

Медицинский вестник Башкортостана

Научно-практический журнал
Том 11, №4 (64) Июль-Август 2016 г.

Редакционная коллегия

Гл. редактор - чл.-кор. РАН, акад. АН РБ, проф. В.М.Тимербулатов

Заместители главного редактора: проф. А.А. Бакиров; акад. АН РБ, проф. А.Б.Бакиров;
чл.-кор. АН РБ, проф. Ф.Х.Камилов, проф. В.Н.Павлов

Члены редакционной коллегии: проф. Е.К.Алехин, проф. Э.Н.Ахмадеева, проф. В.Ш.Вагапова, проф. А.А.Гумеров,
чл.-кор. АН РБ, проф. Ш.Х.Ганцев, проф. Д.А.Еникеев, проф. Ш.З.Загидуллин, проф. В.А.Катаев, проф. Т.И.Мустафин,
проф. М.А.Нартайлаков, проф. А.Г.Хасанов, проф. С.В.Чуйкин, проф. В.Л.Юлдашев.

Редакционный совет

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

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

Адрес редакции, издателя,
типографии:
450077, 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 -

к.м.н. Д.Ю. Рыбалко
доц. Р.Р. Файзуллина
к.м.н. И.М. Насибуллин
доц. В.Д. Захарченко
Н.А. Брагина
к.ф.н. О.А. Майорова

Дата выхода: 30.08.2016
Формат 60×84 ¹/₈
Условных печатных листов – 10,51
Заказ № 50
Тираж 500 экз.
Цена 583,33 руб.

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

ISSN 1999-6209

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
OF FEDERAL SERVICE ON SURVEILLANCE IN THE SPHERE OF CONSUMER RIGHTS PROTECTION
AND HUMAN WELFARE

BASHKORTOSTAN MEDICAL JOURNAL

Scientific Publication

Volume 11, Number 4 (64), July-August, 2016

Editorial Board:

Editor-in-Chief – Prof. V.M.Timerbulatov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, academician of the Academy of Sciences of Bashkortostan

Associate Editors: Prof. A.A.Bakirov; Prof. A.B.Bakirov, academician of the Academy of Sciences of Bashkortostan; Prof. F.Kh.Kamilov, corresponding member of the Academy of Sciences of Bashkortostan; Prof. V.N.Pavlov

Editorial Director - D.Yu.Rybalko, Candidate of Medical Sciences

Editorial Board Members: Prof. E.K.Alekhin; Prof. E.N.Akhmadeyeva; Prof. V.Sh.Vagapova; Prof. A.A.Gumerov; Prof. Sh.Kh.Gantsev, corresponding member of the Academy of Sciences of Bashkortostan; Prof. D.A.Enikeev; Prof. Sh.Z.Zagidullin; Prof. V.A.Kataev; Prof. T.I.Mustafin; Prof. M.A.Nartailakov; Prof. A.G.Khasanov; Prof. S.V.Chuykin; Prof. V.L.Yuldashev

Editorial Committee:

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

**According to the decision of the Presidium of State Commission for Academic Degrees and Titles
of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation**

Bashkortostan Medical Journal is entitled to publish fundamental scientific results of doctoral and candidate's theses.

Editorial Office:

3 Lenin str., Ufa 450077
Republic of Bashkortostan
Russian Federation
Tel.: (347) 272-73-50
E-mail: mvb_bsmu@mail.ru

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

ISSN 1999-6209

© BSMU Publishing House, 2016

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ
И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

С.Н. Ивакина, Г.М. Нагимова, Б.А. Бакиров ОЦЕНКА СОВРЕМЕННОГО СОСТОЯНИЯ РОССИЙСКОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА В УСЛОВИЯХ СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКОГО КРИЗИСА	5	S.N. Ivakina, G.M. Nagimova, B.A. Bakirov ASSESSMENT OF THE CURRENT STATUS OF THE RUSSIAN PHARMACEUTICAL MARKET IN TERMS OF SOCIO-ECONOMIC CRISIS
И.А. Джупарова, С.Г. Сбоева, А.В. Михайлов ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БЕНЧМАРКИНГА В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ БИЗНЕСЕ	9	I.A. Dzhuparova, S.G. Sboeva, A.V. Mikhaylov BENCHMARKING IN PHARMACEUTICAL BUSINESS
КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА		
А.Ф. Ахметгалеева, И.М. Хидиятова, Е.В. Сайфуллина, Р.Ф. Идрисова, Р.В. Магжанов, Э.К. Хуснутдинова АНАЛИЗ ГЕНА REEP1 У ПАЦИЕНТОВ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН С НАСЛЕДСТВЕННОЙ СПАСТИЧЕСКОЙ ПАРАПЛЕГИЕЙ	13	A.F. Akhmetgaleeva, I.M. Khidiyatova, E.V. Sayfullina, R.F. Idrisova, R.V. Magzhanov, E.K. Khusnutdinova ANALYSIS OF THE REEP1 GENE IN PATIENTS WITH HEREDITARY SPASTIC PARAPLEGIA FROM THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN
И.И. Хидиятова, М.Т. Азнабаев, И.М. Хидиятова, С.Р. Авхадеева, Л.У. Джемилева, Э.К. Хуснутдинова АНАЛИЗ ГЕНА КОННЕКСИНА 46 (GJA3) У БОЛЬНЫХ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ВРОЖДЕННОЙ КАТАРАКТЫ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН	16	I.I. Khidiyatova, M.T. Aznabaev, I.M. Khidiyatova, S.R. Avkhadeeva, L.U. Dzhemileva, E.K. Khusnutdinova ANALYSIS OF THE GJA3 GENE IN PATIENTS WITH CONGENITAL CATARACT FROM BASHKORTOSTAN REPUBLIC
Т.Ш. Икромов, А.М. Мурадов, Х.И. Ибодов, Б.Дж. Азизов, Дж.Т. Баходуров, П.Т. Каримова СОСТОЯНИЕ ЭЛЕКТРОЛИТОВ И КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ В РАЗЛИЧНЫХ БАСЕЙНАХ СОСУДИСТОГО РУСЛА У ДЕТЕЙ С УРОЛИТИАЗОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ	20	T.Sh. Ikromov, A.M. Muradov, Kh.I. Ibodov, B.J. Azizov, J.T. Bakhodurov, P.T. Karimova STATE OF ELECTROLYTE AND ACID-BASE STATUS IN DIFFERENT BASINS OF THE VASCULAR BED IN CHILDREN WITH UROLITHIASIS COMPLICATED WITH CHRONIC RENAL FAILURE
И.В. Сахаутдинова, Л.Ф. Азнабаева, Л.Р. Ложкина, Н.Н. Курчатова РОЛЬ ПРОГЕСТЕРОНА В ТЕРАПИИ УГРОЗЫ ПЕРЫВАНИЯ У ПЕРВОБЕРЕМЕННЫХ	25	I.V. Sakhautdinova, L.F. Aznabaeva, L.R. Lozhkina, N.N. Kurchatova THE ROLE OF PROGESTERONE IN THREATENING MISCARRIAGE THERAPY IN PRIMIGRAVIDAS
И.В. Сахаутдинова, Т.П. Кулешова, Э.М. Зулкарнеева, Р.Н. Хабибуллина ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЯИЧНИКОВ У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ЭНДОМЕТРИОИДНЫМИ КИСТАМИ	29	I.V. Sakhautdinova, T.P. Kuleshova, E.M. Zulkarneeva, R.N. Khabibullina OVARIAN FUNCTIONAL STATE AFTER DIFFERENT THERAPIES IN PATIENTS WITH ENDOMETRIOID CYSTS AND INFERTILITY
Ю.В. Баринов, Р.Б. Мумладзе, Г.М. Чеченин, С.С. Лебедев, И.Ю. Михайлов ОСЛОЖНЕНИЯ АНТЕГРАДНЫХ СТЕНТИРУЮЩИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКАХ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ	35	Yu.V. Barinov, R.B. Mumladze, G.M. Chechenin, S.S. Lebedev, I.Yu. Mikhailov COMPLICATIONS OF THE ANTEGRADE STENTING INTERVENTION ON THE BILE DUCTS IN ONCOLOGICAL PATIENTS
Д.Х. Шарафутдинова, Г.П. Ширыева ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ ДЕТЕЙ С НАРУШЕНИЕМ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ	41	D.Kh. Sharafutdinova, G.P. Shiryeva THE EFFICIENCY OF METABOLIC SUPPORT FOR CHILDREN WITH IMPAIRED PHYSICAL DEVELOPMENT
З.Г. Тагирова, Э.Н. Агаева УРОВЕНЬ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ ОСТРОЙ ДИЗЕНТЕРИИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ	45	Z.G. Tagirova, E.N. Agaeva NONSPECIFIC RESISTANCE LEVEL IN ACUTE DYSENTERY OF VARYING SEVERITY
И.И. Хидиятов, Р.Ф. Адиев, Г.Т. Гумерова, И.М. Насибуллин ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АНАЛЬНОЙ ТРЕЩИНЕ	50	I.I. Khidiyatov, R.F. Adiev, G.T. Gumerova, I.M. Nasibullin FEATURES OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF CHRONIC ANAL FISSURE
Р.А. Шарипов, М.С. Ветшева, Е.Ю. Сырчин, В.В. Стадлер, В.Е. Изосимова СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ПОСОБИЯ ПРИ РАДИКАЛЬНОЙ ЦИСТЭКТОМИИ С ОДНОМОМЕНТНОЙ ПЛЕОЦИСТОПЛАСТИКОЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА	54	R.A. Sharipov, M.S. Vetsheva, E.Yu. Syrchin, V.V. Stadler, V. E. Izosimova CURRENT CONCEPT OF ANESTHESIA DURING RADICAL CYSTECTOMY WITH SIMULTANEOUS ILEOCYSTOPLASTY IN ELDERLY PATIENTS
А.Г. Садрутдинов, Г.М. Аминова, Р.Х. Сагидуллин, А.А. Халиков О ЗАВИСИМОСТИ ОПТИЧЕСКОЙ ПЛОТНОСТИ СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ ОТ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ КАЧЕСТВ СУБЪЕКТА ИССЛЕДОВАНИЯ	58	A.G. Sadrtudinov, G.M. Amineva, R.Kh. Sagidullin, A.A. Khalikov TO THE QUESTION OF DEPENDENCE OF KNEE JOINT SYNOVIAL FLUID OPTICAL DENSITY ON INDIVIDUAL CHARACTERISTICS OF SUBJECT UNDER INVESTIGATION
Р.И. Садикова, Г.М. Сахаутдинова, А.Л. Федотов СОСТОЯНИЕ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ И УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ КАК МАРКЕРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА	63	R.I. Sadikova, G.M. Sakhautdinova, A.L. Fedotov VASCULAR WALL STATE AND LEVELS OF CYTOKINES AS MARKERS OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

- | | |
|---|---|
| <p>А.Р. Ахметьянова, Т.В. Булгаков,
Э.Х. Галиахметова, Р.Р. Файзуллина, Н.В. Кудашкина
ОЦЕНКА УРОВНЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ
ПЕРСПЕКТИВНЫХ ДИКОРАСТУЩИХ И КУЛЬТИВИРУ-
ЕМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ РЕСПУБЛИКИ
БАШКОРТОСТАН</p> | <p>A.R. Akhmetyanova, T.V. Bulgakov,
E.Kh. Galiakhmetova, R.R. Fayzullina, N.V. Kudashkina
ASSESSMENT OF THE ANTIOXIDANT ACTIVITY
LEVEL OF PROMISING WILD AND CULTIVATED
MEDICINAL PLANTS IN THE REPUBLIC
OF BASHKORTOSTAN</p> |
| <p>А.Ф. Мифтахова, А.К. Имаева, И.Л. Никитина, О.А. Иванова
ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ
3-(2-ИЗОПРОПОКСИ-5-МЕТИЛФЕНОКСИ)ТИЕТАН-1,1-
ДИОКСИДА (ЧАСТЬ 2)</p> | <p>A.F. Miftakhova, A.K. Imaeva, I.L. Nikitina, O.A. Ivanova
PRECLINICAL SAFETY STUDIES OF 3- (2-ISO-
PROPOXY-5-METHYL-PHENOXY) THIETHANES-1,1-
DIOXIDE (PART 2)</p> |
| <p>Д.А. Боков, Д.Ю. Рыбалко
ЭМБРИОНАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ МОРФОГЕНЕЗА
В ФЕТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД РАЗВИТИЯ КРЫСЫ
С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛЬЮ РАКА ЖЕЛУДКА</p> | <p>D.A. Bokov, D.Yu. Rybalko
EMBRYONIC FACTORS OF MORPHOGENESIS
IN FETAL STAGE OF RAT'S ONTOGENESIS UNDER
EXPERIMENTAL MODEL OF STOMACH CANCER</p> |
| <p>Р.Н. Гареев, Р.Р. Фаязов,
Н.В. Александрова, Д.Р. Валитова, Р.Р. Шарафутдинов
ПОТЕРЯННАЯ РЕЗИНОВАЯ ПУЛЯ: ХИРУРГИЧЕСКАЯ
ТАКТИКА (КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ)</p> | <p>R.N. Gareev, R.R. Fayazov,
N.V. Alexandrova, D.R. Valitova, R.R. Sharafutdinov
RUBBER BULLET IN THE BODY: SURGICAL TACTICS
(CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDY)</p> |

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

- | | |
|--|--|
| <p>А.Р. Асадуллин, В.Л. Юлдашев, Э.А. Ахметова, С.А. Халиков
ОСОБЕННОСТИ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО УПОТРЕБЛЕНИЯ
МЕТИЛЕНДИОКСИПИРОВАЛЕРОНА ПАЦИЕНТОМ
С СИНДРОМОМ ЗАВИСИМОСТИ ОТ СИНТЕТИЧЕСКИХ
СТИМУЛЯТОРОВ</p> | <p>A.R. Asadullin, V.L. Yuldashev, E.A. Akhmetova, S.A. Khalikov
CHARACTERISTICS OF PARENTERAL USE
OF METHYLENEDIOXYPYROVALERONE (MDVP)
BY A PATIENT WITH SYNTHETIC DRUG ADDICTION
SYNDROME</p> |
| <p>С.В. Мовергоз, А.А. Андаров, Д.И. Горин
КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОЙ
НЕВРИЛЕММОМЫ БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА</p> | <p>S.V. Movergoz, A.A. Andarov, D.I. Gorin
CLINICAL CASE OF THE ADVANCED
NEURILEMMOMA OF THE VAGUS NERVE</p> |

ЮБИЛЕЙ

- | | |
|---|-----------|
| <p>ВЛАДИМИР ДМИТРИЕВИЧ ЗАХАРЧЕНКО
(К 75-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)</p> | <p>95</p> |
| <p>ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ
В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК БАШКОРТОСТАНА»</p> | <p>97</p> |

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

УДК 614.27:616.155.194.8-085.2

© С.Н. Ивакина, Г.М. Нагимова, Б.А. Бакиров, 2016

С.Н. Ивакина, Г.М. Нагимова, Б.А. Бакиров ОЦЕНКА СОВРЕМЕННОГО СОСТОЯНИЯ РОССИЙСКОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА В УСЛОВИЯХ СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКОГО КРИЗИСА *ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа*

На сегодняшний день сложившаяся ситуация характеризуется падением основных социально-экономических и финансовых показателей развития страны, в том числе и на российском фармацевтическом рынке. Проведенный ситуационный анализ основных показателей фармацевтического рынка за период с 2008 по 2014 гг. методом контент-анализа официальных статистических и аналитических данных показал, что прослеживается тенденция уменьшения продаж и, соответственно, потребления лекарственных препаратов, особенно в коммерческом секторе в периоды кризиса (2008-2009 гг. и с 2014 г.). Выявлено, что в периоды кризиса наблюдаются падение реальных доходов населения, рост индекса потребительских цен на лекарственные препараты (ЛП) и снижение ценовой доступности лекарственной помощи. Проведенная количественная оценка основных показателей позволила охарактеризовать ситуацию, сложившуюся на фармацевтическом рынке России в 2014 г. как мало стабильную. Это свидетельствует о необходимости оптимизации ассортимента ЛП в аптечных организациях для повышения ценовой доступности лекарственной помощи.

Ключевые слова: ситуационный анализ, фармацевтический рынок, оценка ситуации.

S.N. Ivakina, G.M. Nagimova, B.A. Bakirov ASSESSMENT OF THE CURRENT STATUS OF THE RUSSIAN PHARMACEUTICAL MARKET IN TERMS OF SOCIO-ECONOMIC CRISIS

Today the situation is characterized by slowdown of the main socio-economic and financial indicators of the country development, which also includes the Russian pharmaceutical market. Conducted situational analysis of the main indicators of the pharmaceutical market for the period from 2008 to 2014 using content analysis of official statistical and analytical data showed that there is a tendency for reduction of sales and, consequently, consumption of drugs, especially in the commercial sector during crisis periods (2008-2009 and 2014). It was revealed that in times of crisis there is a drop in real incomes of the population, the growth of the consumer price index for drugs and reduction in affordability of pharmaceutical care. Quantitative assessment of key indicators enabled to characterize the situation on the Russian pharmaceutical market in 2014 as fragile. This demonstrates the need to optimize the assortment of drugs in pharmacy organizations to increase the affordability of medical help.

Key words: situational analysis, pharmaceutical market, assessment of the situation.

Здоровье населения является главной социально-экономической ценностью любой страны. Поэтому государственная политика РФ направлена на совершенствование системы лекарственного обеспечения, которое является неотъемлемой частью процесса лечения [3].

Адекватная рациональная система лекарственного обеспечения позволит сохранить и укрепить здоровье населения, что является важным для будущего успеха страны как ведущей мировой державы [3].

Однако на сегодняшний день сложилась ситуация, характеризующаяся падением основных социально-экономических и финансовых показателей, которая вызывает неудовлетворенность граждан лекарственным обеспечением вследствие снижения ценовой доступности лекарственной помощи для разных слоев населения. В сложившейся ситуации анализ и количественная оценка различных показателей фармацевтического рынка являются необходимыми, поскольку выявление тенденций и закономерностей его развития с учетом факторов окружающей среды позволит определить

стратегию дальнейшего развития и взаимодействия субъектов фармацевтического рынка.

Целью исследования является количественная оценка сложившейся ситуации на российском фармацевтическом рынке в условиях социально-экономического кризиса.

Материал и методы

Исследования проводились за период с 2008 по 2014 гг. путем контент-анализа официальных данных, представленных на сайтах Росстата и аналитической компании DSM Group [4,5].

В процессе исследования использовались методы контент-анализа, группировки, экономико-математические, графические, сравнительные.

Для достижения поставленной цели исследования были проведены в три этапа. Первый этап включал сравнительный анализ продаж и потребления ЛП на мировом и российском фармацевтическом рынках. На втором этапе проводился ситуационный анализ основных показателей российского фармацевтического рынка за период с 2008 по 2014 гг.

На третьем этапе была дана количественная оценка ситуации, сложившейся на фармацевтическом рынке России в 2014 году.

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования было выявлено, что в 2014 г. объем мирового фармацевтического рынка достиг 1060 млрд \$

США, при этом на долю 11 стран приходилось 54,4% продаж от объема мирового рынка [5] (рис. 1).

Самым большим по розничным продажам и стабильно развивающимся является рынок в США, среднегодовой прирост которого за 2009-2014 годы составил 4%.

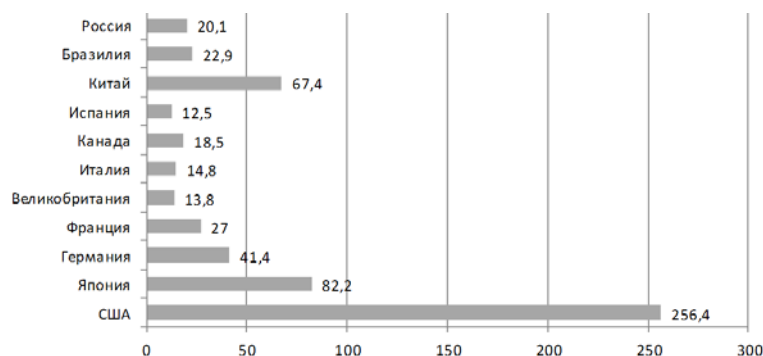


Рис. 1. Ведущие страны по розничным продажам лекарственных препаратов (млрд. \$, 2014 г.)

Розничные продажи на фармацевтическом рынке Японии характеризуются периодами подъема с 2009 по 2011 гг. с последующим падением на протяжении 2012 по 2014 гг. (в среднем за эти периоды на 12,8% и 6,4% соответственно). Быстрорастущими являются фармацевтические рынки Китая и Бразилии, продажи которых за период с 2009 по 2014 гг. увеличились в 2,7 и 1,8 раза соответственно.

За анализируемый период (2009-2014 гг.) отмечаются рост розничных продаж на фармацевтических рынках Германии, Канады и Великобритании (на 20%, 13,5% и 3,0% соответственно) и уменьшение розничных цен на

фармацевтических рынках Испании, Италии и Франции (16,1%, 9,2% и 7,2% соответственно).

На фармацевтическом рынке России наблюдается быстрый рост розничных продаж с 2009 по 2011 гг. (на 62,9%), с последующей стабилизацией в 2012-2013 гг. (на 10,1%) и уменьшением в 2014 г. (на 7,8%).

