index), шкалы сонливости Эпворта [14], индекса тяжести бессонницы (ISI – Insomnia Severity Index), Берлинского опросника (Khurshid K.A., 2018) [15], специальных опросников для выявления дополнительных нарушений сна STOP-BANG для выявления синдрома обструктивного апноэ сна [30]. При сборе анамнеза используются косвенные симптомы, с помощью которых можно заподозрить нарушение сна, например выявление у больного пристрастия к кофеину, употреблению алкоголя и других психоактивных веществ (ПАВ), уровень физической активности и степень общей гигиены сна (Khurshid K. A., 2018) [15-17]. Объективные методы оценки сна, такие как полисомнография (ПСГ) [18] и актиграфия, особенно полезны для выявления нарушений сна, не заметных для пациентов. Электроэнцефалограмма высокой плотности (64-256 каналов) позволяет охарактеризовать различия в специфических ритмах сна (медленные волны и веретена сна) [19]. Задержка начала сна и более высокая частота нерегулярных режимов сна и бодрствования, дефицит веретена сна (Castelnovo A. et al., 2016) [20], маркер второй фазы без фазы быстрого

сна подтверждают бессонницу. У пациентов с шизофренией на полисомнографии выявляются дефицит медленного сна и увеличение латентного периода засыпания [21], у них снижается общее количество сна, а при рецидивах наблюдается укорочение латентного перехода в REM-фазу (Klingman E. et al, 2015) [22]. А.И. Воронов (2017) [12], характеризует нарушение сна у больных шизофренией: отсутствие 3- и 4-й фаз сна (медленно волновая фаза не достигает нужной глубины) [25]; латентность REM-фазы (она наступает быстрее, чем у здоровых людей); сигма-ритмы (сонные веретена) – может появляться вне состояния сна, однако в норме мозг находится только в состоянии сна или только в состоянии бодрствования [23]; бодрствование и сон могут появляться вне зависимости от времени суток. Соответственно, при шизофрении выделяются изменяющиеся и неизменные параметры сна. Вариативные, такие, как REM-параметры сна (латентность и плотность) зависят от психического состояния пациентов, а инвариантные, в частности 4-я фаза, характеризующая глубокий сон (длительность, доля медленного сна), вне зависимости от фазы болезни стабильно нарушены при шизофрении [24]. Сокращение времени и качества сна часто остаются без лечения и сохраняются в виде хронической бессонницы (Kaskie et al., 2017) [15]. Результаты полисомнографии (ПСГ), такие как увеличение латентности сна, уменьшение латентности быстрого движения глаз (REM) и снижение активности веретена, коррелируют с повышенными показателями нарушений сна у пациентов с шизофренией (Zhang Y., et al., 2020) [25]. Наблюдаемые аномалии этих полисомнографических признаков передаются по наследству [26], что подтверждает этиологическую связь заболеваний. Бессонница снижает качество жизни (QOL) пациентов с шизофренией и, вероятно, ухудшает клинические исходы (Subramaniam et al., 2018) [27].

Клинические проявления. Тяжелая бессонница – признак продромальной фазы психоза (K.A. Khurshid et al., 2018) [15]. Недавнее исследование (2018 г.) оценило клиническую бессонницу в популяции пациентов с первым эпизодом психоза в 22,6% случаев (Subramaniam et al., 2018) [27]. В стадии обострения чаще всего пациенты сталкиваются с затруднением засыпания, частыми пробуждениями, которые уменьшают общее время сна. В стадии ремиссии преобладают жалобы на инверсию сна [28]. S.M. Oh et al. (2017) [29] выявили, что больные шизофренией проводили в постели больше времени, чем

здоровые люди, но с трудом засыпали. Существенные различия между функционированием головного мозга пациентов и людей из контрольных групп наблюдались в левом кортикальном полушарии. Исследователи предположили, что на микроструктурные изменения в образцах сна пациентов с шизофренией влияет доминирование полушария мозга. Медленная активность на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) и повышенная альфа-и бета-активность во время сна являются индикаторами церебральной дисфункции у пациентов с шизофренией. Более того, такие нарушения сна могут быть связаны со снижением когнитивной функции и плохой эмоциональной регуляцией [29]. Установлено, что эквивалентом укороченного латентного периода REM-фазы при шизофрении является быстрое наступление и запоминание выраженных сновидений, раннее пробуждение, а эквивалентом удлинения второй фазы сна являются чрезмерные мысли, абсурдные мечтания и идеи.