Анализ среднедушевого потребления ЛП показал, что Россия отстает от средневропейского уровня потребления ЛП почти в 3 раза и в 6 раз от США. Выявлено, что в период кризиса 2008-2009 гг., а также начиная с 2014 г. наблюдается уменьшение потребления ЛП на душу населения (рис. 2).



Рис. 2. Среднедушевое потребление лекарственных препаратов в России за период с 2009 по 2014 гг. (в долл. США)

На основе формулы Стерджесса выявлено, что Россия по среднедушевому потреблению ЛП находится в одной группе с такими странами, как Китай и Бразилия. Великобритания также попала в данную группу, хотя потребление ЛП на душу населения в этой стране оставляет 230\$ в год и приближается к уровню среднего потребления (табл. 1).

Ситуационный анализ, проведенный на втором этапе, показал, что фармацевтический рынок России включает в себя коммерческий сектор готовых лекарственных средств (ГЛС) и парафармацевтических товаров, удельный

вес которых в 2014 г. составил 58,4% и 25,7% соответственно, а также государственный сектор ГЛС, включающий бесплатное лекарственное обеспечение медицинских организаций (стационаров) и отдельных категорий граждан (уд.вес 15,8%).

Контент-анализ аналитических данных за период с 2009 по 2014 гг. показал, что объем коммерческого фармацевтического рынка в годы кризиса (2009 и 2014 гг.) уменьшается как в денежном (на 7,1% — в 2009 г. по сравнению с 2008 г. и на 7,7% — в 2014 г. по сравнению с 2013 г.), так и в натуральном выражении (на 6,3% и 5,8% соответственно) (рис. 3).

Таблица 1

Распределение стран по уровню потребления лекарственных препаратов на душу населения в 2014 году, \$

Значения интервала, \$	Характеристика интервала	Страны
Менее 248	Низкое потребление	Великобритания, Россия, Бразилия, Китай
От 248 до 444	Среднее потребление	Франция, Италия, Испания
От 444 до 640	Высокое потребление	Япония, Германия, Канада
Более 640	Очень высокое потребление	США



Рис. 3. Динамика изменения объема коммерческого фармацевтического рынка России за период с 2008 по 2014 гг. (в денежном и натуральном выражении)

При этом численность населения за период с 2008 по 2009 гг. уменьшилась на 0,1%, а за период с 2013 по 2014 гг. увеличилась на 0,3%.

Кроме того, в периоды кризиса отмечается падение реальных доходов населения, в том числе начисленной заработной платы и размера назначенных пенсий (рис. 4).

На фоне падения реальных доходов населения отмечается рост инфляции и ин-

декса потребительских цен (ИПЦ), в том числе и на лекарственные препараты. Если в 2006-2007 гг. ИПЦ на лекарственные препараты варьировал от 2,1 до 3,6%, то в периоды кризиса он увеличивался на 16,2% в 2009 г. и на 15,8% в 2014 г., в том числе и на ЛП, входящие в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (на 6,6% в 2014 г.).

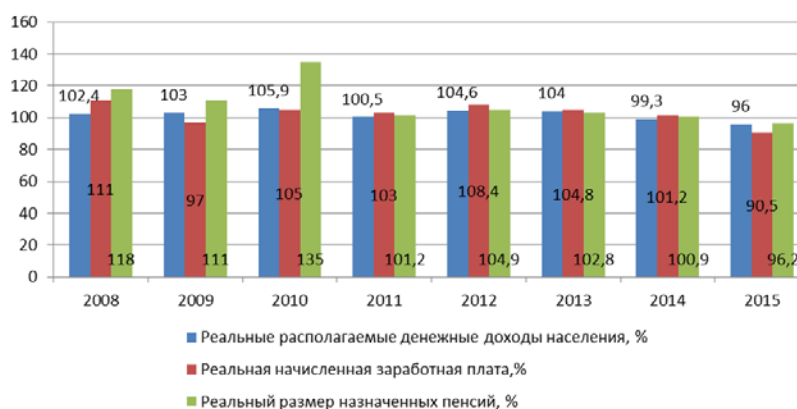


Рис. 4. Динамика изменения реальных доходов населения за период с 2008 по 2015 гг. (%)

Результатом такой инфляции стало снижение ценовой доступности ЛП для населения. Так, на протяжении анализируемого периода удельный вес ЛП ценовой категории до 50 руб. и от 50 руб. до 150 руб. уменьшился в 2,8 и 1,8 раза соответственно. В результате увеличилась доля ЛП ценовых категорий от 150 руб. до 300 руб., от 300 руб. до 500 руб. и более 500 руб. в 1,3 раза, 1,6 раза и 2,1 раза соответственно, что и свидетельствует о снижении ценовой доступности ЛП при одновременном падении реальных доходов населения.

Сложившаяся ситуация может быть связана также с тем, что на фармацевтическом рынке России в стоимостном выражении пре-

обладают импортные препараты (в среднем 75,9% за исследуемый период). Кроме того, несмотря на преобладание на российском фармацевтическом рынке в продажах отечественных препаратов в натуральных измерителях, начиная с 2013 г. отмечается увеличение продаж импортных ЛП на 2,5%.

На заключительном этапе была проведена количественная оценка сложившейся ситуации на фармацевтическом рынке России по состоянию на 2014 г. по сравнению с 2008-2014 гг. Показатели конкретного временного периода оценивались по 4-балльной шкале (чем выше балл, тем стабильнее ситуация). Оценка показателей состояния фармацевтического рынка в 2014 г. представлена в табл. 2.

Таблица 2
Оценка анализируемых показателей, характеризующих сложившуюся ситуацию на российском фармацевтическом рынке в 2014 г.

Наименование показателя	Оценка в баллах
Объем рынка	3,0
Потребление на душу населения	4,0
Объем продаж отечественных ЛП	1,0
Объем закупок в государственном секторе	4,0
Ценовая доступность ЛП категории до 150 руб.	1,0
ИПЦ на ЛП	1,0

При выделении интервалов, характеризующих стабильность ситуации, была использована методика У.Г. Зиннурова, адаптированная к нашим исследованиям [1,2]. Значения интервалов для оценки стабильности ситуации и их характеристика представлены в табл. 3.

Таблица 3
Значения интервалов оценки ситуации, сложившейся на фармацевтическом рынке и их характеристика

Значения интервалов, баллы	Характеристика
Менее 9	Нестабильная ситуация
От 9 до 15	Малостабильная ситуация
От 15 до 21	Стабильная ситуация
От 21 балла и более	Очень стабильная ситуация

В результате суммарная оценка по состоянию фармацевтического рынка в 2014 г. составила 14 баллов, что соответствует малостабильной ситуации, сложившейся в результате нестабильности таких показателей, как продажи отечественных ЛП в аптечных орга-

низациях и ценовая их доступность в категории до 150 руб. Это свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований по анализу и оптимизации ассортимента ЛП в аптечных организациях для повышения ценовой доступности лекарственной помощи.

Выводы

1. Установлено, что ситуация, сложившаяся на российском фармацевтическом рынке, характеризуется уменьшением продаж и потребления ЛП как в денежном, так и в натуральном выражении. Данная тенденция проявилась особенно на коммерческом фармацевтическом рынке, что обусловлено снижением ценовой доступности лекарственной помощи, реальных показателей доходов населения при одновременном увеличении индекса потребительских цен на лекарственные препараты.

2. Проведена количественная оценка сложившейся ситуации на фармацевтическом рынке России. Выявлено, что ситуацию, сложившуюся на российском фармацевтическом рынке в 2014 г., по сравнению с исследуемым периодом (2008-2014гг.) можно охарактеризовать как малостабильную (14 баллов). А для повышения ценовой доступности лекарственной помощи необходима оптимизация ассортимента ЛП в аптечных организациях.

Сведения об авторах статьи:

Ивакина Светлана Николаевна – к.фарм.н., доцент кафедры управления и экономики фармации с курсом медицинского и фармацевтического товароведения ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: ivakinasn@mail.ru.

Нагимов Гузель Мударисовна – аспирант кафедры управления и экономики фармации с курсом медицинского и фармацевтического товароведения ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Бакиров Булат Ахатович – д.м.н., профессор, зам. главного врача по терапии Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450083, г. Уфа, ул. Шафиева, 2.

ЛИТЕРАТУРА

- Зотова, Л.А. Оптимизация лекарственной помощи потребителям антигистаминных лекарственных препаратов в Республике Башкортостан: дис. ...канд. фарм. наук // Л.А. Зотова. – М., 2015. – 212 с.
- Стратегическое маркетинговое планирование и управление на предприятии: учебное пособие / У.Г. Зиннуров. – Уфа: УГАТУ, 1999. – 253 с.
- Приказ Минздрава России от 13.02.2013 № 66 «Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_142725/
- Уровень жизни: Федеральная служба государственной статистики [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/level/#www.gks.ru/
- Фармацевтический рынок России 2008-2014 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://dsm.ru/docs/analytics/dsm_report2013.pdf

И.А. Джупарова¹, С.Г. Сбоева², А.В. Михайлов³
**ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БЕНЧМАРКИНГА
 В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ БИЗНЕСЕ**

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Новосибирск

²ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
 имени И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

³ООО «Квайссер Фарма», г. Москва

В настоящее время бенчмаркинг является управленческой процедурой внедрения в практику работы аптек технологий, стандартов и методов работы лучших организаций, механизмом сравнительного анализа эффективности работы одной организации в сравнении с показателями других более успешных организаций.

Несмотря на высокую практическую значимость, бенчмаркинг слабо используется в деятельности аптек. Материалами исследования являются показатели деятельности (прайс-листы, базы данных, 1700 анкет посетителей аптек) региональной аптечной сети ООО «Радуга-Сибирь» и одиночных московских аптек «Желаем Здоровья», «Мицар-Н на Старом Гаем», «Аптека-Сити». Методы исследования: ранговый, экспертных оценок, парных сравнений, матричный, балльный, социологические методы (анкетирование).

Использование контекстной диаграммы типологии и комплексной оценки аптек с применением конкурентно-интеграционного бенчмаркинга позволило провести сегментацию аптек по типу покупателей, выделить аптеки-лидеры, снизить конкурентный разрыв, сократить затраты и повысить прибыль аптек.

Ключевые слова: фармацевтическая помощь, доступность лекарственных препаратов, бенчмаркинг, аптечные организации.

I.A. Dzhuparova, S.G. Sboeva, A.V. Mikhaylov
BENCHMARKING IN PHARMACEUTICAL BUSINESS

Currently, benchmarking is a managerial procedure of introduction into the practice of pharmacy technologies, standards and methods of work of the best organizations, the mechanism of comparative analysis of the effectiveness of one organization with those of other, more successful organizations.

Despite the high practical relevance, benchmarking is poorly used in pharmacy activities. Materials research are indicators of regional pharmacy network of "Rainbow-Siberia" and single Moscow pharmacies "I wish you health", "Mizar-H on the Old Gaya", "Pharmacy City" (price lists, databases, 1700 questionnaires pharmacies visitors). Research methods are: rank, expert assessments, paired comparisons, sociological methods (surveys), matrix, tenths. The use of contextual typology diagrams and comprehensive assessment of pharmacies with a competitive benchmarking of integration, allowed to segment pharmacies by customer type, to determine pharmacy-leaders, to reduce competitive gap, to reduce costs and increase profits of pharmacies.

Key words: pharmaceutical care, availability of medicines, benchmarking, pharmacy organizations.

Согласно научным публикациям бенчмаркинг впервые использовался в Институте стратегического планирования в Кембридже (США) в начале 1970-х годов. В конце 1970-х начале 1980-х гг. бенчмаркинг стал активно использоваться в Европейских странах и превратился в широко известный и распространенный маркетинговый инструмент, который применялся большим числом компаний с целью достижения превосходства над другими. В настоящее время бенчмаркинг является управленческой процедурой внедрения технологий в практику работы аптек, стандартов и методов работы лучших организаций, а также механизмом сравнительного анализа эффективности работы одной организации в сравнении с показателями других более успешных организаций [1,2,4,5].

Недостаточно полная теоретико-методологическая разработанность организационно-методических положений бенчмаркинг-анализа (сопоставительного) анализа деятельности аптечных организаций вызвала необходимость разработки общих теоретических и методических положений по совершенствованию

маркетинговой системы обеспечения конкурентоспособности аптечных организаций средствами бенчмаркинга [3,6-10].

В связи с этим целью работы явилась разработка методических подходов к формированию стратегии бенчмаркинга для аптечных организаций, обеспечивающих повышение доступности и качества фармацевтической помощи населению.

Материал и методы

В качестве объектов исследования служили показатели деятельности (прайс-листы, базы данных, 1700 анкет посетителей аптек) региональной аптечной сети ООО «Радуга-Сибирь» и одиночных московских аптек «Желаем Здоровья», «Мицар-Н на Старом Гаем», «Аптека-Сити».

В целях поиска инновационных методов управления системой лекарственного обеспечения была разработана контекстная диаграмма типологии и комплексной оценки аптек с применением конкурентно-интеграционного бенчмаркинга, использование которого позволило сократить затраты, повысить прибыль и осуществить выбор стратегии аптечной сети (рис. 1).

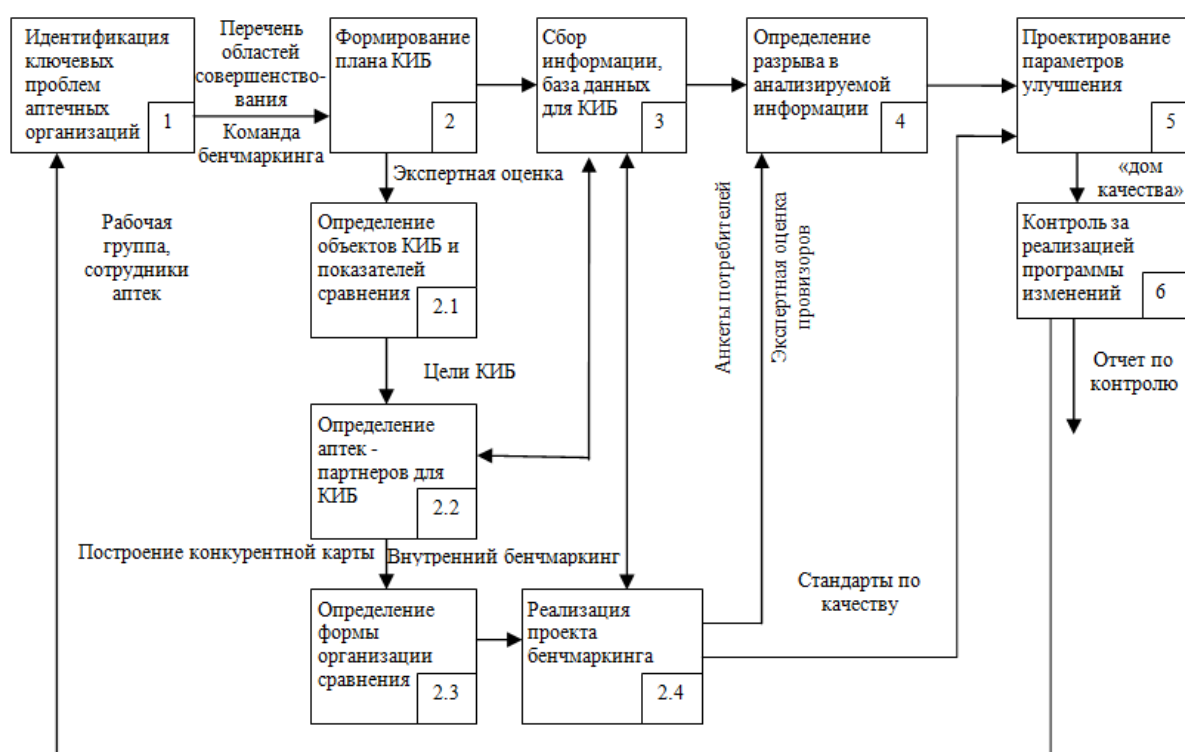


Рис. 1. Контекстная диаграмма типологии и комплексной оценки аптек-партнеров с применением конкурентно-интеграционного бенчмаркинга (КИБ)

Типологию аптек и практическое применение метода бенчмаркинга проводили на базе региональной аптечной сети «Радуга-Сибирь» по методике составления конкурентной карты фармацевтического рынка, построенной в виде матрицы (см. таблицу).

В процессе исследования использованы методы статистического анализа: метод ана-

лиза иерархий, экспертных оценок, парных сравнений, непараметрические методы (ранговый) социологические методы (анкетирование), матричный и балльный методы.

Обработку результатов исследования осуществляли с применением пакета прикладных программ для ЭВМ Microsoft Office (Microsoft Excel, Microsoft Word) и Statistica 7.0.

Таблица

Матрица конкурентной карты фармацевтического рынка

Темп прироста рыночной доли по определению конкурентной позиции (КП)		Рыночная доля аптек сети «Радуга-Сибирь»			
		аптеки – лидеры рынка	аптеки с сильной КП	аптеки со слабой КП	аптеки-аутсайдеры рынка
		$D_{max}; D_{cp} + 3 \times \sigma_2$	$D_{cp} + 3 \times \sigma_2; D_{cp}$	$D_{cp}; D_{cp} - 3 \times \sigma_1$	$D_{cp} - 3 \times \sigma_1; D_{min}$
Аптеки с быстро улучшающейся КП	$T_{cp} + 3 \times \sigma / \sqrt{n}; T_{max}$	1 -	5 № 14*	9 -	13 -
Аптеки с улучшающейся КП	$T_{cp} + 3 \times \sigma / \sqrt{n}; T_{cp}$	2 -	6 -	10 № 15	14 № 7, 11
Аптеки с ухудшающейся КП	$T_{cp}; T_{cp} - 3 \times \sigma / \sqrt{n}$	3 № 1, 2	7 -	11 -	15 № 12
Аптеки с быстро ухудшающейся КП	$T_{cp} - 3 \times \sigma / \sqrt{n}; T_{min}$	4 № 9, 10, 19, 20	8 № 13, 16	12 № 3, 4, 8, 17, 18	16 № 5, 6

* – номера аптек сети «Радуга-Сибирь».

Результаты и обсуждение

По темпам прироста рыночной доли были определены конкурентные позиции, выделены аптеки-лидеры и аптеки-аутсайдеры: аптека-лидер № 1 с величиной рыночной доли 11,4 % и темпом прироста 20 %; аптека-лидер № 2 с величиной рыночной доли 8,5 % и темпом прироста 11,8 %; аптека-претендент на лидерство № 14 с величиной рыночной доли 6,2 % и темпом прироста 44,2 %. Процедура обоснования выбора кри-

териев оценки приоритетов аптек-эталонов представлена на рис. 2.

Эксперты к основным критериям отнесли: «наличие корпоративной культуры», «ассортимент ЛС», «соблюдение фармацевтического порядка» и др. (рис. 2). Сопоставительный анализ аптек по установленным критериям позволил выделить аптеку-эталон. В результате анализа установлено, что аптеки № 2 и 14 имеют небольшой конкурентный разрыв – 0,015 (8,4 %) по критериям: «наличие корпора-

тивной культуры», «ассортимент ЛС», «удовлетворенность потребителей лекарственной помощью». Конкурентный разрыв между эталонной аптекой и аптекой № 14 составил 0,460 (247,5 %), аптекой № 2 – 0,475 (279,6 %). Принятие за эталон аптеки № 1 позволило выявить уровень разрыва аптек от аптеки-лидера. В результате анализа данных социологического опроса посетителей аптек составлен список требований потребителей ЛП к аптечным ор-

ганизациям, определена их важность в индексах. Ранжирование требований производилось с помощью экспертных оценок провизоров. Установлен наиболее важный для потребителей критерий «ассортимент фармацевтических товаров, обеспечивающих удовлетворение спроса» (0,39). В результате парных сравнений требований посетителей аптеки и социально-экономических параметров составлена корреляционная матрица.

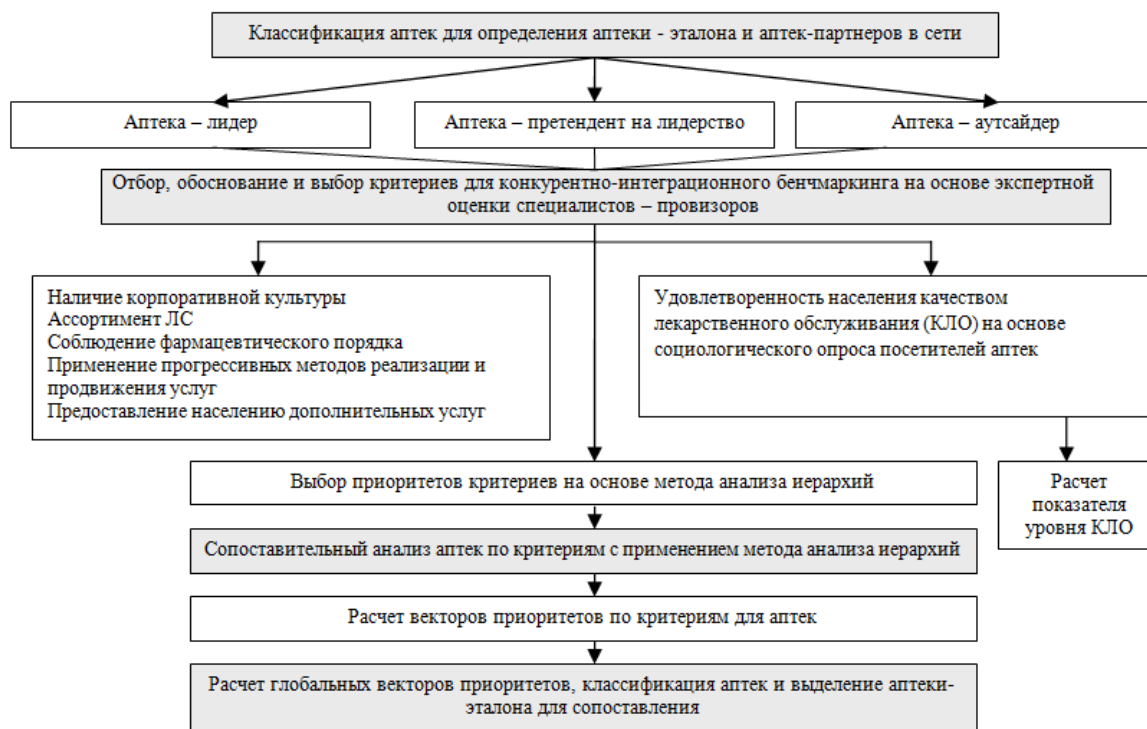


Рис. 2. Схема обоснования выбора критериев оценки приоритетов аптек-эталонов методом бенчмаркинга

В результате обработки информации определены социально-экономические характеристики, связанные с выявленными пожеланиями потребителей: широта и устойчивость ассортимента, расположение аптеки, количество квалифицированных фармацевтических работников, время работы аптеки и др. Оценка степени выполнения аптеками ООО «Радуга-Сибирь» потребительских требований проводилась на основе экспертных оценок провизорами, что позволило выявить и рекомендовать направления оптимизации деятельности аптек сети по следующим критериям: «наличие широкого и устойчивого ассортимента товаров», «применение в аптеке прогрессивных методов продажи товаров». Апробация инновационной стратегии позволила ООО «Радуга-Сибирь» провести типологию аптек сети, сформировать конкурентоспособный ассортимент по критериям, удовлетворяющим требования потребителей ЛП.

Затем на примере московских аптек «Желаем Здоровья», «Мицар-Н на Старом

Гае», «Аптека-Сити» был проведен анкетированный опрос 1700 посетителей аптек, который позволил выявить следующие факторы успеха аптек: гибкая ценовая стратегия (26,7% случаев), широта ассортимента препаратов (20%), квалифицированное обслуживание (9%), открытая форма выкладки товаров (5%) и др.

В результате анализа собранной информации была определена мотивация выбора аптек потребителями лекарственных препаратов. Аптечные организации были сегментированы по типологическому принципу на три группы: первая группа с преимущественно транзитными покупателями в основном в возрасте до 26 лет (30%), 26 – 45 лет (55%) и старше (15%) с уровнем среднего дохода (50%) и выше (35%). Вторая группа с преобладанием постоянной клиентуры в возрасте до 26 лет (10%), от 26 до 45 (32%) и старше (58%) с уровнем среднего дохода (45%), ниже среднего (40%). Третью группу составили «транзитно-постоянные» покупатели в возрасте 26-45 лет (45%) и стар-

ше 45 лет (55%) со средним уровнем дохода (52%) и выше (20%).

В результате сравнения конкурентных преимуществ аптечных организаций по модифицированной методике И.В. Максимовой [6] было отобрано по четыре аптеки в каждой типологической группе с преобладанием «транзитных», «постоянных» и «транзитно-постоянных» покупателей. Для построения матрицы ранжирования конкурентоспособности аптек использовали ключевые факторы успеха аптек и коэффициенты ценности факторов успеха. Оценка аптеки посетителями проводилась по 15 факторам: гибкая ценовая стратегия, широта ассортимента, квалифицированное обслуживание покупателей, удобное место расположения аптеки, открытая форма выкладки, грамотная выкладка ЛП в витринах, наличие детских товаров, проведение рекламных акций, удобный график работы, доставка ЛС в аптеку по заказу потребителя, приятный интерьер, наличие автостоянки возле аптеки, отдела оптики, банкомата, оплата банковскими картами по 10-балльной шкале. В результате бенчмаркинг-исследования были выявлены аптеки-лидеры по типу покупателей, обладающие наилучшим сочетанием факторов успеха. Результаты исследования показали, что по качеству обслуживания «постоянных клиентов» лидером была признана аптека «Желаем Здоровья» (53,6 балла), получившая наиболее высокую оценку по коэффициентам ценности факторов «гибкая ценовая стратегия» и «широта ассортимента». При сравнении конкурентных преимуществ аптек,

обслуживающих «транзитно-постоянных» клиентов, лидером стала аптека «Мицар-Н на Старом Гае» (55,1 балла) по таким коэффициентам ценности факторов, как «гибкая ценовая стратегия», «широта ассортимента» и др. При сравнении факторов успеха аптек, обслуживающих главным образом «транзитных» покупателей, лидером признана «Аптека-Сити» (59,6 балла). Наиболее высокий коэффициент ценности получили факторы «широта ассортимента» и «квалифицированное обслуживание покупателей».

Выводы

В результате исследования было выявлено, что главной составляющей конкурентных преимуществ аптек является оптимальный ассортимент, который определяет лояльность потребителей. По результатам исследования были разработаны и внедрены методические рекомендации для аптечных сетей и отдельных аптек, которые были высоко оценены практическими работниками.

Проведенные исследования позволили сформулировать определение конкурентно-интеграционного бенчмаркинга. По нашему мнению, под конкурентно-интеграционным бенчмаркингом следует понимать систематический анализ социально-экономической эффективности деятельности взаимодействующих между собой аптек-конкурентов, адаптацию и использование опыта работы аптек-лидеров с целью модернизации бизнес-процессов и разработки инновационной стратегии системы управления лекарственным обеспечением.

Сведения об авторах статьи:

Джупарова Ирина Алексеевна – д.фарм.н., доцент, зав. кафедрой управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического товароведения ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России. Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52. E-mail: uefarm@mail.ru.

Сбоева Сання Георгиевна – д.фарм.н., профессор, профессор кафедры организации и экономики фармации ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: sanna.sboeva@gmail.com.

Михайлов Алексей Викторович – к.фарм.н., генеральный директор ООО «Квайссер Фарма». Адрес: 115054, г. Москва, ул. Дубининская, 69, корп. 74. E-mail: a.mikhaylov@queisser.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аренков, И.А. Бенчмаркинг и маркетинговые решения [Электронный ресурс] / И.А. Аренков, Е.Г. Багиев. – 2007. – Режим доступа: <http://www.marketing.spb.ru/read/m12/index.htm>.
2. Ватсон, Г.Х. Бенчмаркинг в примерах // Деловое совершенство. – 2006. – № 8. – С. 28-32.
3. Генералова, С.В. Формирование конкурентного потенциала с помощью методов бенчмаркинга // Проблемы теории и практики управления. – 2007. – № 1. – С. 16.
4. Градобоев, В.В. Место бенчмаркинга во всеобщем управлении качеством в конкурентной среде / В. В. Градобоев // Экономические науки. – 2007. – № 4. – С. 328-331.
5. Данилов, И.П. Бенчмаркинг – эффективный инструмент повышения конкурентоспособности // Стандарты и качество. – 2005. – № 1. С.31-35.
6. Максимова, И.В. Бенчмаркинг в аптеках// Фармацевтическое обозрение. – 2004. – № 11. – С. 37.
7. Маслов Д.В., Белоколовин, Э.А. Особенности применения бенчмаркинга на малых и средних предприятиях [Электронный ресурс]. – 2007. – Режим доступа: http://www.cfin.ru/management/controlHng/small_benchmark.shtml.
8. Михайлова, Е.А. Основы бенчмаркинга: внешний сопоставительный анализ // Менеджмент в России и за рубежом. – 2001. – № 5. – С. 126.
9. Михайлова, Е.А. Основы бенчмаркинга: внутренний сопоставительный анализ // Менеджмент в России и за рубежом. – 2001. – № 4. – С. 121-133.
10. Рейдер, Р. Бенчмаркинг как инструмент определения стратегии и повышения прибыли: пер. с англ. – М.: РИА «Стандарты и качество», 2007. – 292 с.

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 61.616.8-056.7

© Коллектив авторов, 2016

А.Ф. Ахметгалеева¹, И.М. Хидиятова^{1,2}, Е.В. Сайфуллина³,
Р.Ф. Идрисова⁴, Р.В. Магжанов³, Э.К. Хуснутдинова^{1,2}

АНАЛИЗ ГЕНА REEP1 У ПАЦИЕНТОВ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН С НАСЛЕДСТВЕННОЙ СПАСТИЧЕСКОЙ ПАРАПЛЕГИЕЙ

¹ФГБУН Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН, г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет» Минобрнауки России, г. Уфа

³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

⁴ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», г. Уфа

Наследственные спастические параличи (НСП) – группа нейродегенеративных болезней с преимущественным поражением пирамидного тракта. Мутации в генах спастина (SPG4), атластина (SPG3A) и REEP1 (SPG31) являются наиболее частыми причинами развития НСП. Цель настоящего исследования – определение вклада генетической формы SPG31, обусловленной мутациями гена REEP1, в структуру НСП в Республике Башкортостан и анализ клинических особенностей заболевания у пациентов с идентифицированными мутациями в исследуемом гене. Клинико-генеалогическое и молекулярно-генетическое исследование проведено в 60 неродственных семьях с НСП. Методами анализа конформационного полиморфизма однонитевой ДНК (SSCP) и последующего секвенирования в гене REEP1 были идентифицированы не описанная ранее нонсенс-мутация с.225G>A (p.W75*) у пациента со спорадической формой заболевания и известная мутация в 3'-нетранслируемой области гена – с.606+43G>T в семье с аутосомно-доминантной формой НСП. Вклад SPG31 формы НСП в структуру заболевания в РБ составил 3,3 %. Клинические исследования показали, что в обеих семьях заболевание соответствует неосложненной форме наследственной спастической параличи.

Ключевые слова: наследственные спастические параличи, ген REEP1, мутации.

A.F. Akhmetgaleeva, I.M. Khidiyatova, E.V. Sayfullina,

R.F. Idrisova, R.V. Magzhanov, E.K. Khusnutdinova

ANALYSIS OF THE REEP1 GENE IN PATIENTS WITH HEREDITARY SPASTIC PARAPLEGIA FROM THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN

Hereditary spastic paraplegia (HSP) is a group of neurodegenerative diseases with a primary lesion of the pyramidal tract. Mutations in the spastin (SPG4), atlastin (SPG3A) and REEP1 (SPG31) genes are the most frequent causes of HSP. The aim of this study was to determine the genetic contribution of SPG31 form, caused by mutations in the REEP1 gene in HSP structure in the Republic of Bashkortostan, and to analyze clinical features of the disease in patients with identified mutations in the studied gene. Clinical, genealogical and molecular genetic study was carried out in 60 unrelated families with HSP. DNA single-strand conformation polymorphism (SSCP) analysis and subsequent sequencing of REEP1 gene identified previously undescribed nonsense mutation c.225G>A (p.W75 *) in patient with sporadic form of the disease, and known mutation in the 3' untranslated region of the gene – c.606 + 43G>T, in family with autosomal dominant form of HSP. Contribution of SPG31 form in HSP disease structure in the Republic of Bashkortostan amounted to 3.3%. Clinical studies have shown that in both families the disease corresponds to an uncomplicated form of hereditary spastic paraplegia.

Key words: hereditary spastic paraplegia, REEP1 gene, mutations.

Наследственные спастические параличи (НСП) – это генетически и клинически гетерогенная группа дегенеративных заболеваний нервной системы, обусловленных дистальной аксонопатией длинных аксонов кортикоспинального тракта [1]. Клинически НСП проявляются спастичностью мышц нижних конечностей. В зависимости от того, является ли основной симптом единственным или сочетается с другими неврологическими или экстракраневральными симптомами, выделяют неосложнённые («чистые») или осложнённые формы заболевания. Распространённость НСП в мире варьирует от 1,27 до 9,6 на 100000 населения [2]. Существует более 50 генетических форм НСП с различными типами наследования и клиническими проявлениями заболевания, обозначаемыми SPG1-56 [2]

в соответствии с порядком открытия генного локуса, упоминается также митохондриальная форма [1,2]. Мутации в генах спастина (SPG4), атластина (SPG3A) и REEP1 (Receptor expression enhancing protein 1) (SPG31) являются наиболее частыми причинами развития НСП и обнаруживаются у АД НСП больных соответственно в 40% [3], 10% [4] и 2,4% - 6,5% случаев [5,6,7,8]. По распространённости НСП, спектру и частоте мутаций в ответственных генах наблюдаются межпопуляционные различия. В связи с этим в последние годы нами было начато исследование эпидемиологии и молекулярно-генетических причин НСП в Республике Башкортостан (РБ). Распространённость заболевания в республике составляет 3,5 на 100000 населения [9]. Целью настоящего исследования являлись опре-

деление вклада генетической формы SPG31, обусловленной мутациями гена *REEP1*, в структуру наследственных спастических параличей в РБ, и анализ клинических особенностей заболевания у пациентов с идентифицированными мутациями в исследуемом гене.

Материал и методы

Клинико-генеалогическое и молекулярно-генетическое исследования проведены в 60 неродственных семьях с НСП. Контрольная выборка состояла из здоровых жителей РБ различной этнической принадлежности: русской (50 чел.), татарской (50 чел.), башкирской (50 чел.). У всех обследуемых лиц кровь была получена с их информированного согласия.

Поиск мутаций в гене *REEP1* проведен методом анализа конформационного полиморфизма однонитевой ДНК (SSCP) с последующим секвенированием на автоматическом анализаторе ABI PRISM 310 (Applied Biosystems). Амплификация первых шести экзонов гена проведена с использованием олигонуклеотидных праймеров, описанных Hewamadduma [7], седьмого экзона с протяженной 3' нетранслируемой областью – с использованием праймеров, подобранных в программе PRIMER3 (<http://bioinfo.ut.ee/primer3-0.4.0/>).

Для анализа функциональной значимости выявленных нуклеотидных изменений использовали программы Mutationtaster (www.mutationtaster.org) и Human splicing finder (www.umd.be/HSF3). С этой же целью был проведен скрининг на наличие выявленных мутаций в контрольных выборках здоровых индивидов. ПДРФ-анализ с использованием эндонуклеазы *HaeIII* был применен для подтверждения одного из найденных изменений.

Результаты и обсуждение

Ген *REEP1*, локализованный на 2-й хромосоме (2p12), содержит семь экзонов и кодирует белок REEP1, состоящий из 201 аминокислоты, усиливающий экспрессию рецепторов, повышающих чувствительность обонятельных нейронов [10]. К настоящему времени в гене *REEP1* описано 50 мутаций, обуславливающих аутосомно-доминантную форму НСП SPG31 [15], большинство из которых миссенс/нонсенс мутации, небольшие делеции и мутации сплайсинга.

В результате проведенного нами исследования у пациентов с НСП в гене *REEP1* были идентифицированы четыре различных изменения нуклеотидной последовательности.

У пациента русской этнической принадлежности в четвертом экзоне гена была выявлена не описанная ранее нонсенс-мутация с.225G>A (p.W75*), приводящая к

образованию преждевременного стоп-кодона и синтезу укороченного белка, не имеющего С-терминального конца, но сохранившего оба гидрофобных домена. К сожалению, клинически здоровые родственники пробанда не были доступны для ДНК-анализа, поэтому трудно судить о происхождении мутации (возможно, она возникла de novo). В контрольной группе здоровых индивидов данная мутация не обнаружена. Согласно результатам анализа в компьютерной программе Mutationtaster нуклеотидная замена с.225G>A является патогенной мутацией, нарушающей структуру и функцию белка REEP1.

Белок REEP1, так же как спастин M1 и атластин 1, является белком сети ЭПР. Взаимодействуя между собой посредством гидрофобных доменов, располагающихся внутри мембран трубочек ЭПР, эти три белка обеспечивают формирование сети ЭПР, а также взаимодействие последней с микротрубочками цитоскелета и регулируют транспорт поляризованных мембран и белков вдоль микротрубочек к удаленным частям клеток. При этом С-терминальный конец REEP1, выходящий в цитоплазму, непосредственно взаимодействует с микротрубочками [11]. В экспериментах с мутантными белками было показано, что в случае укороченного белка REEP1, лишённого С-терминального конца, нарушается связь ЭПР с микротрубочками цитоскелета, что также приводит к формированию измененной структуры и самой сети [11]. Наряду с этим в настоящее время активно исследуется роль белка REEP1 во взаимодействии ЭПР с митохондриями. В частности, доказана его локализация в контактных участках между ЭПР и митохондриями, называемых МАМ, и показано, что при мутациях в гене *REEP1* взаимодействие между этими органеллами ослабевает, что приводит к уменьшению проникновения Ca^{2+} в митохондрии, необходимого для их функционирования [12]. Такие нарушения взаимодействия ЭПР и митохондрий являются критичными для нейронов и приводят к различным нейродегенеративным заболеваниям, в том числе к НСП [12,13]. Вероятно, что именно мутации, нарушающие структуру С-концевого домена белка, ответственного за взаимодействие REEP1 с другими белками, могут приводить к подобным нарушениям взаимодействия ЭПР и митохондрий.

Нонсенс-мутации, приводящие к образованию укороченного белка REEP1, ранее были описаны у пациентов с аутосомно-доминантной НСП (Hewamadduma, 2009; Goizet, 2011), а также в спорадических случаях

или случаях с неизвестным наследованием заболевания [6]. Идентифицированная нами мутация с.225G>A (W75*) выявлена у пациента со спорадической формой НСП, у которого при клиническом обследовании были выявлены спастическая походка, гиперрефлексия коленных, аддукторных, ахилловых рефлексов, клонусы стоп, а также изменение мышечного тонуса рук и ног. Изменение походки сам пациент отмечает в течение длительного времени, но затрудняется назвать возраст начала, вероятнее всего, ввиду медленного прогрессирования заболевания и хороших компенсаторных возможностей. Наряду с этим пациент страдает нарушением мочеиспускания в виде затрудненного удержания мочи; по заключению уролога – нейрогенное расстройство мочеиспускания. На миелограммах шейного и грудного отделов позвоночника патологии не выявлено. Дисфункцию тазовых органов пациента отмечает в течение последних 15 лет, заболевание имеет прогрессирующее течение. Таким образом, представленный клинический случай НСП можно охарактеризовать как спорадическую неосложненную форму заболевания, сочетающуюся с нарушением мочеиспускания. В исследовании Hewamadduma [7] в семье с аутосомно-доминантным наследованием другой мутации, также приводящей к образованию преждевременного стоп-кодона, у пробанда было выявлено патологическое повышение тонуса и сухожильных рефлексов в нижних и верхних конечностях.

Второе изменение нуклеотидной последовательности в гене *REEP1* - с.606+43G>T – это известная мутация в 3'-нетранслируемой области, описанная ранее Zuchner et.al. [5], которая выявлена нами в башкирской семье с аутосомно-доминантной НСП. Данная мутация обнаружена у пробанда и его сына. Не выявлена в контрольной группе лиц башкирской этнической принадлежности и подтверждается методом ПДРФ-анализа с использованием эндонуклеазы *HaeIII*. Мутация с.606+43G>T нарушает высоко консервативный сайт связывания гена с микроРНК (miR-140), что приводит к усилению микроРНК опосредованной посттранскрипционной репрессии уровня белка *REEP1* [5]. Таким образом, изменение последовательности гена *REEP1* в случае мутации с.606+43G>T проявляется уменьшением количества транслируемого белка *REEP1* [5,7].

Клинический осмотр членов данной семьи указал на неосложненную форму наслед-

ственной спастической параплегии. Заболевание было диагностировано у пробанда и его брата (к сожалению, не было возможности взять ДНК для анализа у брата пробанда), имеющих сходные клинические признаки: заболевание манифестировало после 40 лет и довольно быстро прогрессировало. В неврологическом статусе: нижний спастический паразет с положительными сгибательными и разгибательными патологическими знаками. Походка спастическая, старший брат использует при ходьбе трость. У сына пробанда при отсутствии жалоб выявлены множественные пирамидные симптомы: в виде негрубого повышения мышечного тонуса, оживления сухожильных рефлексов в ногах, клонусов стоп. Сходные клинические симптомы описаны и в других семьях с данной мутацией [7,14].

Третье и четвертое изменения g.120955T>G (rs141722767) и g.121139T>C (rs141976852) идентифицированы сцеплено у двух пациентов русской и татарской этнической принадлежности. Поиск данных полиморфных вариантов был проведен методом SSCP в этнически соответствующих контрольных группах (100 человек). У одного индивида русской этнической принадлежности также выявлены данные полиморфные варианты. Исходя из результатов частота минорных аллелей в этих локусах составляет среди русских – 1,8%, среди татар – 2,2%, что соответствует частоте в европейских популяциях (2%) [16] и свидетельствует о нейтральном характере данных нуклеотидных замен.

Выводы

Таким образом, у больных с НСП из Республики Башкортостан в гене *REEP1* идентифицированы две патогенные мутации – не описанная ранее нонсенс-мутация с.225G>A (W75*), выявленная у пациента русской этнической принадлежности со спорадической формой заболевания, и известная мутация в 3'-нетранслируемой области гена, нарушающая сайт связывания с микроРНК – с.606+43G>T, которая обнаружена в башкирской семье с аутосомно-доминантной формой НСП. Вклад генетической формы НСП SPG31 в структуру заболевания в РБ составил 3,3 %. Клиническая картина НСП у пациентов с описанными мутациями в целом соответствует неосложненной форме заболевания. Полученные данные способствуют познанию патогенеза заболевания, его геногеографии и разработке алгоритма ДНК-диагностики НСП, оптимального для исследуемого региона.