По результатам изучения симптоматики при нарушениях сна в фазу обострения выявлено следующее распределение: из 90% случаев раннее пробуждение отмечается в 82,5% случаев, на долю снижения общего количества сна приходится 80%, на галлюцинации, ментизм, мешающие засыпанию, жалуются 75% больных, проявления в виде тревожных, ярких, запоминающихся сновидений отмечаются в 62% случаев. При индуцированной фармакологическими средствами ремиссии запоминающиеся сновидения и раннее пробуждение наблюдались только в 17,5% случаев, снижение общего количества сна в 10%, галлюцинации, наплыв мыслей – в 7,5% случаев (Дубов В.С. и др., 2018) [21]. Бессонница у больных шизофренией усугубляет нейрокогнитивный дефицит. По данным исследования Колесникова Д.А. и др. (2020) [30] среди пациентов с шизофренией наблюдается снижение вербальной памяти у больных с неорганической бессонницей по сравнению с пациентами без нарушения сна. Психосоциальный стресс, злоупотребление психоактивными веществами (ПАВ) и психотические переживания могут способствовать высокой распространенности бессонницы у пациентов с шизофренией. Существует гипотеза, что у больных шизофренией нарушается глутаматергическое тормозящее влияние гиппокампа и префронтальной коры на прилежащее ядро полосатого тела, что приводит к возникновению алкогольной зависимости (Гасенко К.А. и соавт., 2020) [31]. По выводам И.С. Ефремова и соавт. (2020) выявлена синергическая

взаимосвязь между злоупотреблением алкоголя и расстройствами сна [32]. Повышенный уровень употребления психоактивных веществ у пациентов с шизофренией также может способствовать бессоннице [33]. Негативные симптомы шизофрении, такие как дистимия и абулия, могут привести больных к чрезмерному бездействию в дневное время, которое мешает ночному сну. Когнитивный дефицит у пациентов с шизофренией может способствовать плохой гигиене сна, что еще больше усложняет характер качества сна у этих пациентов (Waite et al., 2016).

Выводы

Множество исследований доказывают коморбидность шизофрении и бессонницы. Патогенез бессонницы и шизофрении связывают в первую очередь с нарушением работы в дофаминергической системе мозга. При объективных методах исследования сна, в частности ЭЭГ, были выявлены типичные

изменения его ритма. Врачи-психиатры должны иметь определенную настороженность в отношении этих состояний. Психиатрических пациентов необходимо обследовать на наличие инсомнии и связанных с ней проявлений, а также выявлять пациентов с жалобами на бессонницу, на возможное наличие психических симптомов, поскольку бессонница часто может предшествовать более серьезным психическим нарушениям и в продромальном периоде. При сборе анамнеза следует выявлять пациентов, употребляющих психоактивные вещества, зависимость от которых имеет патогенетическую взаимосвязь с наличием шизофрении и нарушениями сна при ней. При лечении больных шизофренией особое значение необходимо уделить редукции проблем со сном, так как бессонница значительно усугубляет и без того имеющиеся когнитивные нарушения и качество жизни данных пациентов.

Сведения об авторах статьи:

Колесникова Влада Сергеевна – студентка 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: v.l.a.d.a.k.o.l.e.s.n.i.k.o.v.a@mail.ru.

Перминова Виктория Александровна – студентка 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: viktoriyaperminiva@mail.ru.