Сведения об авторах статьи:

Ахметгалеева Алия Фанильевна – аспирант ФГБУН ИБГ УНЦ РАН. Адрес: 450054, г. Уфа, пр. Октября, 71. E-mail: aliya.akhmetgaleeva@mail.ru.

Хидиятова Ирина Михайловна – д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУН ИБГ УНЦ РАН, профессор кафедры генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГУ. Адрес: 450054, г. Уфа, пр. Октября, 71. E-mail: imkhid@mail.ru.

Сайфуллина Елена Владимировна – к.м.н., доцент кафедры неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Идрисова Римма Фуатовна – врач-невролог ГБУЗ РКБ им. Куватова. Адрес: 450005, г. Уфа, ул. Достоевского, 132. E-mail: rima773@mail.ru.

Магжанов Рим Валеевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8 (347) 251-10-07. E-mail: mcjanoff@yandex.ru.

Хуснутдинова Эльза Камилевна – д.б.н., профессор, академик АН РБ, зав. лабораторией молекулярной генетики человека ФГБУН ИБГ УНЦ РАН, зав. кафедрой генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГУ. Адрес: 450054, г. Уфа, пр. Октября, 71. E-mail: ekkh@anrb.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hereditary spastic paraplegias with autosomal dominant, recessive, X-linked, or maternal trait of inheritance / J. Finsterer [et al.] // J. of the Neurological Sciences. – 2012. – V. 318, №1. – P. 1-18.
2. Fink, J. K. Hereditary spastic paraplegia: clinico-pathologic features and emerging molecular mechanisms / J. K. Fink // Acta neuropathologica. – 2013. – V. 126, №3. – P. 307-328.
3. Spectrum of SPG 4 mutations in autosomal dominant spastic paraplegia / N. Fonknechten [et al.] // Hum. Mol. Genetics. – 2000. – V. 9, №4. – P. 637-644.
4. A large Japanese SPG4 family with a novel insertion mutation of the SPG4 gene: a clinical and genetic study / M. Namekawa [et al.] // J. of the Neurological Sciences. – 2001. – V. 185, №1. – P. 63-68.
5. Mutations in the Novel Mitochondrial Protein REEP1 Cause Hereditary Spastic Paraplegia Type 31 / S. Zuchner [et al.] // The Am. J. of Human Genetics. – 2006. – V. 79, №2. – P. 365-369.
6. Exome Sequencing Identifies a REEP1 Mutation Involved in Distal Hereditary Motor Neuropathy Type V / C. Beetz [et al.] // The Am. J. of Human Genetics. – 2012. – V. 91, №1. – P. 139-145.
7. New pedigrees and novel mutation expand the phenotype of REEP1-associated hereditary spastic paraplegia (HSP) / C. Hewamadduma [et al.] // Neurogenetics. – 2009. – V. 10, №2. – P. 105-110.
8. Autosomal dominant hereditary spastic paraplegia: Novel mutations in the REEP1 gene (SPG31) / K. J. Schlang [et al.] // BMC medical genetics. – 2008. – V. 9, №. 1. – P. 1.
9. Эпидемиологическая характеристика наследственных спастических параличей в Республике Башкортостан / Р. В. Магжанов [и др.] // Медицинская Генетика. – 2013. – №7. – С. 12-16.
10. RTP Family Members Induce Functional Expression of Mammalian Odorant Receptors / H. Saito [et al.] // Cell. – 2004. – T. 119, №. 5. – P. 679-691.
11. Hereditary spastic paraplegia proteins REEP1, spastin, and atlastin-1 coordinate microtubule interactions with the tubular ER network / S. Park [et al.] // The J. of Clin. Invest. – 2010. – V. 120, №4. – P. 1097-1110.
12. Hereditary Spastic Paraplegia-Linked REEP1 Modulates Endoplasmic Reticulum/Mitochondria Contacts / Y. Lim [et al.] // Annals of neurology. – 2015. – V. 78, №. 5. – P. 679-696.
13. REEP1 Mutations in SPG31: Frequency, Mutational Spectrum, and Potential Association with Mitochondrial Morpho-Functional Dysfunction / C. Goizet [et al.] // Human mutation. – 2011. – V. 32, №10. – P. 1118-1127.
14. Molecular spectrum of the SPAST, ATL1 and REEP1 gene mutations associated with the most common hereditary spastic paraplegias in a group of Polish patients / E. Elert – Dobkowska [et al.] // J. of the Neurological Sciences. – 2015. – V. 359, №1. – P. 35-39.
15. The Human Gene Mutation Database [Электронный ресурс]. // URL: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>
16. Genome assembly: GRCh38.p7 (GCA_000001405.22) [Электронный ресурс]. // URL: http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Info/Index

УДК 61.617.741-004.1-053.1

© Коллектив авторов, 2016

И.И. Хидиятова¹, М.Т. Азнабаев², И.М. Хидиятова^{1,3},
С.Р. Авхадеева², Л.У. Джемилева¹, Э.К. Хуснутдинова^{1,3}

АНАЛИЗ ГЕНА КОННЕКСИНА 46 (GJA3) У БОЛЬНЫХ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ВРОЖДЕННОЙ КАТАРАКТОЙ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН

¹ФГБУН Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН, г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет» Минобрнауки России, г. Уфа

Мутации в гене коннексина 46 (GJA3) считаются одними из частых причин развития наследственной врожденной катаракты (НВК).

Целью исследования явился поиск мутаций в гене GJA3 у больных из Республики Башкортостан с наследственной врожденной катарактой (НВК).

Методом прямого секвенирования проведен анализ кодирующей области гена GJA3 у 40 неродственных больных с НВК из Республики Башкортостан. Идентифицированы три изменения нуклеотидной последовательности гена. Одно из них – ранее не описанная мутация c.del1126_1139(p.Asp376Glnfs*69), приводящая к развитию катаракты, – обнаружено в гетерозиготном состоянии у трех членов семьи с аутосомно-доминантной зонулярной катарактой. Два других изменения

нуклеотидной последовательности гена, являющиеся редкими полиморфными вариантами, выявлены у двух неродственных пациентов с НБК: с.398G>A (p.Arg133Gln) (rs143508620) и с.231C>T (p.Phe77Phe) (rs149933083).

Полученные данные имеют значение для разработки оптимальных для исследуемого региона подходов для ДНК-диагностики наследственной врожденной катаракты и эффективных методов генетического консультирования семей больных.

Ключевые слова: наследственная врожденная катаракта; ген коннексина 46 (GJA3); Республика Башкортостан.

I.I. Khidiyatova, M.T. Aznabaev, I.M. Khidiyatova,
S.R. Avkhadeeva, L.U. Dzhemileva, E.K. Khusnutdinova

ANALYSIS OF THE GJA3 GENE IN PATIENTS WITH CONGENITAL CATARACT FROM BASHKORTOSTAN REPUBLIC

Mutations in the connexin 46 (GJA3) gene cause hereditary congenital cataract.

The study aims to search mutations in the GJA3 gene in patients with hereditary congenital cataract from Bashkortostan Republic.

DNA samples of 40 unrelated patients with hereditary congenital cataract from Bashkortostan Republic were analyzed. The analysis was performed by direct sequencing of coding regions of the GJA3 gene. Three different nucleotide alterations were detected. One was previously undescribed mutation c.del1126_1139 (p.Asp376Glnfs*69), resulting in the development of cataracts, found in the heterozygous state in three members of one family with autosomal dominant zonular cataract. Two other changes in the nucleotide sequence of the gene were rare polymorphic variants detected in two unrelated patients with hereditary congenital cataract: c.398G>A (p.Arg133Gln) (rs143508620) and c.231C>T (p.Phe77Phe) (rs149933083).

The findings are the basis for the development of optimal DNA diagnostics of hereditary congenital cataract, and effective methods of genetic counseling of patients and their family members optimal for the investigated region.

Key words: congenital hereditary cataract, connexin 46 (GJA3) gene, Bashkortostan Republic (Russia).

Катаракта – одно из наиболее частых заболеваний органа зрения, нередко приводящих к слепоте. Частота наследственной врожденной изолированной (несиндромальной) катаракты составляет 1-6 случаев на 10000 детей [1]. Среди врожденных катаракт примерно 8-29% имеют наследственный характер [2]. В Республике Башкортостан (РБ) распространенность наследственных врожденных катаракт составляет 0,84 на 10000 населения [3].

Наследственные врожденные катаракты (НБК) фенотипически и генетически гетерогенны, чаще наследуются по аутосомно-доминантному, реже по аутосомно-рецессивному и X-сцепленному типам. На сегодняшний день идентифицировано более 40 генов, ответственных за развитие наследственных форм катаракты. К достаточно частым причинам возникновения наследственных врожденных катаракт (до 15%) относятся мутации в генах коннексинов. Гены коннексинов 50 (Cx50, GJA8) и 46 (Cx46, GJA3), экспрессирующиеся в хрусталике, кодируют структурные белки, участвующие в формировании межклеточных щелевых контактов (gap junctions) – коннексонов, осуществляющих диффузное перемещение между клетками ионов K⁺ и других небольших электролитов и метаболитов размером менее 1 kDa [4]. Этот процесс является крайне важным для нормального функционирования хрусталика, поскольку для него характерно отсутствие кровеносных и лимфатических сосудов, а также нервных волокон, и питание его осуществляется путем диффузии или активного транспорта через капсулу растворенных во внутриглазной жидкости питательных веществ и кислорода. Мутации в генах коннексинов 50 и 46 приводят к нарушению структуры и функ-

ции соответствующих белков, обуславливая развитие врожденной катаракты. К настоящему времени описаны более 35 и 30 соответственно различных мутаций в этих генах, идентифицированных у больных из ряда стран Европы и Азии. Известные мутации приводят к развитию различных фенотипических форм катаракты, наследуемых чаще всего по аутосомно-доминантному типу. Следует отметить, что мажорных мутаций в генах коннексинов 50 и 46 пока не обнаружено, что наряду с наблюдаемой вариабельностью фенотипических признаков наследственной катаракты определяет актуальность изучения популяционных особенностей спектра и частоты мутаций в этих генах, и гено-фенотипических корреляций в семьях больных с выявленными мутациями.

В Республике Башкортостан (РБ), одном из многонациональных регионов Волго-Уральского региона России, характеризующихся значительным своеобразием генофонда населения, исследования генетических основ наследственной катаракты начаты в последние годы. В частности, проведен анализ гена GJA8 у больных РБ с наследственной врожденной катарактой, в результате которого мутации в этом гене были выявлены у 10% обследованных неродственных пациентов. При этом идентифицированы новые, ранее не описанные мутации [5]. Целью данной работы явился поиск мутаций в гене GJA3 у больных РБ с наследственной врожденной катарактой.

Материал и методы

Исследование проведено у 40 неродственных больных с врожденной наследственной катарактой из Республики Башкортостан. Диагноз катаракта установлен на основании общепринятого офтальмологического исследо-

вания, включающего определение остроты зрения, биомикроскопию, рефрактометрию, офтальмоскопию, кератометрию, эхиоиметрию, тонометрию [6]. Наряду с офтальмологическим исследованием амбулаторно по месту жительства проводилось обследование общего состояния пациентов, включающее консультации педиатра, стоматолога, оториноларинголога, невропатолога, общие анализы крови и мочи. На основании анализа данных комплексного исследования у всех обследованных пациентов был установлен изолированный характер катаракты, не сочетающейся с клиническими признаками других заболеваний (неврологических, сердечно-сосудистых, опорно-двигательных и др.). Тип наследования катаракты был установлен на основании проведенного генеалогического анализа в семьях больных. В 80% случаев (n=32) катаракта имела аутосомно-доминантный характер наследования, в 5% (n=2) – аутосомно-рецессивный, в 6-и (15%) семьях тип наследования точно установить не удалось.

С целью определения функциональной значимости выявленных изменений в нуклеотидных последовательностях исследованного гена был проведен скрининг на их наличие/отсутствие как у здоровых членов семей пробандов, так и у контрольных здоровых индивидов (185 человек), жителей РБ различной этнической принадлежности: русские (60 человек), татары (65 человек) и башкиры (60 человек). У всех обследуемых лиц кровь для

ДНК-анализа была получена с их информированного согласия.

Молекулярно-генетическое исследование проведено с использованием стандартных методов: выделение ДНК методом фенольно-хлороформной экстракции из цельной венозной крови [7]; поиск мутаций в кодирующих участках гена *GJA3* методами полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК с использованием олигонуклеотидных праймеров, подобранных с помощью программы Primer3 [8] и последующим прямым секвенированием на автоматическом секвенаторе ABI Prism, модель 3130 XL (Applied Biosystems). Для прогнозирования функциональной значимости впервые выявленной делеции была использована компьютерная программа «Mutation tasting» [9].

Результаты и обсуждение

Ген *GJA3* (MIM 121015, NG_0163991), локализованный в хромосомной области 13q12.11, содержит два экзона, второй из которых кодирующий. В результате анализа кодирующей области гена *GJA3*, проведенного у 40 неродственных больных с врожденной изолированной катарактой, было выявлено 3 типа изменения нуклеотидной последовательности гена.

У пациента татарской этнической принадлежности с врожденной аутосомно-доминантной зонулярной катарактой в гене *GJA3* обнаружена делеция 14-и нуклеотидов – c.del1126_1139 (p.Asp376Glnfs*69) (см. рисунок).

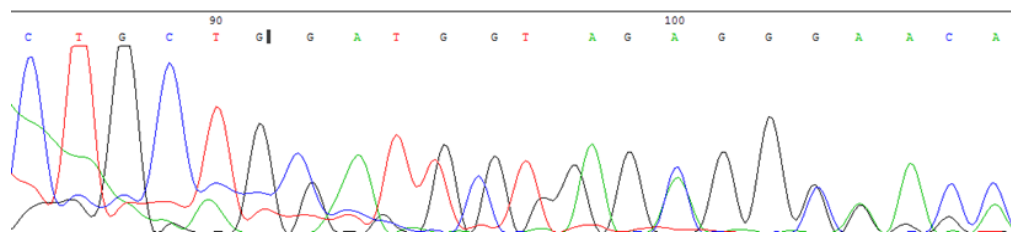


Рис. Секвенирование 2-го экзона гена *GJA3* пациента 1.0: делеция 14-и нуклеотидов (c.del1126_1139)

В семье пробанда данная делеция выявлена у трех больных катарактой в двух поколениях, но не обнаружена у здоровых членов семьи, а также в выборке здоровых лиц контрольной группы. Делеция приводит к сдвигу рамки считывания и изменению сайта сплайсинга, в результате чего происходит удлинение на 26 аминокислот СООН-концевого домена. СООН-концевой домен молекулы коннексина, так же, как и CL-петля подвержен посттрансляционным модификациям, в частности фосфорилированию, играющему важную роль в регуляции сборки и модуляции физиологических свойств каналов. Ранее Maskau с соавт. (1999) [10] была описана инсерция одного нуклеотида (1137insC (fs380)), обнаруженная в китайской

семье с аутосомно-доминантной врожденной зонулярной порошкообразной катарактой. Описанная инсерция приводит к изменению аминокислотной последовательности и удлинению СООН-конца молекулы Сх46 на 31 аминокислоту. Позднее было установлено, что данная мутация приводит к нарушению формирования межклеточных щелевых контактов [11]. Исходя из этого можно предположить, что и выявленная нами делеция c.del1126_1139 (p.Asp376Glnfs*69) может негативно влиять на сборку коннексонов и, соответственно, на последующее формирование межклеточных ионных каналов, приводя в итоге к нарушению взаимодействия волокон хрусталика, что обуславливает его помутнение.

Наряду с вышеописанной делецией у пациентов из обследованной нами выборки в гене *GJA3* были обнаружены две известные нуклеотидные замены. У трех больных из двух башкирских семей выявлена замена цитозина на тимин в 231-м положении нуклеотидной последовательности гена, не приводящая к изменению аминокислотной последовательности белка c.231C>T (p.Phe77Phe) (rs143508620); у одного пациента башкирской этнической принадлежности обнаружена замена гуанина на аденин в 398-м положении нуклеотидной последовательности гена, приводящая к замене аргинина на глутамин в 133-м положении аминокислотной последовательности белка c.398G>A (p.Arg133Gln) (rs149933083). Обе нуклеотидные замены, представленные в базе данных (<http://www.1000genomes.org>), являются редкими полиморфными вариантами, обнаруженными в Европе только в финской популяции, где их частота составляет 4% и 1,5%, соответственно. В исследованной нами выборке башкир (10 неродственных пациентов с врожденной катарактой и 60 контрольных индивидов) частота полиморфного варианта rs143508620 составила 1,4%, rs149933083 – 0,7%. Очевидно, что при таком уровне частот, данные полиморфные варианты не могут являться патогенными мутациями, обуславливающими доминантные формы катаракты.

Заключение. У больных Республики Башкортостан с наследственной изолированной

катарактой из в гене *GJA3* выявлены три изменения нуклеотидной последовательности, одно из которых (c.del1126_1139(p.Asp376Glnfs*69)) – это ранее не описанная делеция, приводящая к сдвигу рамки считывания и удлинению СООН-конца белка коннексина 46. Мутация обнаружена у трех больных с НВК из одной семьи татарской этнической принадлежности. В данной семье заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу; у всех трех пациентов катаракта была врожденной и имела зонулярную форму. Наряду с этим в двух семьях башкирской этнической принадлежности были выявлены два известных, но редких полиморфных варианта – c.231C>T(p.Phe77Phe) и c.398G>A(p.Arg133Gln).

Полученные нами данные пополняют сведения о разнообразии мутаций в гене коннексина 46, приводящих к развитию наследственной катаракты, и об их фенотипическом проявлении. Это вносит вклад в познание патогенеза заболевания, а также его геногеографии, что служит основой для разработки оптимальных для исследуемого региона подходов для ДНК-диагностики и эффективных методов генетического консультирования, включающих пренатальную диагностику в семьях с наследственными формами врожденной катаракты и используемых в настоящее время уже во многих странах мира.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №14-04-97007p_Поволжье_a.

Сведения об авторах статьи:

Хидиятова Индира Ильдаровна – аспирант лаборатории молекулярной генетики человека ФГБУН ИБГ УНЦ РАН. Адрес: 450054, г. Уфа, пр. Октября, 71.

Азнабаев Марат Талгатович – д.м.н., профессор, академик АН РБ, профессор кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Хидиятова Ирина Михайловна – д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУН ИБГ УНЦ РАН, профессор кафедры генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГУ. Адрес: 450054, г. Уфа, пр. Октября, 71. E-mail: im-khid@mail.ru.

Авхадеева Светлана Рудольфовна – к.м.н., ассистент кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Джемилева Лилия Усеиновна – д.м.н., доцент, старший научный сотрудник ФГБУН ИБГ УНЦ РАН. Адрес: 450054, г. Уфа, пр. Октября, 71.

Хуснутдинова Эльза Камилевна – д.б.н., профессор, академик АН РБ, зав. лабораторией молекулярной генетики человека ФГБУН ИБГ УНЦ РАН, зав. кафедрой генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГУ. Адрес: 450054, г. Уфа, пр. Октября, 71.

ЛИТЕРАТУРА

1. The genetics of childhood cataract / P. Francis [et al.] // J. Med. Genet. – 2000. – Vol.37. – P. 481-488.
2. Hejtmancik, J.F. Congenital cataracts and their molecular genetics // J.F. Hejtmancik Semin Cell Dev Biol. – 2008. – Vol. 19(2). – P.134-149.
3. Медико-генетическое изучение населения Республики Башкортостан. Сообщение IX. Разнообразие спектра и отягощенность наследственной патологией органа зрения в 8 районах Республики Башкортостан / О.В. Хлебникова [и др.] // Медицинская генетика. – 2011. – Вып.11(3). – С.43-48.
4. Shiels, A. Genetics of human cataract / A. Shiels, J.F. Hejtmancik // Clin Genet. – 2013. – Vol.84(2). – P.120-127.
5. Хидиятова, И.И. Анализ гена коннексина 50 (*GJA3*) у больных с наследственной врожденной катарактой из Республики Башкортостан / И.И. Хидиятова [и др.] // Медицинская генетика. – 2014. – Вып.13(8). – С.37-41.
6. Шамшинова, А.М. Функциональные методы исследования в офтальмологии / А.М. Шамшинова, В.В. Волков. – М.: Медицина, 1999. – 416 с.
7. Mathew, C. The isolation of high molecular weight eucariotic DNA. Methods in molecular biology / C. Mathew // Ed. Walker J.M. N.Y. Haman press. – 1984. – Vol.2. – P.31-34.
8. Primer3web [Электронный ресурс]. // URL: <http://bioinfo.ut.ee/primer3-0.4.0/primer3/input.htm>
9. Schwarz, J.M. MutationTaster 2: mutation prediction for the deep-sequencing age/ J.M. Schwarz [et al.] // Nat Methods. – 2014. – Vol. 11(4). – P.361-362.

10. Mackay, D. Connexin 46 mutations in autosomal dominant congenital cataract /D. Mackay [et al.]//Am J Hum Genet. – 1999. – Vol. 64(5). – P.1357-64.
11. Pal, J.D. Connexin 46 mutations linked to congenital cataract show loss of gap junction channel function /J.D. Pal [et al.]//Am J Physiol. Cell Physiol. – 2000. – Vol. 279. – P.596-602.