Бакиров Линар Рифкатович – к.м.н., доцент кафедры психиатрии и наркологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Тулбаева Наталья Рифовна – главный врач ГБУЗ «Республиканский клинический психотерапевтический центр» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, аспирант кафедры психиатрии и наркологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Юлдашев Владимир Лабинович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Тимербулатов Ильгиз Фаритович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой психотерапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Качество жизни у пациентов с верифицированным диагнозом шизофрения / Д.С. Шаймерденова [и др.] // StudNet. – 2020. – Т. 3, № 8. – С. 255-264.
2. Гаврилина О.В. Факторы, оказывающие влияние на инвалидизацию пациентов с шизофренией / О.В. Гаврилина, Е.Ю. Петрушина, М.Н. Потапенко // Год здравоохранения: перспективы развития отрасли. – Ульяновск: Артишок, 2016. – С. 327-329.
3. Полуэктов, М.Г. Перевод терминов третьей версии Международной классификации расстройств сна 2014 года с кодами МКБ-10 / М.Г. Полуэктов, И.Ю. Марковина // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 53. – С. 72-75.
4. Thorpy, M. International classification of sleep disorders / M. Thorpy // Sleep disorders medicine. – New York: Springer, 2017. – P. 475-484.
5. Бургардт, Ю.В. Инсомния как предиктор психических расстройств человечества (обзор литературы) / Ю.В. Бургардт, Ж.В. Романова, А.Т. Душпанова // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2021. – № 1. – С. 92-96.
6. Insomnia in schizophrenia patients: prevalence and quality of life / D. Batalla-Martín [et al.] // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2020. – Vol. 17, № 4. – P. 1350.
7. Insomnia, suicidal ideation, and psychopathology in Chinese patients with chronic schizophrenia / B.J. Miller [et al.] // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. – 2021. – Vol. 111. – P. 110202.
8. Cosgrave, J. Sleep, circadian rhythms, and schizophrenia: where we are and where we need to go / J. Cosgrave, K. Wulff, P. Gehrman // Curr. Opin. Psychiatry. – 2018. – Vol. 31, № 3. – P. 176-182.
9. Reeve, S. Sleep disorders in early psychosis: incidence, severity, and association with clinical symptoms / S. Reeve, B. Sheaves, D. Freeman // Schizophr Bull. – 2019. – Vol. 45, № 2. – P. 287-295.
10. Нарушения сна и бодрствования при нейродегенеративных заболеваниях / О.В. Яковлева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2018. – Т. 118, № 4-2. – С. 83-91.
11. Ложников И.С. Дофамин – двигатель прогресса / И.С. Ложников // Актуальные вопросы современной науки и образования. – Пенза: МЦНС «Наука и просвещение», 2020. – С. 246-248.
12. Воронов, А.И. Шизофрения, сон и глимфатическая система головного мозга / А.И. Воронов // Тюменский медицинский журнал. – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 41-48.
13. Воронов, А.И. Новый взгляд на патогенез и лечение шизофрении / А.И. Воронов // Академический журнал Западной Сибири. – 2018. – Т. 14, № 3. – С. 64-71.
14. The Epworth sleepiness scale: minimum clinically important difference in obstructive sleep apnea / S. Patel [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2018. – Vol. 197, № 7. – P. 961-963.
15. Khurshid, K.A. Comorbid insomnia and psychiatric disorders: an update / K.A. Khurshid // Innov. Clin. Neurosci. – 2018. – Vol. 15, № 3-4. – P.28-32.
16. Шизофрения и алкогольная зависимость: проблема взаимовлияния / А.А. Булейко [и др.] // Наркология. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 75-86.