УДК 617-089+616-053.2+616.68-005.1
© Коллектив авторов, 2016

Т.Ш. Икромов, А.М. Мурадов, Х.И. Ибодов,
Б.Дж. Азизов, Дж.Т. Баходуров, П.Т. Каримова
**СОСТОЯНИЕ ЭЛЕКТРОЛИТОВ И КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ
В РАЗЛИЧНЫХ БАСЕЙНАХ СОСУДИСТОГО РУСЛА У ДЕТЕЙ
С УРОЛИТИАЗОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ ХРОНИЧЕСКОЙ
ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

*ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения
Республики Таджикистан», г. Душанбе*

Проанализированы результаты исследования 187 больных детей с двухсторонним уролитиазом, осложненным хронической почечной недостаточностью (ХПН). Выявлено, что в разных бассейнах сосудистого русла в зависимости от стадии хронической болезни почек (ХБП) наблюдается мозаичность показателей электролитов и кислотно-основного состояния (КОС), которые регулируются легкими.

Изучена возможность диагностики раннего интерстициального отека легких на основании артериовенозной разницы содержания натрия в плазме при сравнении параметров оттекающей от легких артериальной крови (ОАК) и притекающей к легким смешанной венозной крови (СВК). Концентрация натрия в плазме ОАК по сравнению с СВК статистически достоверно снижается на 4-10% в зависимости от тяжести состояния больных и стадии ХПН, что указывает на ретенцию натрия легкими, повышение осмолярности, изменение натрий-мембранного градиента, развитие синдрома трансминерализации, являющихся ранними признаками интерстициального отека легких, который ещё не диагностируется рентгенологически и клинически.

Таким образом, выявленные нарушения функции лёгких по регуляции водно-электролитного обмена можно использовать для ранней диагностики интерстициального отека легких по артериовенозной разнице содержания натрия в плазме крови. КОС необходимо корректировать не по показателям венозной кубитальной крови, а по данным артериальной крови.

Ключевые слова: дети, уролитиаз, хроническая почечная недостаточность, электролиты, кислотно-основное состояние, артериовенозная разница.

T.Sh. Ikromov, A.M. Muradov, Kh.I. Ibodov,
B.J. Azizov, J.T. Bakhodurov, P.T. Karimova
**STATE OF ELECTROLYTE AND ACID-BASE STATUS IN DIFFERENT BASINS
OF THE VASCULAR BED IN CHILDREN WITH UROLITHIASIS
COMPLICATED WITH CHRONIC RENAL FAILURE**

The work presents the results of examination of 187 children with bilateral urolithiasis complicated with chronic renal failure. It was revealed that mosaic structure of electrolytes indicators and acid-base status, which are regulated by lungs, can be observed in different basins of vascular beds according to the stage of chronic kidney disease.

Comparison of parameters of arterial blood flowing from the lungs and mixed venous blood flowing to lungs helped to study the possibility of early interstitial pulmonary edema diagnosis based on arterial-venous difference in plasma sodium indicators. Sodium concentration in the plasma of arterial blood, compared with mixed venous blood statistically authentically reduces by 4-10% depending on the severity of condition of patients and the stage of chronic renal failure, which indicates that retention of sodium by lungs, increase of osmolarity, changes in membrane-sodium gradient, development of "transmineralization syndrome", which are the early signs of interstitial pulmonary edema, which may not be diagnosed radiographically and clinically.

Thus, the identified violations of lung function at regulating water and electrolyte exchange can be used for early diagnosis of interstitial pulmonary edema on arterial-venous difference of sodium content in plasma. Acid-base status should be corrected not by indicators of cubital venous blood but according to data of arterial blood.

Key words: children, urolithiasis, chronic renal failure, electrolytes, acid-base status, arterial-venous difference.

При недостаточности фильтрационной, экскреторной и гормональной функций почек у детей уролитиазом, осложненным хронической почечной недостаточностью (ХПН) на легкие, являющиеся одной из защитных детоксифицирующих систем выделительного и метаболического характера, ложится дополнительная нагрузка по выведению эндогенных токсинов [1,3-7]. В связи с тем, что лёгкие динамично реагируют на нарушения водно-электролитного обмена, при поражении почек

очень часто возникают нарушения их функций, в том числе и метаболической, вплоть до развития синдромов нарушения нереспираторных функций легких (СННФЛ) и острого легочного повреждения (СОЛП) [4,5,8]. Многими научными исследованиями убедительно доказана роль ретенции натрия легкими в процессах возникновения СОЛП при острой и хронической почечной недостаточности как у взрослых, так и у детей [1,2,5,6], что и определяет актуальность нашего исследования.

Цель исследования – изучение состояния электролитов и кислотно-основного состояния (КОС) в различных бассейнах сосудистого русла у больных с двухсторонним уролитиазом, осложненным хронической почечной недостаточностью.

Материал и методы

Проанализированы результаты обследования и лечения 187 детей в возрасте от 3 до 18 лет с двухсторонним уролитиазом, осложненным ХПН. Мальчиков было 128 (68,5%), девочек – 59 (31,5%). Одностороннее поражение почки было у 116 (62,2%), двухстороннее – у 47 (24,8%), множественные камни – у 24 (13%) детей.

При поступлении в клинику для оценки состояния больных и выявления стадии ХПН мы придерживались классификации, рекомендованной NKF-K/DOQI (2003 г.). Из 187 больных I стадия была у 73 (39,1%), II стадия – у 59 (31,5%); III стадия – у 23 (12,3%); IV стадия – у 20 (10,7%); V стадия – у 12 (6,4%). Исследуемые больные были разделены на группы в соответствии со стадией.

У всех больных наблюдался хронический калькулезный пиелонефрит: I стадия – у 44 (23,5%), II стадия – у 80 (42,8%) и III стадия – у 63 (33,7%). Хронический калькулезный пиелонефрит II-III стадий наиболее часто встречался со стороны камня, а I-II стадий – в противоположной почке. В зависимости от состояния метаболических функций легких и их влияния на регуляцию водно-электролитного обмена и КОС 4-я группа с 4 ст. ХПН условно разделены на две подгруппы: 4.1. подгруппа – 12 (60,0%) человек и 4.2. подгруппа – 8 (40,0%); 5-я группа 5 ст. ХПН на три подгруппы: 5.1. – 2 (16,6%) человека, 5.2. – 5 (41,7%), 5.3. – 5 (41,7%) человек.

Исходя из целей и задач исследования кровь одновременно забиралась из разных бассейнов: кубитальной вены (ВКК), смешанная венозная кровь (СВК) притекающая к легким из правого желудочка сердца путем его катетеризации через подключичную или кубитальную вены, оттекающая от легких артериальная кровь (ОАК) – путем катетеризации бедренной, локтевой или лучевой артерий. По артерио-венозной (А-В) разнице изученных показателей определялась метаболическая функция легких в регуляции КОС и электролитов.

Изучены концентрации натрия, калия и кальция плазмы, рН крови, истинного бикарбоната (АВ), избытка оснований (ВЕ), парциальное давление углекислого газа (PaCO_2), парциальное давление кислорода (PaO_2), сатурация кислорода (SatO_2) и осмолярность крови обще-

принятым методом на ионметре «Frezenus», КОС – микрометодом Аструпа на аппарате pH/BloodGas/Electrolytes 1650 фирмы Dreger.

Полученные цифровые данные обработаны с использованием методов вариационной и разностной статистик с вычислением $M \pm m$ и оценкой достоверности результатов по критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

При исследовании проб крови в бассейнах ВКК, СВК и ОАК отмечено, что у больных с двухсторонним уролитиазом в 1-й группе скорость клубочковой фильтрации (СКФ) (≥ 90 мл/мин) – 73 (39,0%), во 2-й группе СКФ ($< 89-60$ мл/мин) – 59 (31,5%) и в 3-й группе СКФ (59-30 мл/мин) – 23 (12,3%), по содержанию вышеуказанных элементов так же, как и у практически здоровых детей (ПЗД) особой статистически значимой разницы не выявлено (табл. 1). Изменения концентрации Ca^{2+} в большей мере обусловлены метаболическими нарушениями при уролитиазе, чем нарушением водно-электролитного баланса. В зависимости от прогрессирования стадии ХПН отмечаются сдвиги содержания Na^+ и K^+ в плазме крови к верхним границам, а Ca^{2+} – к нижним. Анализ А-В разницы показателей содержания этих электролитов выявил отсутствие статистически значимых результатов, так как при данных стадиях ХПН, почечные функции хотя и снижены, но компенсированы.

Необходимо отметить, что по данным наших исследований в 1-й, 2-й и 3-й группах больных состояние КОС было в пределах нормы, что объясняется широкими компенсаторными возможностями легочной ткани и её респираторной функции (табл.1). Однако в СВК, по сравнению с ВКК и АК отмечаются сдвиги показателей в сторону нижних границ нормы, в то время как в АК выявлены сдвиги в сторону верхних границ, что указывает на хорошие компенсаторные возможности легких и других буферных систем по поддержанию стабильного КОС крови, несмотря на функциональное снижение возможностей почек как буферного органа.

Анализ показателей СВК и АК и влияния легких на процессы регуляции КОС по А-В разнице показал, что во всех трех группах показатели рН, ВЕ, АВ достоверно статистически увеличены на 0,5% ($P < 0,05$), 60,0% ($P < 0,05$) и 20,8%, ($P < 0,001$) соответственно в 1-й группе; на 1% ($P < 0,001$), 50,0% ($P < 0,05$) и 12,3% ($P < 0,05$) во 2-й группе; на 1,2% ($P < 0,001$), 6,2% и 17,8% ($P < 0,001$) в 3-й группе.

При этом показатели PaCO_2 по А-В разнице достоверно снижаются на 17,1%, 22,7% и

26,3% ($P < 0,001$) соответственно в 1, 2 и 3-й группах больных, а PaO_2 имеет тенденцию к незначительному компенсаторному увеличению, при том что Sat O_2 во всех бассейнах крови, хотя и в пределах нормы, но достоверно повышается в оттекающей от легких артериальной крови. Осмолярность крови в бассейнах ВКК и СВК в 1-й и 2-й группах, в норме, а в 3-й группе незначительно повышена, что связано с повышением содержания мочевины.

При исследовании электролитного состава крови и влияния легких на этот процесс у больных 4-й группы с 4 ст. ХПН СКФ составила 29-15 мл/мин: в 4.1. подгруппе – у 12 (60,0%) больных, в 4.2. подгруппе – у 8 (40,0%); обнаружено недостоверное увеличение концентрации Na^+ и K^+ по сравнению с нормой в СВК и ОАК, при этом А-В разница по этим показателям также статистически не значима. В обеих подгруппах 4-й группы выявлены гипокальциемия, прогрессирующая во 2-й подгруппе во всех заборах ВКК, СВК и ОАК. По данным исследования А-В разницы выявлена достоверная гипокальциемия в крови обеих подгрупп, отмечено её снижение в оттекающей от легких артериальной крови на 2,1% ($P < 0,001$) и 5,4% ($P < 0,05$) соответственно. При этом выявлено отсутствие статистически достоверной А-В разницы по содержанию Na^+ и K^+ в сыворотке крови больных в данных подгруппах, так же как и у ПЗД и больных 1-, 2- и 3-й групп. Только в подгруппе 4.2. содержания Na^+ достоверно снизилось на 1,4% ($P < 0,05$), т.е. имеется ретенция натрия легкими, которая способствует развитию интерстициального отека в них (табл. 2).

Определение показателей кислотно-основного состояния в бассейнах ВКК и СВК показало, что у больных в 4.1. и 4.2. подгруппах наблюдались отклонения в сторону метаболического ацидоза, более выраженные в СВК с незначительным смещением активной реакции крови в кислую сторону на уровень нижней границы и менее. При этом показатели рН в обоих бассейнах после прохождения крови через легкие в ОАК смещались в сторону верхней границы нормы, и А-В разница статистически достоверно увеличилась на 1,6% и 1,7% соответственно в 4.1. и 4.2. подгруппах ($P < 0,05$), т.е. легкие выполняют свою буферную функцию (табл. 2).

Показатели ВЕ и АВ в бассейнах ВКК и СВК в 4.1. и 4.2. подгруппах снижаются на 40,0% и 64,4% ($P < 0,001$), в 4.1., а 4.2. – на 27,7% и 47,7 % ($P < 0,05$) соответственно (табл. 2). При этом в бассейне правого желудочка сердца СВК эти показатели щелочного резерва ниже, чем в

ВКК, так как в кубитальной крови происходит лишь обмен в области предплечья, а в правом предсердии – со всего организма, что более точно отражает состояние КОС и его резерва.

Анализ этих показателей в артериальной крови после прохождения через легкие показал: ВЕ и АВ смещаются в сторону верхней границы нормы, что свидетельствует о достаточно компенсаторных возможностях легких.

Анализ показателей PaCO_2 также указывает, что в бассейнах СВК его концентрация значительно выше, чем в ВКК, и в 4.2. подгруппе выше, чем в 4.1., 3, 2 и 1-ой группах больных. При этом концентрации PaO_2 и SatO_2 во всех бассейнах ВКК, СВК и ОАК в подгруппе 4.1 увеличиваются, а в ОАК в подгруппе 4.2. эти показатели имеют тенденцию к снижению, на что указывает А-В разница, так как у этих групп больных наблюдаются: дыхательная недостаточность I-II степеней, ретенция натрия легкими, субкомпенсированные нарушения гемокоагуляционной функции легких (ГФЛ) и детоксикационной функции легких (ДФЛ), а также повышенная осмолярность (табл. 2).

В 5-ой группе больных – 12 (6,42%) детей с V стадией ХПН (СКФ менее 15 мл/мин) – выделены 3 подгруппы: 5.1. – 16,6% (2 чел.); 5.2. – 41,7% (5 чел.); 5.3. – 41,7% (5 чел.). У детей этих подгрупп отмечены различные нарушения способности легких в регуляции электролитов и КОС (табл. 2). Выявлено, что во всех подгруппах больных в бассейнах ВКК, СВК и ОАК отмечаются увеличение концентрации натрия и калия плазмы и снижение кальция по сравнению со здоровыми и больными 1-, 2-, 3- и 4-й групп.

В 5.1. подгруппе у 16,6% (2) пациентов показатель А-В разницы не имеет достоверного снижения, причем в 5.2. и 5.3. подгруппах выявлена статистически значимая ретенция натрия легкими на 3,7% ($P < 0,05$) и 6,3% ($P < 0,001$) соответственно, что указывает на задержку легкими этого электролита и нарастание внутрилегочного интерстициального отека. Также отмечено увеличение концентрации калия плазмы, но показатели А-В разницы статистически недостоверны. Связано это в первую очередь с нарушением клубочковой фильтрации (КФ) и канальцевой реабсорбции (КР), при которых происходит нарушение калий-натриевого насоса, повреждение мембранного градиента и проявление синдрома трансминерализации, или синдрома больной клетки, на фоне плазменной гипернатриемии и гиперкалиемии. Кроме того, отмечено наличие гипокальциемии в трех под-

группах как в ВКК, так и в СВК и ОАК. При этом в артериальной крови отмечается тенденция к снижению этого элемента во всех подгруппах 5-й группы больных (табл. 2), что, по нашему мнению, связано с потреблением его как фактора свертывания при нарушении гемокоагуляционной функции легких (ГФЛ) в суб- и декомпенсированных стадиях и ретенций в интерстициальное пространство.

При терминальной стадии ХПН отмечаются глубокие нарушения гомеостаза, в том числе водно-электролитного и кислотно-основного состояния крови. Но полученные нами данные по КОС в разных бассейнах сосудистого русла у этих больных показали, что, несмотря на выявление в ВКК метаболического ацидоза, который усугубляется в СВК у больных в 5.1. подгруппе в оттекающей от легких артериальной крови, рН смещается вправо к срединным значениям нормы и А-В разница достоверно увеличивается на 1,7% ($P > 0,05$), что указывает на достаточные компенсаторные возможности легких у этой подгруппы больных. Резервные возможности легких проявились также при изучении показателей АВ, ВВ, несмотря на то, что они были меньше нормы на 32,1% и 64,0% в ВКК и на 35,1% и 80% в СВК, в ОАК они достигли средних значений нормы, А-В разница увеличилась и составила по АВ 50,6% ($P > 0,05$) и по ВВ 60,0% ($P > 0,001$).

Компенсаторные возможности лёгких при исследовании больных 5.1. подгруппы также проявляются по А-В разнице парциального напряжения углекислого газа (PaCO_2), которое достоверно снижается на 14,8% ($P < 0,05$) по сравнению с СВК. Но в выявленном снижении в ОАК парциального напряжения кислорода и насыщения гемоглобина кислородом кроме других причин, ведущими мы считаем преципитацию легкими фибриногена и нарушение ГФЛ, так как при этой стадии ХПН происходит гиалинизация сурфактанта и приципитуемого фибриногена, что значительно затрудняет обмен газов через альвеоло-капиллярную мембрану в то время, когда резервные возможности в регуляции КОС еще сохранены, т.е. легкие выполняют газообменную функцию и функцию органа-буфера.

Таким образом, можно отметить, что у больных 5.1 подгруппы наблюдается активное участие легких в регуляции КОС и газового состава крови компенсированного характера. У 41,7% (5 чел.) больных 5.2. подгруппы показатели Na^+ в ОАК статистически достоверно снижаются на 3,7% ($P > 0,05$) по сравнению с

показателями СВК в 5.1. и 5.2 подгруппах, что указывает на ретенцию легкими этого электролита и создание предпосылок для интерстициального отека, при этом также отмечается повышение осмолярности во всех бассейнах, наиболее значимое в артериальной крови.

Остальные показатели электролитов, PaCO_2 и PaO_2 по В-А разнице не имеют статистически значимых отличий, т.е. как притекающая СВК, так и оттекающая артериальная кровь имеют аналогичный газовый состав, что указывает на субкомпенсированные нарушения. Значительные декомпенсированные нарушения выявлены у 41,7% (5) больных 5.3 подгруппы: отмечается выраженное снижение В-А разницы по Na^+ в плазме, концентрация которого статистически достоверно снизилась на 6,3% ($P > 0,01$), что значительно выше, чем в других группах и подгруппах этих больных. У этих пациентов отмечается усугубление процесса задержки легкими натрия и кальция, выраженное нарушение натрий - мембранного градиента, указывающее на более выраженное нарушение клеточных мембран по сравнению с предыдущими подгруппами, что проявляется клиническими и рентгенологическими признаками, усилением интерстициального отека лёгких и «синдромом трансминерализации» (табл. 2).

В 5.3. подгруппе по сравнению с другими подгруппами отмечается потеря легкими способности регулировать КОС, так как в бассейне ВКК отмечается метаболический ацидоз, который нарастает в СВК и, проходя через легкие, не только не корректируется, а, наоборот, сдвиг влево становится более выраженным, а показатели А-В разницы по АВ и ВЕ, PaCO_2 и PaO_2 не имеют статистически выраженных изменений, указывающих на потерю легкими регулирующей способности и являются показанием для проведения ИВЛ и ультрафильтрации (табл. 2).

Таким образом, у больных 5-й группы со СКФ менее 15 мл/мин выявлены нарушения в виде плазменной гипернатриемии, гиперкалиемии и гипокальциемии в разных бассейнах ВКК, усугубляющиеся в СВК и ОАК в подгруппах. Во всех подгруппах 5-й группы выявляются ретенция натрия легкими, повышение осмолярности, усугубляющиеся от 1- к 3-й подгруппе. Метаболический ацидоз корректируется в 1- и 2-й подгруппах, а в 3-й подгруппе легкие сами усугубляют этот процесс, утратив способность в регуляции КОС и основного резерва. Как указывалось выше, эти процессы связаны с нарушениями ГФЛ и ДФЛ, которые имеют стадийность нарушения.

Таблица 1

Некоторые показатели электролитов и кислотно-основного состояния
в различных бассейнах сосудистого русла у детей с уролитиазом, осложненным ХПН I-III ст. (M±m)

Показатели	1-я группа n=73 (39,03%) СКФ ≥90 мл/мин		2-я группа n=59 (31,55%) СКФ 89-60 мл/мин		3-я группа n=23 (12,3%) СКФ 59-30 мл/мин	
	ВКК	А-В разница, %	ВКК	А-В разница, %	ВКК	А-В разница, %
Na ⁺ плазмы, ммоль/л	137,3±0,6	0,14	141,1±0,1	-0,4	141,5±0,3	0,5
K ⁺ плазмы, ммоль/л	5,56±2,4	-0,9	4,51±0,6	-0,2	4,75±2,4	1,03
Ca ²⁺ плазмы, ммоль/л	2,5±0,04	+0,4	2,28±0,05	+0,9***	2,12±0,15	-1,4
РН	7,39±0,02	+0,5 *	7,39±0,03	+1,0***	7,33±0,03	+1,2***
AB, ммоль/л	20,3±0,6	+20,8**	21,2±0,6	+12,3*	22,1±0,7	+17,8***
BE, ммоль/л	-1,9±0,3	-33,3	1,2±0,4	-12,5	1,7±0,2	+18,8
PaCO ₂ , мм рт.ст.	43,2±0,8	-17,1***	44,5±1,0	-22,7***	46,7±1,2	-26,3***
PaO ₂ , мм рт.ст.	104±3,8	+1,0	99±5,2	+1,3	95,9±4,6	3,0
SatO ₂ , %	92,3±1,7	+ 2,2	93,3±1,3	+1,5	92,8±1,4	+1,7
Осмолярность (Osm)	287,4±3,4	+0,14	296,5±3,1	-0,24	305,9±6,7	-0,82

* P < 0,05; **P < 0,01; ***P < 0,001.