17. Сиволап, Ю.П. Двойной диагноз: шизофрения и злоупотребление психоактивными веществами / Ю.П. Сиволап, М.В. Янушкевич, В.А. Савченков // Неврологический вестник. – 2017. – Т. 49, № 2. – С. 57-60.
18. Шевцова, К.В. Диагностика нарушений сна в неврологии / К.В. Шевцова // OpinionLeader. – 2020. – № 12. – С. 98-101.
19. Kaskie, R.E. Schizophrenia and sleep disorders: links, risks, and management challenges / R.E. Kaskie, B. Graziano, F. Ferrarelli // Nat. Sci. Sleep. – 2017. – Vol. 9. – P. 227-239.
20. Sleep spindle deficit in schizophrenia: contextualization of recent findings / A. Castelnovo [et al.] // Curr. Psychiatry Rep. – 2016. – Vol. 18, № 8. – С. 72.
21. Особенности фазового течения сна у пациентов с параноидной формой шизофрении на различных этапах лечения / В.С. Дубов [и др.] // Научный диалог: вопросы медицины. – СПб.: Изд. ЦНКМОАН, 2018. – С. 31-34.
22. Sleep disorders among people with schizophrenia: emerging research / E.A. Klingaman [et al.] // Curr. Psychiatry Rep. – 2015. – Vol. 17, № 10. – P. 79.
23. Fast sleep spindle reduction in schizophrenia and healthy first-degree relatives: association with impaired cognitive function and potential intermediate phenotype / C. Schilling [et al.] // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. – 2017. – Vol. 267, № 3. – P. 213-224.
24. Kaskie, R.E. Sleep disturbances in schizophrenia: what we know, what still needs to be done / R.E. Kaskie, F. Ferrarelli // Curr. Opin. Psychol. – 2020. – Vol. 34. – P. 68-71.
25. Zhang Y. Sleep spindle and slow wave abnormalities in schizophrenia and other psychotic disorders: recent findings and future directions / Y. Zhang, G.M. Quiñones, F. Ferrarelli // Schizophr. Res. – 2020. – Vol. 221. – P. 29-36.
26. The glymphatic system: a beginner's guide / N.A. Jessen [et al.] // Neurochem. Res. – 2015. – Vol. 40, № 12. – P. 2583-2599.
27. White matter microstructure predicts cognitive training-induced improvements in attention and executive functioning in schizophrenia / K. Subramanian [et al.] // Schizophr. Res. – 2018. – Vol. 193. – P. 276-283.
28. Голенков А.В. Агрессивное поведение психически больных при оказании им скорой психиатрической помощи / А.В. Голенков, Д.А. Ундеров // Психическое здоровье. – 2016. – Т. 14, № 1. – С. 9-15.
29. Preliminary study on quantitative sleep EEG characteristics in patients with schizophrenia / S.M. Oh [et al.] // Psychiatry Investig. – 2017. – Vol. 14, № 2. – P. 219-225.
30. Нарушение речевой беглости при шизофрении в сочетании с органическим повреждением головного мозга и инсомнией / Д.В. Борщ [и др.] // Зейгарниковские чтения. Диагностика и психологическая помощь в современной клинической психологии: проблема научных и этических оснований. – М.: ФГБОУ ВО МГППУ, 2020. – С. 772-773.
31. Роль нарушений сна и модуляторного воздействия мелатонина в формировании алкогольной зависимости у пациентов, страдающих шизофренией / К.А. Гасенко [и др.] // Социальная и клиническая психиатрия. – 2020. – Т. 30, № 3. – С. 79-85.
32. Алкоголь и нарушения сна / И.С. Ефремов [и др.] // Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2020. – № 3. – С. 27-34.
33. Alcohol, cannabis, and opioid use disorders, and disease burden in an integrated healthcare system / A.L. Bahorik [et al.] // J. Addict. Med. – 2017. – Vol. 11, № 1. – P. 3-9.

REFERENCES

1. Shaimerdenova D.S. [et al.]. Quality of life in patients with verified diagnosis of schizophrenia. StudNet. 2020;3(8):255-264. (in Russ.).
2. Gavrilina O.V., Petrushina E.Yu., Potapenko M.N. Faktory, okazyvayushchie vliyaniye na invalidizatsiyu patsientov s shizofreniei (Factors affecting the disability of patients with schizophrenia). God zdavookhraneniya: perspektivy razvitiya otrasli (Year of healthcare: prospects for the development of the branch). Ulyanovsk: Artishok; 2016. P. 327-329. (in Russ.).
3. Poluektov M.G., Markovina I.Yu. Terminology translated from the 2014 International Classification of Sleep Disorders, Third Edition, with ICD-10 codes. Effective pharmacotherapy. 2015;(53):72-75. (in Russ.).
4. Thorpy M. International classification of sleep disorders. Sleep disorders medicine. New York: Springer. 2017. P. 475-484. (in Engl.).
5. Burgardt Yu.V., Romanova J.V., Dushpanova A.T. Insomnia, as a predictor of mental disorders in humanity (literature review). Vestnik KazNMU. 2021;(1):92-96. (in Russ.).
6. Batalla-Martín D. [et al.]. Insomnia in schizophrenia patients: prevalence and quality of life. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2020;17(4):1350. (in Engl.). doi: 10.3390/ijerph17041350.
7. Miller B.J. [et al.]. Insomnia, suicidal ideation, and psychopathology in Chinese patients with chronic schizophrenia. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2021;111:110202. (in Engl.). doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110202.
8. Cosgrave J., Wulff K., Gehrman P. Sleep, circadian rhythms, and schizophrenia: where we are and where we need to go. Curr. Opin. Psychiatry. 2018;31(3):176-182. (in Engl.). doi: 10.1097/YCO.0000000000000419.
9. Reeve S., Sheaves B., Freeman D. Sleep disorders in early psychosis: incidence, severity, and association with clinical symptoms. Schizophr Bull. 2019;45(2):287-295. (in Engl.). doi: 10.1093/schbul/sby129.
10. Iakovleva O.V. [et al.]. Sleep and wakefulness disorders in neurodegenerative diseases. Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova (S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry). 2018;118(4-2):83-91. (in Russ.). doi: 10.17116/jnevro20181184283.
11. Lozhnikov I.S. Dopamine – progress engine. Aktual'nye voprosy sovremennoi nauki i obrazovaniya (Topical issues of modern science and education). Penza: MTsNS «Nauka i Prosveshchenie»; 2020. P. 246-248. (in Russ.).
12. Voronov A.I. Shizofreniya, son i glimfateskaya sistema golovnogo mozga (Schizophrenia, sleep and the glymphatic system of the brain). Tyumen Medical Journal. 2017;19(1):41-48. (in Russ.).
13. Voronov A.I. A new look at the pathogenesis and treatment of schizophrenia. Academic Journal of West Siberia. 2018;14(3):64-71. (in Russ.).
14. Patel S. [et al.]. The Epworth sleepiness scale: minimum clinically important difference in obstructive sleep apnea. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2018;197(7):961-963. (in Engl.). doi: 10.1164/rccm.201704-0672LE.
15. Khurshid K.A. Comorbid insomnia and psychiatric disorders: an update. Innov. Clin. Neurosci. 2018;15(3-4):28-32. (in Engl.).
16. Buleyko A.A. [et al.]. Schizophrenia and alcohol dependence: the problem of mutual influence. Narcology. 2019;18(2):75-86. (in Russ.). doi: 10.25557/1682-8313.2019.02.75-86.
17. Sivolap Y.P., Yanushkevich M.V., Savchenkov V.A. The dual diagnosis: schizophrenia and substance abuse. Neurological Bulletin. 2017;49(2):57-60. (in Russ.).
18. Shevtsova K.V. Diagnostika narushenii sna v nevrologii (Diagnosis of sleep disorders in neurology). Opinion Leader. 2020;(12):98-101. (in Russ.).
19. Kaskie R.E., Graziano B., Ferrarelli F. Schizophrenia and sleep disorders: links, risks, and management challenges. Nat. Sci. Sleep. 2017;9:227-239. (in Engl.). doi: 10.2147/NSS.S121076.
20. Castelnovo A. [et al.]. Sleep spindle deficit in schizophrenia: contextualization of recent findings. Curr. Psychiatry Rep. 2016;18(8):72. (in Engl.). doi: 10.1007/s11920-016-0713-2.
21. Dubov V.S. [et al.]. Osobennosti fazovogo techeniya sna u patsientov s paranoidnoi formoi shizofrenii na razlichnykh etapakh lecheniya (Features of the phase flow of sleep in patients with paranoid schizophrenia at various stages of treatment). Nauchnyi dialog: voprosy meditsiny (Scientific dialogue: medical issues). Saint Petersburg: TsNK MOAN; 2018. P. 31-34. (in Russ.).
22. Klingaman E.A. Sleep disorders among people with schizophrenia: emerging research. Curr. Psychiatry Rep. 2015;17(10):79. (in Engl.). doi: 10.1007/s11920-015-0616-7.