Таблица 2

Некоторые показатели электролитов и кислотно-основного состояния
в различных бассейнах сосудистого русла у детей с уролитиазом, осложненным ХПН IV-V ст. (M±m)

Показатели	4-я группа, n=20 (10,7%) СКФ 30-15 мл/мин				5-я группа, n=12 (6,42%) СКФ менее 15 мл/мин					
	4.1 подгруппа n=12 (60,0%)		4.2. подгруппа n=8 (40,0%)		5.1. подгруппа n=2(16,6%)		5.1. подгруппа n=2(16,6%)		5.1. подгруппа n=2(16,6%)	
	ВКК	А-В раз- ница, %	ВКК	А-В раз- ница, %	ВКК	А-В раз- ница, %	ВКК	А-В раз- ница, %	ВКК	А-В раз- ница, %
Na ⁺ плазмы, ммоль/л	146,2±0,3	-1,0	147,8±0,4	-1,4*	153,8±1,3	-2,7	155,6±1,4	-3,7*	160,9±0,8	-6,3**
K ⁺ плазмы, ммоль/л	5,7±0,2	-1,7	5,8±0,4	-1,7	5,8±0,2	-5,1	5,78±0,6	+0,5	5,94±0,2	+1,6
Ca ²⁺ плазмы, ммоль/л	2,03±0,04	-2,1***	1,94±0,05	-5,4*	1,92±0,04	-6,7	1,88±0,03	-7,4	1,75±0,03	+1,3
РН	7,30±0,02	+1,6**	7,28±0,05	+1,7*	7,27±0,06	+1,7*	7,26±0,02	+1,2	7,25±0,03	-0,3
AB, ммоль/л	20,4±0,4	28,6***	18,8±0,3	44,9***	16,3±0,7	+50,6*	15,6±0,4	+36,7***	13,4±1,0	+27,7
BE, ммоль/л	-3,5±0,02	-46,3***	-3,8±0,07	-52,3***	-4,1±0,2	-60,0 ***	-4,3±0,3	-73,3***	-5,3±0,2	+5,3
PaCO ₂ , мм рт.ст.	47,9±1,3	-27,4***	49,7±2,1	-9,5*	50,2±1,6	-14,8*	50,9±0,6	-1,6	52,3±0,7	+0,8
PaO ₂ , мм рт.ст.	92,1±2,1	+1,2	91,7±1,9	+0,8	89±1,8	-1,1	87±2,2	-1,8	84±1,9	-1,2
SatO ₂ , %	91,5±1,0	+0,2	91,2±1,0	-0,2	89±1,2	-1,1	87±1,5	-1,2	83±0,6	-1,2
Осмолярность (Osm)	310±6,5	-1,6	314±7,5	0,3	333±7,3	+0,3	337±8,1	-2,6	343±10,4	-6,6

*P < 0,05; **P < 0,01. ***P < 0,001.

Выводы

1. У детей с уролитиазом, осложненным ХПН, в разных бассейнах сосудистого русла в зависимости от стадии наблюдается мозаичность показателей электролитов и КОС. Выявлены наиболее выраженные нарушения функций легких по регуляции КОС и электролитов при IV-V стадиях ХПН.

2. Нарушения функции лёгких по регуляции водно-электролитного обмена можно использовать для ранней диагностики интерстициального отека легких по А-В разнице натрия в плазме крови. Снижение concentra-

ции натрия в ОАК по сравнению с СВК указывает на интерстициальный отёк легких, который не диагностируется рентгенологически и клинически.

3. В связи с высокой компенсаторной возможностью легких дисбаланс КОС необходимо корректировать в соответствии с показателями артериальной крови, а не ВКК, так как у 58,3% больных ХПН в терминальной и I, II, III и IV стадиях легкие сами справляются с метаболическим ацидозом, и избыток бикарбоната натрия может усугубить и без того тяжелое состояние больных.

Сведения об авторах статьи:

Икромов Турахон Шарбатovich – к.м.н., ассистент кафедры детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан». Адрес: 734026, г. Душанбе, ул. И. Сомони, 59. E-mail: ikromov0368@mail.ru.

Муратов Алишер Мухтарovich – д.м.н., профессор, зав. кафедрой эфферентной медицины и интенсивной терапии ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан». Адрес: 734026, г. Душанбе, ул. И. Сомони, 59. E-mail: AlisherMuradov@mail.ru.

Ибодов Хабибулло Ибодович – д.м.н., профессор кафедры детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан». Адрес: 734026, г. Душанбе, ул. И. Сомони, 59. E-mail: ibodov49@mail.ru.

Азизов Бахром Джурахович – к.м.н., доцент, зав. кафедрой детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан». Адрес: 734026, г. Душанбе, ул. И. Сомони, 59. E-mail: dr.azizov@mail.ru.

Баходуров Джора Тураевич – к.м.н., ассистент кафедры детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан». Адрес: 734026, г. Душанбе, ул. И. Сомони, 59. E-mail: dr.zhora@mail.ru.

Каримова Парвина Туйгуновна – соискатель кафедры эфферентной медицины и интенсивной терапии ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан». Адрес: 734026, г. Душанбе, ул. И. Сомони, 59. E-mail: karimova.parvina77@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зависимость изменений электролитов крови от нарушений кислотно-щелочного состояния у детей в условиях лечения в реанимационном отделении / М.С. Закревская [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – № 5 (134). – С. 129-131.
2. Иванов, Д.Д. Хроническая болезнь почек и хроническая почечная недостаточность у детей / Д.Д. Иванов // Нефрология. – 2006. – Т. 10, №3. – С. 123-126.
3. Литвицкий, П.Ф. Нарушения кислотно-основного состояния / П.Ф. Литвицкий // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 83-92.
4. Малкоч, А.В. Дисметаболические нефропатии и мочекаменная болезнь / А.В. Малкоч // Нефрология детского возраста: практическое руководство по детским болезням. – М.: Медпрактика, 2005. – Т. 6. – С. 472-516.
5. Мурадов, А.М. Синдром нарушений нереспиаторных функций легких / А.М. Мурадов. – Душанбе: Sumap, 2000. – 283 с.
6. Раздолькина Т.И. Особенности хронической почечной недостаточности у детей / Т.И. Раздолькина // Трудный пациент. – 2013. – № 2. – С. 16-19.
7. Comparison of spiral CT and US in the evaluation of paediatric urolithiasis / S. Oner [at al.] // JBR-BTR. – 2004. – Vol. 87 (5). – P. 219-223.
8. Cystine calculi in children: the results of a metabolic evaluation and response to medical therapy / A. Tekin [at al.] // J. Urol. – 2001. – Vol. 165 (6 Pt 2). – P. 2328-2330.
9. Paediatric urolithiasis: 15 years of local experience with minimally invasive endourological management of paediatric calculi / Raza A. [at al.] // J. Urol. – 2005. – Vol. 174 (2). – P. 682-685.

УДК 618.3-06

© Коллектив авторов, 2016

И.В. Сахаутдинова¹, Л.Ф. Азнабаева¹, Л.Р. Ложкина¹, Н.Н. Курчатова² РОЛЬ ПРОГЕСТЕРОНА В ТЕРАПИИ УГРОЗЫ ПРЕРЫВАНИЯ У ПЕРВОБЕРЕМЕННЫХ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России, г. Уфа

Исследования последних лет показали, что одной из основных причин самопроизвольного прерывания беременности является аутоиммунный ответ с превалированием цитокинов воспалительного типа, которые способствуют усилению реакции отторжения с развитием иммунного ответа по клеточному пути и преобладанием его над гуморальным, в то время как дисбаланс в сторону которого является наиболее важным и ответственным за сохранение беременности. Были изучены результаты лечения угрозы прерывания у 87 первобеременных женщин, которые составили основную группу на ранних сроках (4-7 недель). В контрольную группу вошли 56 первобеременных женщин с физиологически протекающей беременностью. Было показано, что назначение прогестероновой поддержки с целью пролонгирования беременности обеспечивает блокирование интерлейкинового каскада по Th1-пути и активности по Th2-пути.

Ключевые слова: воспалительные цитокины, беременность, первобеременные, интерлейкина каскад, прогестерона.

I.V. Sakhautdinova, L.F. Aznabaeva, L.R. Lozhkina, N.N. Kurchatova THE ROLE OF PROGESTERONE IN THREATENING MISCARRIAGE THERAPY IN PRIMIGRAVIDAS

Recent researches have shown that one of the main reasons for spontaneous abortion is autoimmune response with prevalence of inflammatory cytokines. They enhance rejection reaction with the development of cell way of immune response prevailing humoral immunity. Their imbalance is the most important and responsible for pregnancy maintenance. We have studied the results of treatment of threatening miscarriage treatment in 87 primigravidas, which made up the main group of early pregnancy (4-7 weeks). Control group included 56 primigravidas with physiological pregnancy. The study shows, that progesterone administration aimed to prolong pregnancy provides interleukin cascade blockage by Th1 way and activity by Th2 way.

Key words: inflammatory cytokines, pregnancy, primigravidas, interleukin cascade, progesterone administration.

Исследования последних лет показали, что одной из основных причин самопроизвольного прерывания беременности является аутоиммунный ответ с превалированием цитокинов воспалительного типа, которые способствуют усилению реакции отторжения с развитием иммунного ответа по клеточному пути и преобладанием его над гуморальным, в то время как дисбаланс в сторону которого является

наиболее важным и ответственным за сохранение беременности [1,2,6,18,19,20,22,23].

У первобеременных роль инфекционных агентов при формировании ранних потерь беременности изучена недостаточно.

Роль воспалительных агентов (бактериальных и вирусных) в патогенезе ранних потерь беременности оценивается по-разному. По мнению некоторых авторов, инфекция

имеет значение только при прерывании первой беременности. Тогда как, по мнению В.М. Сидельниковой, вялотекущие вирусная и бактериальная инфекции являются основной причиной привычного невынашивания беременности. Частота бессимптомного персистирования условно-патогенных микроорганизмов в эндометрии женщин с воспалительным генезом выкидыша в анамнезе составляет 67,7%, что приводит к развитию хронического эндометрита, запуская тем самым каскад эндокринных и аутоиммунных нарушений, приводящих к прерыванию беременности [13]. Хронический эндометрит как причина угрозы прерывания беременности в 2 раза более значим по сравнению с истинным дефицитом прогестерона, который отмечается лишь у 15% женщин с невынашиванием беременности [7,17,21]. На фоне хронического эндометрита происходит увеличение концентрации провоспалительных цитокинов, которые проводят к активации протромбиназы, что в свою очередь приводит к тромбозам, ограничивая инвазию трофобласта и нарушая его нормальное формирование, и в итоге – к выкидышу первого триместра. По мнению В.Е. Радзинского (2011), обеспечение иммунной толерантности в условиях продуктивного эндометрита невозможно, поэтому около 80% необъяснимых репродуктивных потерь связывают с иммунными нарушениями.

Одной из концепций, описывающих изменения регуляторных механизмов иммунной системы во время беременности, является гипотеза о переключении иммунного ответа, опосредованного Т-хелперами 1-го типа (Th1), на иммунный ответ, опосредованный Т-хелперами 2-го типа (Th2). Провоспалительные цитокины, продуцируемые Th1-лимфоцитами, обладают не только прямым эмбриотоксическим эффектом, но ограничивают инвазию трофобласта, нарушая его нормальное формирование. Их избыточное количество ведет к активации протромбиназы, что обуславливает возникновение тромбозов, инфарктов трофобласта и его отслойку, и в конечном итоге – прерывание беременности в I триместре. Th2-лимфоциты, наоборот, продуцируют регуляторные цитокины и стимулируют гуморальный иммунитет. Необходимость назначения прогестероновой поддержки у женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (привычное невынашивание беременности, беременность после ЭКО) на фоне подтвержденного хронического эндометрита, доказано многими исследователями [3,4,13] и на сегодняшний день не вызывает сомнения [9-12,15-17,25,26].

Вместе с тем работ, посвященных изучению вопросов иммуномодулирующего влияния прогестерона на динамику изменения цитокинового профиля при назначении прогестероновой поддержки в терапии угрозы прерывания беременности на ранних сроках у первобеременных, на сегодняшний день недостаточно.

Цель исследования – изучение влияния прогестерона на динамику изменения цитокинового профиля в терапии угрозы прерывания беременности у первобеременных на ранних сроках.

Материал и методы

Были изучены результаты лечения при угрозе прерывания беременности на ранних сроках (4-7 недель) у 87 первобеременных женщин, которые составили основную группу. Угроза прерывания беременности была подтверждена по данным УЗИ наличием ретрохориальной гематомы. Прогестерон назначался по общепринятой схеме в дозе 40 мг однократно и далее по схеме 10 мг каждые 8 часов.

В контрольную группу вошли 56 первобеременных женщин с физиологически протекающей беременностью.

Женщины в обеих группах были в возрасте от 18 до 35 лет. Средний возраст женщин в обеих группах статистически не отличался и составил $25,5 \pm 4,6$ и $24,7 \pm 5,8$ года соответственно.

Всем беременным было проведено общепринятые клиничко-лабораторное, инструментальное и ультразвуковое исследования.

Оценку спонтанной и митогениндуцированной (фитогемагглютинин) продукции провоспалительных (IL-1 β , IL-6, ИНФ- α , ИНФ- γ) и противовоспалительных (IL-10 и рецептор антагониста IL-1 – РАИЛ-1) цитокинов проводили с использованием тест-систем ЦИТОКИН-СТИМУЛ-БЕСТ (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирская область) в цельной крови первобеременных. Забор 2 мл крови проводили натошак из локтевой вены обследуемых женщин в стерильных условиях с использованием раствора антикоагулянта. Инкубацию проводили в течение 24 часов, затем после центрифугирования собирали надосадок и замораживали при температуре -18 градусов. После разморозки биологического материала проводили количественное определение концентрации цитокинов методом иммуноферментного анализа с использованием соответствующих тест-систем. Определение уровней продукции цитокинов в крови осуществляли двукратно с интервалом 10 дней. Биометрический анализ осуществлялся с использованием пакета Statistica 6 и программы Microsoft Excel. Во всех процедурах статистиче-

ского анализа критический уровень значимости p принимался $<0,05$.

Результаты

Динамика изменения цитокинового профиля в основной и контрольной группах показала следующее. Результаты динамического исследования продукции цитокинов до начала лечения представлены в табл. 1.

У беременных женщин с физиологическим течением отмечалось изменение продукции цитокинов. Выявлена активация спон-

танной продукции в отношении ИЛ-6, ИФ- γ и РАИЛ-1. Оценка показателей индуцированной продукции показала разнонаправленные изменения – повышалась способность к синтезу ИЛ-10 (100 раз), ИЛ-1 β (2 раза) и РАИЛ-1 (2 раза) (Th2-путь) и снижалась в отношении ИФ- γ (в 5 раз) (Th1-путь). Показатели индекса стимуляции (ИС) продукции цитокинов также значимо увеличивались в отношении ИЛ-10 (100 раз), ИЛ-1 β (50 раз) и РАИЛ-1 (в 6 раз) и снижались ИС для ИФ- γ (в 4 раза).

Таблица 1

Особенности цитокинового профиля у первобеременных женщин.

Показатели, пг/мл	Исследуемые группы		
	первобеременные женщины		небеременные женщины
	физиологическое течение	угроза прерывания	
ИЛ-10 спонт.	7,47 $\pm$ 2,44	4,69 $\pm$ 0,69	6,05 $\pm$ 0,69
ИЛ-10 индуц.	412,69 $\pm$ 32,66***	260,57 $\pm$ 66,61***	40,17 $\pm$ 15,23
ИС ИЛ-10	147,61 $\pm$ 31,70***	56,44 $\pm$ 15,59*	6,67 $\pm$ 1,62
ИЛ-6 спонт.	111,80 $\pm$ 37,22*	31,13 $\pm$ 11,31	12,03 $\pm$ 5,92
ИЛ-6 индуц.	10698,50 $\pm$ 945,49	9712,96 $\pm$ 2432,03	8500,56 $\pm$ 549,62
ИС ИЛ-6	866,81 $\pm$ 241,30	521,23 $\pm$ 155,41	708,00 $\pm$ 101,52
ИЛ-1 β спонт.	70,17 $\pm$ 39,08	10,44 $\pm$ 2,85**	50,06 $\pm$ 12,5
ИЛ-1 β индуц.	1115,62 $\pm$ 193,61**	1041,40 $\pm$ 34,15***	440,15 $\pm$ 28,92
ИС ИЛ-1 β	450,70 $\pm$ 178,66*	149,61 $\pm$ 41,11**	8,80 $\pm$ 5,12
ИФ- γ спонт.	16,80 $\pm$ 2,41**	23,90 $\pm$ 6,31*	4,18 $\pm$ 2,51
ИФ- γ индуц.	252,76 $\pm$ 43,31***	172,42 $\pm$ 53,01***	1200,28 $\pm$ 32,56
ИС ИФ- γ	55,01 $\pm$ 27,10***	8,87 $\pm$ 2,49***	300,45 $\pm$ 11,89
ИФ- α спонт.	2,17 $\pm$ 0,47	2,85 $\pm$ 0,77	1,05 $\pm$ 0,62
ИФ- α индуц.	6,89 $\pm$ 4,19	3,16 $\pm$ 0,85	3,02 $\pm$ 0,56
ИС ИФ- α	9,59 $\pm$ 7,17	0,69 $\pm$ 0,17*	3,00 $\pm$ 1,04
РАИЛ-1- спонт.	939,45 $\pm$ 178,23*	800,74 $\pm$ 236,90	450,08 $\pm$ 124,56
РАИЛ-1- индуц.	7585,30 $\pm$ 665,29***	8306,10 $\pm$ 1809,50**	1700,12 $\pm$ 427,31
ИС РАИЛ-1	15,96 $\pm$ 2,66***	26,51 $\pm$ 14,30	3,78 $\pm$ 1,78

* Показатели отличаются от данных группы небеременных женщин со статистической достоверностью $p < 0,05$;

** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Полученные данные свидетельствуют о развитии уже на ранних сроках беременности (4-7 недель) активации противовоспалительной сети цитокинов (РАИЛ-1 спонт. и индуц. с последующим присоединением ИЛ-10 ин-

дуц.) и наличии признаков развития клеточного пути иммунного ответа (ИФ- γ спонт.) с последующим его угнетением (ИФ- γ индуц.) и переключением направленности по гуморальному пути (ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-1 β).

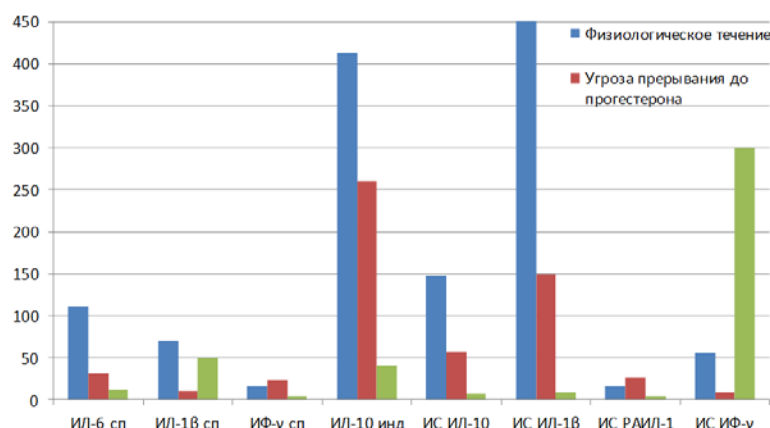


Рис. Продукция цитокинов клетками крови у первобеременных женщин, пг/мл;
ИС – индекс стимуляции продукции цитокинов

У женщин с угрозой прерывания беременности были выявлены отличия в цитокиновой регуляции (см. рисунок).

Результаты исследования цитокиновой регуляции через 10 дней показали, что при

физиологическом течении беременности все показатели оставались на прежнем уровне, отмечался лишь незначительный рост спонтанной продукции ИЛ-10 (с 7,47 $\pm$ 2,44 до 32,61 $\pm$ 18,97 пг/мл, $t=1,3$), что свидетельствует

о нарастании значимости гуморального пути иммунного реагирования. Показатели ИС продукции цитокинов практически не менялись.

Назначение прогестерона при угрозе прерывания беременности способствовало норма-

лизации показателей спонтанной продукции ИЛ-6 до значений, наблюдаемых при физиологической беременности, отмечалась выраженная тенденция к низкой продукции ИЛ-1 β (исходно низкой спонтанной – $t=1,34$ и снижению ФГА-индуцированной – $t=1,2$) (табл. 2).