23. Schilling C. [et al.]. Fast sleep spindle reduction in schizophrenia and healthy first-degree relatives: association with impaired cognitive function and potential intermediate phenotype. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2017;267(3):213-224. (in Engl.). doi: 10.1007/s00406-016-0725-2.
24. Kaskie R.E., Ferrarelli F. Sleep disturbances in schizophrenia: what we know, what still needs to be done. *Curr. Opin. Psychol.* 2020;34:68-71. (in Engl.). doi: 10.1016/j.copsyc.2019.09.011.
25. Zhang Y., Quiñones G.M., Ferrarelli F. Sleep spindle and slow wave abnormalities in schizophrenia and other psychotic disorders: recent findings and future directions. *Schizophr. Res.* 2020;221:29-36. (in Engl.). doi: 10.1016/j.schres.2019.11.002.
26. Jessen N.A. [et al.]. The glymphatic system: a beginner's guide. *Neurochem. Res.* 2015;40(12):2583-2599. (in Engl.). doi: 10.1007/s11064-015-1581-6.
27. Subramaniam K. [et al.]. White matter microstructure predicts cognitive training-induced improvements in attention and executive functioning in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2018;193:276-283. (in Engl.). doi: 10.1016/j.schres.2017.06.062.
28. Golenkov A.V., Underov D.A. Aggressive behaviour of the mentally patients in the emergency psychiatric care // *Psikhicheskoe zdorov'e (Mental Health)*. 2016;14(1):9-15. (in Russ.).
29. Oh S.M. [et al.]. Preliminary study on quantitative sleep EEG characteristics in patients with schizophrenia. *Psychiatry Investig.* 2017;14(2):219-225. (in Engl.). doi: 10.4306/pi.2017.14.2.219.
30. Borshch D.V. [et al.]. Disorder of verbal fluency in schizophrenia in combination with organic brain damage and insomnia. *Zeigarnikovskie chteniya. Diagnostika i psikhologicheskaya pomoshch' v sovremennoi klinicheskoi psikhologii: problema nauchnykh i eticheskikh osnovanii (Zeigarnikov readings. Diagnostics and psychological assistance in modern clinical psychology: the problem of scientific and ethical foundations)*. Moscow: Moscow State University of Psychology & Education; 2020. P. 772-773. (in Russ.).
31. Gasenko K.A. [et al.]. The role of sleep disorders and modulatory effect of melatonin in formation of alcohol dependence in patients with schizophrenia. *Social and Clinical Psychiatry*. 2020;30(3):79-85. (in Russ.).
32. Efremov I.S. [et al.]. Alcohol and sleep disturbances. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2020;(3):27-34. (in Russ.). doi: 10.31363/2313-7053-2020-3-27-34.
33. Bahorik A.L. [et al.]. Alcohol, cannabis, and opioid use disorders, and disease burden in an integrated healthcare system. *J. Addict. Med.* 2017;11(1):3-9. (inEngl.).doi: 10.1097/ADM.0000000000000260.

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]). Обязательным является оформление списка References, последовательность в котором должна совпадать с русскоязычным списком.

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.

- ✓ Датой поступления статьи в редакцию считается дата поступления и регистрации в редакции печатной версии окончательного авторского оригинала с учетом всех внесенных изменений по замечаниям научного редактора.

- ✓ 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 информации 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 (References) можно ознакомиться на сайте <http://www.mvb-bsmu.ru>*

Лицензия № 0177 от 10.06.96 г.
Дата выхода 29.04.2022 г.
Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе с оригинал-макета.
Формат 60×84 ¹/₈. Усл.-печ. л. 9,42. Тираж 500 экз. Заказ № 53.

450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России