Таблица 2

Цитокиновый профиль у первобеременных женщин			
Показатели, пг/мл	Исследуемые группы		
	угроза прерывания беременности		физиологическое течение
	при поступлении	после прогестерона	
ИЛ-10 спонт.	4,69±0,69	4,76±2,16	32,61±18,97
ИЛ-10 индуц.	260,57±66,61	270,56±98,10	358,63±45,04
ИС ИЛ-10	56,44±15,59	83,64±27,74	122,39±24,04
ИЛ-6 спонт.	31,13±11,31	148,11±84,21	85,52±35,09
ИЛ-6 индуц.	9712,96±2432,03	9732,60±3849,10	9052,70±1388,40
ИС ИЛ-6	521,23±155,41	86,87±30,47**	946,19±285,77
ИЛ-1β спонт.	10,44±2,85	9,79±3,67	63,41±39,84
ИЛ-1β индуц.	1041,40±34,15	605,74±268,05	1069,46±272,54
ИС ИЛ-1β	149,61±41,11	78,71±33,27*	206,91±53,30
ИФ-γ спонт.	23,90±6,31	748,45±474,99	17,15±1,77
ИФ-γ индуц.	172,42±53,01	379,19±243,84	226,10±49,35
ИС ИФ-γ	8,87±2,49	4,52±2,28*	18,79±4,57
ИФ-α спонт.	2,85±0,77	1,68±0,66	1,71±0,32
ИФ-α индуц.	3,16±0,85	1,35±0,53	5,73±4,06
ИС ИФ-α	0,69±0,17	8,07±4,77	4,02±1,75
РАИЛ- 1 спонт.	800,74±236,90	1020,20±462,5	886,30±212,00
РАИЛ-1 индуц.	8306,10±1809,50	7296,90±2141,90	7548,30±961,00
ИС РАИЛ-1	26,51±14,30	15,83±5,08	19,16±3,31

* Показатели отличаются от данных группы первобеременных женщин с физиологическим течением со статистической достоверностью $p<0,05$; ** - с $p<0,01$; *** - с $p<0,001$.

Показатели индекса стимуляции (ИС) продукции цитокинов свидетельствовали о нормализации исходно низкого ИЛ-10 и дальнейшем усугублении в отношении ИЛ-6, ИЛ-1 β и ИФ- γ по сравнению с данными при физиологической беременности.

Полученные данные свидетельствуют, что на фоне прогестерона включаются механизмы цитокиновой регуляции противовоспалительного характера (рецепторного антагониста ИЛ-1 (РАИЛ-1) и ИЛ-10) и угнетения продукции цитокинов провоспалительной направленности (ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИФ- γ).

Таким образом, цитокиновая регуляция у

первобеременных с угрозой прерывания характеризуется превалированием активации Th1-пути (клеточного) над гуморальным (Th2) в виде сниженной продукции ИЛ-6 (спонт., $p<0,05$) и ИЛ-10 (индуц., $p<0,05$) и высоких значений ИФ- γ , что согласуется с ранее проведенными исследованиями [5,13,26]. Назначение прогестерона при угрозе прерывания беременности у первородных способствовало активации механизмов цитокиновой регуляции противовоспалительного характера (рецепторного антагониста ИЛ-1 (РАИЛ-1) и ИЛ-10) и угнетению продукции цитокинов провоспалительной направленности (ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИФ- γ).

Сведения об авторах статьи:

Сахаутдинова Индира Венеровна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 3 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8 (347) 2465344. E-mail: bgmu.ag@yandex.ru.

Азнабаева Лиля Фаритовна – д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8 (347) 251-03-39.

Ложкина Лариса Расильевна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 3 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8 (347) 2465344. E-mail: bgmu.ag@yandex.ru.

Курчатова Нелли Наилевна – к.б.н., зав. клинико-диагностической лаборатории ФГБУ ВЦГПХ Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. Р. Зорге, 67/1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сухих, Г.Т. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности [Электронный ресурс] / Г.Т. Сухих, Л.В. Ванько // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 1. URL: <http://www.aig-journal.ru/archive/article/11065>
2. Бапаева Т.Б. Взаимосвязь между прогестероном и цитокинами при привычном невынашивании беременности / Т.Б. Бапаева, Н.М. Мамадалиева // Проблемы репродукции. – 2005. – № 5. – С. 93-96.
3. Волкова, Е.Ю. Прегравидарная подготовка женщин с нарушением репродуктивной функции и «тонким» эндометрием: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2014. – 145 с.
4. Профилактика привычного невынашивания у пациенток с неразвивающейся беременностью на фоне хронического эндометрита / И.Б. Манухин [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 5. – С. 76-80.
5. Питимирова, Л.Н. Особенности аллельного полиморфизма генов интерлейкинов и цитокиновый баланс женщин с невынашиванием беременности / Л.Н. Питимирова, Е.А. Загородцева, Б.Ю. Гумилевский // Акушерство и гинекология. – 2014. – №3. – С. 33-38.

6. Причины и дифференцированное лечение раннего невынашивания беременности: руководство для врачей / под ред. А.П. Милованова, О.Ф. Серовой. – М.: Студия МДВ, 2011. – 214 с.
7. Радзинский, В.Е. Акушерская агрессия. – М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2011. – 688 с.
8. Радзинский, В.Е. Парадоксы ранних сроков беременности. – М., 2011. – 24 с.
9. Провоспалительные цитокины и их роль в генезе привычного невынашивания беременности / В.Е. Радзинский [и др.] // Гинекология. – 2004. – Т. 6, № 6. – С. 330-332.
10. Радзинский, В.Е. Генетические и иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности / В.Е. Радзинский, Е.Ю. Запертова, В.В. Мисник // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 6. – С. 24-29.
11. Радзинский В.Е. Значение балльного скрининга перинатального риска / В.Е. Радзинский, И.Н. Костин, М.Л. Мамедова // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2007. – № 5. – С. 65-70.
12. Радзинский В.Е. Комплексный подход к лечению неразвивающейся беременности в ранние сроки / В.Е. Радзинский, И.Ю. Майскова, В.И. Димитрова // Гинекология. – 2008. – Т. 10, № 1. – С. 42-45.
13. Сидельникова, В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием беременности. – М., 2011. – 224 с.
14. Сидельникова, В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: методические пособия и клинические протоколы. – М., 2011. – 219 с.
15. Сидельникова, В.М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – Т. 7, № 2. – С. 62-64.
16. Сидельникова, В.М. Профилактика и лечение угрожающих преждевременных родов // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 3. – С. 43-47.
17. Сидельникова, В.М. Терапия аутоиммунных нарушений у пациенток с антифосфолипидным синдромом // Российский медицинский журнал. – 2003. – № 1. – С. 44.
18. Тетруашвили, Н.К. Роль иммунных взаимодействий на ранних этапах физиологической беременности и при привычном выкидыше // Иммунология. – 2008. – № 2. – С. 124-129.
19. Усова, А.В. Оценка основных показателей цитокинового профиля у женщин с угрозой прерывания беременности и на фоне ее лечения: дис... канд. мед. наук. – Омск, 2010. – 123 с.
20. Усова, А.В. Содержание про- и противовоспалительных цитокинов у женщин с невынашиванием беременности после проведения сохраняющей терапии / А.В. Усова, Ю.В. Начаров, Т.М. Соколова // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. XV, № 2. – С. 50-52.
21. Хронический эндометрит – проблема и решения / А.З. Хашукоева [и др.] // Лечащий врач. – 2012. – № 3. – С. 50-52.
22. Цитокиновый профиль женщин с угрозой прерывания беременности и его модуляция препаратом Дюфастон / Н.Ю. Сотникова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2006. – Т. LV, № 2. – С. 42-45.
23. Шмагель К.В., Черешнев В.А. Иммулитет беременной женщины. – М.: Медицинская книга, 2003. – 225 с.
24. Casart Y. Serum Levels of interleukin-6, interleukin-1beta and human chorionic gonadotropin in pre-eclamptic and normal pregnancy / Y. Casart, K. Tarrazzi, M. Camejo // Gynecol. Endocrinol. – 2007. – Vol. 23, № 5. – P. 300-20.
25. Haas D.M. Progesteron for preventing miscarriage / D.M. Haas, P.S. Ramsey // Cochrane database of systematic reviews. – 2008. – № 2. – CD003511. doi: 10.1002/14651858.
26. Salomonsen L.A. Cytokines and chemokines during embryoimplantation: roles in implantation and early placentation // Semin. Reprod. Med. – 2007. – Vol. 25, № 6. – P. 437-44.
27. Progestogen for treating threatened miscarriage (Review) / H.A. Wahabi [et al.] // The Cochrane Library. – 2011. – Issue 12: CD005943

УДК 618.11-006.2-177

© Коллектив авторов, 2016

И.В. Сахаутдинова, Т.П. Кулешова, Э.М. Зулкарнеева, Р.Н. Хабибуллина
**ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЯИЧНИКОВ У ПАЦИЕНТОК
 РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ЭНДОМЕТРИОИДНЫМИ КИСТАМИ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа*

Под нашим наблюдением находились 164 женщины с эндометриоидными кистами яичников (ЭКЯ) с нереализованной репродуктивной функцией. В первую группу вошла 71 женщина с ЭКЯ размером до 3 см, получавшая гормональное лечение. Во вторую группу – 93 пациентки с ЭКЯ размером более 3 см, которым проводилось комбинированное лечение (на первом этапе хирургическое лечение, на втором – гормональное).

Результаты оценки овариального резерва до и после применения различных методов лечения на основании ультразвуковых (подсчет числа антральных фолликулов (ЧАФ) и т.д.) и биохимических (определение уровня АМГ) методов показали, что уровни АМГ и ЧАФ были ниже у пациенток с двухсторонним поражением яичников, и были достоверно ниже в группе с комбинированным лечением. Беременность наступила в течение года после окончания лечения у 9 (12,7%) женщин первой группы и у 21-й (22,6%) второй группы.

Ключевые слова: эндометрия, кисты яичников, гормонального и комбинированного лечения, АМГ, диногест.

I.V. Sakhautdinova, T.P. Kuleshova, E.M. Zulkarneeva, R.N. Khabibullina
**OVARIAN FUNCTIONAL STATE AFTER DIFFERENT THERAPIES
 IN PATIENTS WITH ENDOMETRIOID CYSTS AND INFERTILITY**

We have observed 164 women with ovarian endometrial cysts (OVC) against unrealized reproductive function. The first group included 71 females with OVC up to 3 cm in diameter, receiving hormonal treatment. The second one was formed of 93 female patients with OVC more than 3 cm, receiving combined treatment, including surgery as the first stage of therapy and subsequent hormonal therapy.

All the patients underwent ovarian reserve assessment before and after the treatment. To evaluate ovarian reserve we used ultrasound (antral follicle count (AFC, etc.) and biochemical (AMH level determination) methods. The study revealed that AFC and AMH levels were lower in patients with bilateral OVC and significantly lower in patients receiving combined treatment. Pregnancy occurred during a year in 9 patients of the first group (12,7%) and in 21 females of the second group (22,6%).

Key words: ovarian endometrial cysts, hormonal and combined treatment, AMH, dienogest.

Эндометриозная болезнь продолжает оставаться загадкой XX века. Она и сегодня вызывает множество вопросов и затруднений в диагностике и лечении. Особая значимость эндометриоза в медицинском, социальном и индивидуально-психологическом плане связана с ростом заболеваемости и нередко прогрессирующим, рецидивирующим течением, приводящим к нарушению трудоспособности и репродуктивной функции женщин [2,3,10,16,17,18,21,30].

В России за последние десятилетия отмечается рост эндометриоза. При этом в числе разнообразных форм локализации эндометриозных гетеротопий поражение яичников занимает первое место. Частота заболевания, по данным разных авторов, составляет от 17 до 44% и может повышаться до 64% [2,10,13,16,20,22,25,26,27].

Актуальность исследований данной проблемы обусловлена также тем, что эндометриоз яичников играет ведущую роль в генерализации патологического процесса. Очаги эндометриоза, локализованные в яичнике, распространяются на соседние органы и окружающую брюшину, способствуя развитию глубокого инфильтративного эндометриоза и спаечного процесса в полости малого таза и экстрагенитального эндометриоза [2,10,19,16].

В настоящее время нет единого мнения по ведению женщин с эндометриозом яичников. Продолжается поиск рациональных и эффективных методов лечения с учетом индивидуального течения заболевания.

Тактика ведения пациенток с эндометриозными кистами определяется возрастом пациентки, формой и стадией заболевания, характером симптомов, репродуктивных задач, рисков, побочных эффектов. Проведенное лечение должно уменьшить клинические проявления заболевания, способствовать удалению очагов эндометриоза, предотвратить прогрессирование патологии, сохранить репродуктивную функцию женщины, способствовать терапии бесплодия.

Существуют три основных направления в лечении эндометриоза: хирургическое, гормональное, комбинированное. Лапароскопия является «золотым стандартом» лечения пациенток с эндометриозом яичников [5]. Хирургический подход при эндометриозных кистах яичника в целом соответствует таковому при любой доброкачественной опухоли яичника. Актуальным в случаях хирургического лечения пациенток репродуктивного возраста является сохранение фертильности. Выполняя хирургические вмешательства, необходимо

соблюдать все принципы микрохирургической операции с использованием щадящих воздействий современных хирургических энергий на ткань яичника (энуклеация только пораженных участков) для максимального сохранения овариального резерва. Объем операции обязательно должен обеспечить снижение риска развития рецидивов.

Вопрос определения показаний к хирургическому лечению больных с эндометриозом продолжает обсуждаться. Учитывая риск малигнизации эндометриозных кист яичника (рак яичников – это восьмой по распространенности тип рака, который диагностируется у 1-1,5 % женщин), а также факт отсутствия спонтанного регресса кист, большинство авторов считает, что хирургическому лечению подлежат пациентки с размерами кист более 3 см [8,9].

Однако хирургическое лечение не решает проблему рецидивирования заболевания, частота которого высока и достигает 15% случаев через год после операции, 25% – через 4 года, 36% – через 5 лет и 50% – через 7 лет [7].

К тому же при эндометриозных кистах капсула нередко спаяна с подлежащими тканями, главным образом, в области ворот яичников – основного русла сосудов и нервов, питающих яичник. Любое хирургическое вмешательство сопровождается некрозом тканей в очаге воспаления, патологическим белковым катаболизмом, массовой гибелью клеток и развитием токсических состояний [6]. Кроме некротических изменений оперативная травма ведет к глубоким нейрососудистым изменениям [2,3]. Все это в последующем является причиной снижения овариального резерва и возникновения репродуктивных проблем.

Как известно, основным показателем «овариального (фолликулярного) резерва» является общее количество примордиальных фолликулов – предшественников яйцеклеток. Потенциально низкий уровень овариального резерва является не только причиной женского бесплодия, но и частых неудач экстракорпорального оплодотворения [11,12,15,23]. Травматичное выделение капсулы эндометриозной кисты с последующим термическим гемостазом области ворот яичника может привести к его острой ишемии и утрате большого запаса овариального резерва.

Данные проведенных мет-анализов [21] свидетельствуют о значимом снижении сывороточной концентрации антимюллера гормона (АМГ) после хирургического удаления эндометриомы. Показано, что оперативное лечение эндометриомы яичника сопровождается снижением сывороточного уровня АМГ

на 1,52 нг/мл (95% доверительный интервал от – 1,04 до 2,0).

Таким образом, несмотря на многочисленные исследования в области эффективного лечения больных с эндометриозом яичника, остаются нерешенными ряд проблем, что диктует необходимость дальнейшего изучения различных дифференцированных подходов в лечении женщин с ЭКЯ и бесплодием на этапе амбулаторного наблюдения.

Цель исследования – оценка функционального состояния яичников у пациенток с ЭКЯ и эндометриозассоциированным бесплодием на основании анализа результатов ультразвукового и гормонального исследований после эмпирического и комбинированного лечения.

Материал и методы

В соответствии с поставленными целями и задачами нами были обследованы и пролечены 164 пациентки репродуктивного возраста с эндометриоидными образованиями яичников.

В зависимости от индивидуально подобранной тактики и проведенного лечения пациентки были распределены на две группы. В первую группу вошла 71 женщина с эндометриоидными кистами яичников, которой согласно международным и отечественным клиническим рекомендациям проводилось эмпирическое гормональное лечение препаратом Диенгест в дозе 2 мг (препарат официально зарегистрирован в РФ для лечения эндометриоза). Длительность терапии от 3 до 12 месяцев.

Вторую группу составили 93 пациентки, которым было проведено комбинированное лечение. В данной группе на первом этапе выполнялась лечебно-диагностическая лапароскопия с цистэктомией, на втором этапе проводилась гормональная терапия. Основными показаниями к проведению лечебно-диагностической лапароскопии были: выраженный болевой синдром; наличие эндометриоидных кист яичников более 3 см (по данным осмотра и УЗИ органов малого таза); бесплодие в сочетании с поздним репродуктивным возрастом (старше 35 лет).

Критериями включения в исследование явились: репродуктивный возраст до 35 лет; первичные и рецидивирующие ЭКЯ, подтвержденные УЗ-исследованием (пациентки с размерами кист до 3 см вошли в 1-ю группу и более 3 см – во 2-ю группу); клинические проявления наружного генитального эндометриоза: нарушение менструального цикла (мено- и метроррагии), боли в нижних отделах живота и поясничной области различной интенсивности, диспареуния, эндометриозассоциированное бесплодие.

Критерии исключения из исследования: отсутствие эндометриоза яичников; наличие сочетанных факторов бесплодия (трубно-перитонеальный, маточный, мужской); отказ пациентки от участия в исследовании.

Комплексное обследование пациенток включало результаты оценки анамнестических и клинических данных; ультразвукового исследования органов малого таза (на 5–7-й день от начала менструации), выполненного в режимах 2D с использованием аппаратов «Medison X 8» (Корея), «Fucuda Denshi» (Япония), относящихся к системе контактного сканирования с использованием трансабдоминального и трансвагинального датчиков с частотой 3,5 и 5,0 МГц; исследования уровня антимюллеровского гормона (АМГ) в сыворотке крови (на 3-й день менструального цикла) методом иммуноферментного анализа, проведенного до хирургического лечения. Для определения уровня АМГ использовалась тест-система «Вектор-БЕСТ» (Россия); полученные результаты сопоставлялись с референсными значениями гормонов для женщин репродуктивного возраста в фолликулярную фазу менструального цикла: АМГ – 1,00–10,60 нг/мл (независимо от возраста). Проводилось исследование концентрации онкомаркеров СА-12 с использованием тест-системы «Вектор-БЕСТ» (Россия); полученные данные сопоставлялись с референсными значениями СА 125–0,0–35,0 МЕ/мл.

Биометрический анализ осуществлялся с использованием пакета Statistica 6 и программы Microsoft Excel. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05.

При изучении менструальной функции установлено, что у всех больных средний возраст менархе составил $13,1 \pm 1,2$ года. У подавляющего большинства женщин – 134 (81,7%) менструации установились с менархе.

Анализ репродуктивной функции показал, что одну и более беременностей имели 98 (59,6%) пациенток, первичное бесплодие диагностировано у 66 (40,2%) больных, вторичное – у 98 (59,6%). Среди перенесенных ранее гинекологических заболеваний у 106 (64,6%) больных отмечены воспалительные процессы придатков матки, по поводу чего проводилось стационарное и/или амбулаторное лечение, у 64 (39,0%) выявлены аномальные маточные кровотечения.

Длительность эндометриоза у пациенток варьировала в первой группе $2,4 \pm 0,1$ года, во второй – $3,1 \pm 0,1$ года. Основными клиническими проявлениями заболевания были тазовые боли различной интенсивности у 62

(87,3%) пациенток первой группы и у 87 (93,5%) – второй; дисменорея у 18 (25,4%) первой группы и у 28 (30,1%) – второй; диспареуния у 9 (12,7%) пациенток первой группы и у 14 (15,1%) – второй группы.

У 128 (78,1%) женщин поражение яичников носило односторонний характер, у 36 (21,9%) был диагностирован двусторонний патологический процесс.

Изучение результатов клинического обследования больных эндометриозными кистами яичников не выявило корреляции клинических проявлений заболевания с величиной кист. У пациенток обеих групп преобладали жалобы на боли внизу живота, не связанные с менструацией и половым актом, и на первичное бесплодие.

Всем пациенткам до и после хирургического вмешательства проводили оценку овариального резерва, используя для этого ультразвуковые и биохимические методы.

В ходе трансвагинальной эхографии в режиме реального времени производили подсчет антральных фолликулов, а также вычисляли объем яичника, используя программное обеспечение сонографов («Medison X 8» (Корея) и «Fucuda Denshi» (Япония). Кроме этого, оценивали в режиме цветного доплеровского картирования (ЦДК) индексы резистентности (ИР) в артериях, питающих яичники. Для оценки кровоснабжения яичников с помощью ультразвуковой доплерометрии использовали три различные сосудистые области, в которых регистрировали кривые скорости кровотока: яичниковая артерия; ворота яичника; паренхима яичника; стенка кисты яичника. Ультразвуковой диагноз эндометриозных кист яичников устанавливался при визуализации следующих эхопризнаков:

- однокамерное образование округлой или овальной формы;
- неравномерно утолщенная стенка от 1,0-6,0 мм;
- пристеночные гиперэхогенные включения однородной структуры диаметром 5-10 мм;
- гипо-, изо-, гиперэхогенное содержимое с несмещаемой мелкодисперсной взвесью;
- при ЦДК – единичные сосуды в стенке с ИР 0,5-0,6;
- отсутствие изменений эхоструктуры при динамическом наблюдении в разные фазы менструального цикла.

С целью определения овариального резерва использовали определение уровня антимюллерова гормона (АМГ) в сыворотке крови на 3-й день менструального цикла до лечения и через 1,3,6 и 12 месяцев после лечения.

Результаты и обсуждение

В большинстве наблюдений у 128 (78,1%) пациенток эндометриозные кисты были однокамерными, округлой формы. Средний диаметр варьировал от 9,7 до 159 мм (в среднем – $42,7 \pm 1,6$ мм). У 36 больных эндометриозные кисты обнаружены в обоих яичниках, в 79 случаях они локализовались слева, в 49 – в правом яичнике.

Принципиальных различий в микроструктуре по данным УЗИ эндометриозных имплантатов у пациенток с различным клиническим течением эндометриоза не обнаружено.

С целью оценки эффективности проводимого лечения пациенткам обеих групп проводилось динамическое ультразвуковое наблюдение и изучение гормонального статуса до начала лечения и в сроки через 1, 3, 6 и 12 месяцев после начала терапии.

Результаты исследования состояния яичников представлены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты исследования состояния яичников обследованных женщин с ЭКЯ

Показатель	1-я группа (n=71)	2-я группа (n=93)	p
Средний возраст, лет	32,8±0,7	32,0±0,5	0,341
Длительность бесплодия	2,7±0,1	3,2±0,1	0,001***
Односторонние ЭКЯ, %	81,7	75,3	0,429
Двухсторонние ЭКЯ, %	18,3	24,7	0,429
Уровень АМГ, нг/мл	3,02±0,3	2,4±0,1	0,032*
Число антральных фолликулов	3,9±0,2	2,9±0,4	0,051*
Объем яичниковой ткани пораженного яичника после лечения, мм ³	1,4±0,3	1,1±0,3	0,488
Наступление беременности, абс.ч./%	9/12,7	21/22,6	0,155
Срок наступления беременности, лет	1,9±0,2	5,5±0,8	0,001***

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.

Анализ результатов, представленных в табл. 1, свидетельствует как о наличии определенной закономерности вариаций овариального резерва, так и об отсутствии достоверных различий ряда параметров сравниваемых групп.

Так, объем яичников в группе пациенток, которым проведено хирургическое лечение, был ниже, чем у пациенток после консервативного лечения. Безусловно, объем яичников является одним из достоверных маркеров их функциональной способности:

вполне логично, что при снижении объема яичников уменьшается количество антральных фолликулов. Данный постулат нашел отражение в проведенном нами исследовании. Наряду со снижением объема яичников отмечено достоверное уменьшение количества антральных фолликулов у пациенток после хирургического лечения: $2,9 \pm 0,4$ против $3,9 \pm 0,2$ в 1-й группе женщин.

В исследовании С.М. Ercan et al. (2010) при оценке кровотока в яичниках обнаружено достоверное снижение доплерометрических показателей периферической сосудистой резистентности (ИР) у больных после хирургического лечения эндометриозных кист яичников [24]. В частности, к 3-му месяцу наблюдения ИР уменьшился с $2,22 \pm 0,46$ до $1,76 \pm 0,51$; ИР возрос с $0,81 \pm 0,06$ до $0,88 \pm 0,13$. В анало-

гичном исследовании G.Pados et al. подобной закономерности не обнаружено [29]. Нами также не установлена достоверная вероятность различий так называемых угонезависимых индексов периферического сосудистого сопротивления. На наш взгляд, это связано со сравнительно малым диаметром сосудов яичников, идентификация которых сложна и поэтому отличается определенным субъективизмом.

На сегодняшний день оценка уровня АМГ по праву считается ведущим критерием овариального резерва. По мнению многих исследователей, в этом отношении наибольшей чувствительностью обладает оценка секреции уровня АМГ. Результаты нашего исследования показали, что уровень АМГ у женщин 1-й группы до лечения составил $3,02 \pm 0,3$ нг/мл, 2-й группы – $2,4 \pm 0,1$ нг/мл (табл. 2).

Таблица 2

Группы	Уровень АМГ, нг/мл				
	АМГ до лечения	АМГ через 1 месяц	АМГ через 3 месяца	АМГ через 6 месяцев	АМГ через 12 месяцев
1-я группа (консервативное лечение) (n=71)	$3,02 \pm 0,3$	$2,78 \pm 0,5$	$2,55 \pm 0,5$	$2,37 \pm 0,4$	$2,26 \pm 0,4$
2-я группа (комбинированное лечение) (n=93)	$2,4 \pm 0,1$	$1,72 \pm 0,1$	$1,4 \pm 0,3$	$1,31 \pm 0,3$	$0,98 \pm 0,1$

Известно, что уровень АМГ коррелирует с числом антральных фолликулов, что объясняется тем, что в отличие от других гормональных маркеров овариального резерва экспрессия АМГ в меньшей степени подвержена воздействию со стороны ФСГ, чем экспрессия Е2. Считается, что это вызвано тем, что АМГ секретируется не только антральными, но и первичными и преантральными фолликулами, которые не подвергаются влиянию ФСГ [20,23,29].

Как видно из табл. 2, в наших исследованиях значения АМГ варьировали в обеих группах. Так, минимальные значения АМГ у пациенток сравниваемых групп составили $2,26$ и $0,98$ нг/мл через 12 месяцев, а максимальные цифры АМГ – $3,02$ и $2,4$ нг/мл в 1- и 2-й группах соответственно были в начале исследования.

В целом по основным показателям (объем яичников, количество антральных фолликулов, концентрации АМГ) овариальный резерв у пациенток 1-й группы был достоверно выше, чем у женщин после комбинированного лечения.

Проблема хирургического лечения больных эндометриозом яичников достаточно остро дискутируется в современной литературе [12,11,23,25,29]. Большинство авторов негативно относятся к «традиционной» цистэктомии (полное вылущивание кисты яичника) у женщин, заинтересованных в сохранении репродуктивной функции, так как последствиями та-

ких операций является частичная (реже – полная) утрата примордиальных фолликулов.

Так, в исследовании Н.Г. Мишиевой и др. приводится утверждение, что любая резекция яичников негативно сказывается на овариальном резерве [14].

А.В. Морозова и А.И. Ищенко, изучая результаты применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у пациенток после эндохиргического лечения по поводу эндометриозных кист яичников, пришли к заключению, что частота наступления беременности у женщин, перенесших хирургическое вмешательство на яичниках, была в 2 раза ниже по сравнению с таковой у женщин, которым операции на придатках матки не выполнялись, – 21 и 42% соответственно [15].

По мнению ряда авторов, у больных с эндометриозными кистами сравнительно малых размеров (до 3 см в диаметре) целесообразно воздержаться от хирургического вмешательства либо до наступления беременности [15], либо провести лечение после получения собственного генетического материала женщины в программе ВРТ.

Снижение овариального резерва при хирургическом лечении эндометриоза яичников показано в исследованиях G. Pados et al. (2010). В своей работе в качестве маркеров овариального резерва они опирались на ультразвуковые параметры – количество антральных фолликулов, объем яичника, пара-

метры периферического сосудистого сопротивления (IR), которые изучали спустя 6 месяцев после операции. Если по последним трем показателям не удалось обнаружить достоверных различий в сравниваемых группах, то число антральных фолликулов было существенно выше в группе женщин, которым лечение эндометриоза кист яичников проведено по трехэтапной методике: $4,36 \pm 0,8$ и $2,38 \pm 0,78$ ($p = 0,002$) соответственно [29].

Заключение

Проведенные нами исследования подтверждают неоднозначность подходов к выбору метода лечения больных с эндометриодными кистами яичников. Это особенно важно

для пациенток с нереализованной репродуктивной функцией, так как хирургическое лечение эндометриоза может усугубить проблему фертильности.

В связи с этим хирургические принципы лечения больных с эндометриодными кистами яичников должны быть основаны на максимально бережном отношении к яичникам. В определенных ситуациях (рецидивы эндометриодных кист, киста единственного яичника) возможно целесообразнее использовать менее травматичные методы аспирационного лечения кист под контролем трансвагинальной эхографии. Данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Сведения об авторах статьи:

Сахаутдинова Индира Венеровна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 3 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8 (347) 2465344. E-mail: bgmu.ag@yandex.ru.

Кулешова Татьяна Павловна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 3 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8 (347) 2465344. E-mail: bgmu.ag@yandex.ru.

Зулкарнеева Эльмира Маратовна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 3 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8 (347) 2465344. E-mail: bgmu.ag@yandex.ru.

Хабибуллина Регина Нуритдиновна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 3 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8 (347) 2465344. E-mail: bgmu.ag@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Адамян, Л.В. Современные принципы диагностики и лечения эндометриоза / Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева // Гинекология. – 2005. – № 2. – С. 95-102.
- Адамян, Л.В. Эндометриозы: руководство для врачей, изд. 2-е. / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков, Е.Н. Андреева // – М.: Медицина, 2006. – 416 с.
- Адамян, Л.В. Роль современной гормонотерапии в комплексном лечении генитального эндометриоза / Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева // Проблемы репродукции. – 2011. – № 6. – С. 66-77.
- Адамян Л.В. Состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы у больных эндометриодными кистами яичников / Л.В. Адамян, Н.Д. Фанченко, Г.А. Анашкина // Некоторые вопросы патогенеза, клиники, диагностики и терапии генитального эндометриоза. – М., 1979. – С. 74-83.
- Андреева Е.Н. Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона в комплексном лечении больных эндометриозом / Е.Н. Андреева // Consilium Medicum. – 2005. – Т. 7, № 9. – С. 774-776.
- Андреева, Е.Н. Распространенные формы генитального эндометриоза: медико генетические аспекты, диагностика, клиника, лечение и мониторинг больных: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1997. – 48 с.
- Баскаков В.П. Эндометриодная болезнь / В.П. Баскаков, Ю.В. Цвелев, Е.Ф. Кира – СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2002. – 452 с.
- Боярский, К.Ю. Роль показателей овариального резерва при лечении бесплодия методом ЭКО-ПЭ // Лечение женского и мужского бесплодия (вспомогательные репродуктивные технологии) / под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова, Л.Н. Кузьмичева. – М.: Медицинское информационное агентство, 2005. – С. 53-60.
- Боярский, К.Ю. Фолликулогенез и современная овариальная стимуляция / К.Ю. Боярский // Проблемы репродукции. – 2002. – № 4. – С. 12-18.
- Ищенко, А.И. Эндометриоз: современные аспекты / А.И. Ищенко, Е.А. Кудрина - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 176 с.
- Краснопольский В.И. Влияние хирургического лечения двусторонних эндометриодных кист яичников на фолликулярный резерв при эндометриоз-ассоциированном бесплодии / В.И. Краснопольский, С.Л. Горский // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – № 5. – С. 60-63.
- Корсаков В.С. Эндометриоз и ВРТ / В.С. Корсаков // Проблемы репродукции. – 2006. – Т. 13, № 3. – С. 41-46.
- Линде В.А. Эндометриоз. Патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение: руководство для врачей / В.А. Линде, Н.А. Татарова, В.И. Орел – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 189 с.
- Оценка овариального резерва у женщин репродуктивного возраста и его значение в прогнозировании успеха лечения бесплодия / Н.Г. Мишенина [и др.] // Журнал Российского общества акушеров-гинекологов. – 2005. – № 1. – С. 36-39.
- Морозова, А.В. Результативность метода ЭКО после оперативных вмешательств на яичниках / А.В. Морозова, А.И. Ищенко // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2007. – № 1. – С. 125-8.
- Мусаев Р.Д. Функциональное состояние яичников после различных методов хирургического вмешательства у больных с эндометриодными кистами / Р.Д. Мусаев, О.В. Чабан, А.И. Давыдов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – Т. 10, № 5. – С. 5-11.
- Орлов, О.Н. Клиническое значение исследования лептина и интерлейкина-6 в диагностике и лечении эндометриоза яичников: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2005. – 115 с.
- Сотникова, Л.С. Современная терапия эндометриоза. Опыт применения визанны / Л.С. Сотникова, Р.Ф. Насырова, О.С. Тонких // Проблемы репродукции. – 2012. – № 6. – С. 34-39.
- Стрижаков А.Н. Эндометриоз. Клинические и теоретические аспекты / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов – М.: Медицина, 1996.
- Ширинг, А.В. Клинико-патогенетические особенности формирования эндометриоза яичников у пациенток репродуктивного возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2012. – 27 с.
- Allaire C. Endometriosis and infertility: a review // J. Reprod. Med. – 2006. – Vol. 51, 3. – P. 164-168.
- Busacca M., Vignali M. Ovarian endometriosis: from pathogenesis to surgical treatment / M. Busacca, M. Vignali // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2003. – Vol. 15, №4. – P. 321-326.
- Laparoscopic management of endometriomas using a combined technique of excisional (cystectomy) and ablative surgery / J. Donnez [et al.] // Fertil. Steril. – 2010. – Vol. 94, № 1. – P. 28-32.

24. Antimüllerian hormone levels after laparoscopic endometrioma stripping surgery / C.M. Ercan // Gynecol. Endocrinol. – 2010. – № 6. – P. 468-472.
25. Serum anti-Müllerian hormone level is a useful marker for evaluating the impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve / A. Iwase [et al.] // Fertil. Steril. – 2010. – № 7. – P. 2846-2849.
26. Laparoscopic removal of endometriomas: sonographic evaluation of residual functioning ovarian tissue / C. Exacoustos [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2004. – Vol. 191. – P. 68-72.
27. Patterns of and risk factors for recurrence in women with ovarian endometriomas / X. Liu [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. – 109. – P. 1411-1420.
28. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging / A. de Vet [et al.] // Fertil. Steril. – 2002. – Vol. 77. – P. 357-362.
29. Sonographic changes after laparoscopic cystectomy compared with three-stage management in patients with ovarian endometriomas: a prospective randomized study / G. Pados [et al.] // Hum. Reprod. – 2010. – Vol. 25, № 3. – P. 672-677.
30. Pain and depression in gynecology patients / E.L. Poleshuck [et al.] // Psychosomatics. – 2009. – Vol. 50, № 3. – P. 270-276.

УДК 617.55

© Коллектив авторов, 2016

Ю.В. Барinov, Р.Б. Мумладзе, Г.М. Чеченин, С.С. Лебедев, И.Ю. Михайлов
**ОСЛОЖНЕНИЯ АНТЕГРАДНЫХ СТЕНТИРУЮЩИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ
 НА ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКАХ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**
*ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования»
 Минздрава России, г. Москва*

Стентирование технологий на желчных протоках в последнее десятилетие активно используются в стационарах, оказывающих высокотехнологичную хирургическую помощь. В статье представлены наш 12-летний опыт 699 антеградных стентирований вмешательств на желчных протоках с использованием нитиноловых билиарных стентов и анализ полученных осложнений. Вмешательство проводится в 2 этапа: чрескожная чреспечёночная пункция желчных протоков под УЗ-наведением, затем их дренирование с последующим билиарным стентированием под рентгенотелевизионным контролем. Вмешательства проведены с целью декомпрессии билиарной системы при синдроме механической желтухи опухолевой природы. Были использованы нитиноловые билиарные стенты различных производителей. Среди наблюдаемых интраоперационных, ранних и поздних послеоперационных осложнений чаще всего развиваются острый панкреатит (14,6%), холангит (10,45%) и закупорка стента (10,59%). Анализ интраоперационных и послеоперационных осложнений позволил разработать алгоритм их прогнозирования, проведения профилактических мероприятий, а также определить порядок действий по своевременной диагностике осложнений и их лечения.

Ключевые слова: желчные протоки, механическая желтуха, билиарное стентирование.

Yu.V. Barinov, R.B. Mumladze, G.M. Chechenin, S.S. Lebedev, I.Yu. Mikhailov
**COMPLICATIONS OF THE ANTEGRADE STENTING INTERVENTION
 ON THE BILE DUCTS IN ONCOLOGICAL PATIENTS**

In the last decade the stenting technologies on the bile ducts are actively introduced in hospitals, delivering high-tech surgical care. The article presents our 12-year experience of 699 antegrade stenting interventions on the bile ducts using nitinol biliary stents and analysis of obtained complications. The intervention is carried out in 2 stages: percutaneous transhepatic puncture of the bile ducts under ultrasonography control, then their drainage with follow-up biliary stenting under X-ray control. The interventions have been performed to decompress the biliary system under the obstructive jaundice syndrome of tumorous aetiology. We have used the nitinol biliary stents of different manufacturers. We have observed intraoperative, early and late postoperative complications. Acute pancreatitis (14,6%), cholangitis (10,45%) and stent obstruction (10,59%) are the most observed complications. Analysis of intraoperative and postoperative complications has allowed to create an algorithm of their prediction, implementation of preventive measures and also to determine the procedure for timely diagnosis and their treatment.

Key words: bile ducts, obstructive jaundice, biliary stenting.

Рост числа больных с синдромом механической желтухи (МЖ) в крупных стационарах обусловлен не только общим увеличением числа пациентов с опухолевым поражением гепатопанкреатодуоденальной зоны, но и централизацией этой группы пациентов в стационарах, где оказывается специализированная и высокотехнологичная хирургическая помощь. С 2012 года согласно приказу № 915н Министерства здравоохранения Российской Федерации в структуре крупных стационаров предусмотрены отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения [1].

Механическая желтуха, обусловленная нарушением оттока желчи за счёт прорастания или сдавления желчных протоков, является

одним из ведущих факторов развития множества осложнений. Тяжёлое состояние пациентов при этом не позволяет выполнить как радикальные, так и паллиативные операции. В тех случаях, когда хирургическое лечение проводят при наличии синдрома МЖ и холангита летальность достигает от 15 до 50% [5,11].

Успех лечения курабельных и incurable пациентов во многом зависит от своевременной диагностики причин МЖ, оценки распространённости онкопроцесса, своевременно принятого решения о проведении декомпрессионных вмешательств на желчных протоках, восстановления нормального пассажа желчи в двенадцатиперстную кишку, устранения холангита и коагулопатии [1,4,5,9,15].

Современный подход к лечению данной категории тяжёлых больных характеризуется всё более широким внедрением в хирургическую клинику малоинвазивных технологий, которые позволяют добиться лучших результатов лечения с минимально операционной травмой и минимальным процентом осложнений при открытых радикальных или паллиативных операциях в последующем [1,3,4,7,8,10,11]. Кроме того, при реализации декомпрессионных антеградных и ретроградных вмешательств в обязательном порядке проводится холангиография с определением характера и уровня блока желчных протоков с точностью 93% [2,4,6,9], а в совокупности с проведённой ранее магнитной резонансной холангиопанкреатографией (МРХПГ) точность диагностики приближается к 100%.

Однако наряду с широким внедрением в хирургическую практику малоинвазивных эндобилиарных вмешательств появились и специфические осложнения, связанные с особенностью выполнения данных вмешательств [3,5,13]. Осложнения связаны с интраоперационными трудностями, обусловленными как опухолевым процессом, так и применением расходных материалов различных производителей, особенностями системы доставки. Таким образом, возникла необходимость изучить и интерпретировать появившиеся осложнения как раннего и позднего послеоперационных периодов, так и отдалённые осложнения, что позволило нам выработать алгоритмы их профилактики и лечения.

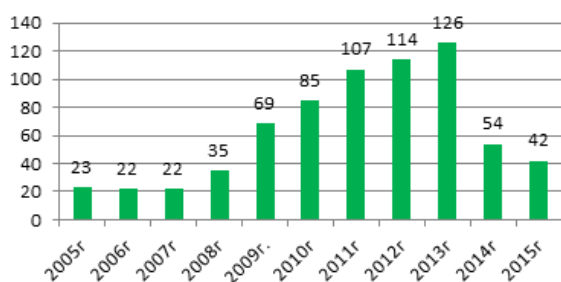


Рис. 1. Опыт антеградного билиарного стентирования с 2005 по 2015 гг.

С 2005 по 2015 годы на кафедре хирургии ФГБОУ ДПО РМАПО г. Москва в ГКБ им. С.П. Боткина по показаниям проводятся как антеградные, так и ретроградные стентирование операции на желчных протоках с использованием нитиноловых саморасширяющихся и полиуретановых стентов при механической желтухе, обусловленной опухолевым процессом. Причём, показанием к применению чрескожных (антеградных) вмешательств является неэффективность или невозможность реализовать декомпрессию билиарной системы эндоскопическим (ретроград-

ным) методом. За 11 лет нами реализовано 699 антеградных стентирующих операций на желчных протоках (см. рис. 1).

Целью нашего исследования является изучение осложнений антеградных стентирующих технологий для последующего улучшения качества оказания хирургической помощи онкологическим больным.

Материал и методы

Пациентам с синдромом МЖ при неэффективности эндоскопических методов выполнены следующие антеградные оперативные вмешательства: стентирование общего желчного протока – 527 (75,39%) операций (рак желчных протоков, желчного пузыря, головки поджелудочной железы, опухоли большого дуоденального соска (БДС), метастатическое (Mts) поражение лимфоузлов печеночно-двенадцатиперстной связки); стентирование гепатикоюноанастомоза при рубцовой послеоперационной стриктуре или локо-регионарном рецидиве опухоли – 14 (2%) операций; стентирование правого и левого долевых протоков с формированием Y-типа стента (при первичном раке печени, опухоли Клацкина, метастатическом поражении печени с разобщением долевых и сегментарных протоков) – 158 (22,6%) операций.

Все антеградные вмешательства проводились под ультразвуковым и рентгенотелевизионным (X-Ray-TV-testing) контролем с применением расходных материалов отечественных производителей, в частности фирмы «МИТ лтд» (Московская обл., г. Железнодорожный). Для стентирующих операций на желчных протоках применяли нитиноловые стенты различных фирм Taewoong Medikal, Hanarostent и Biotech (Южная Корея).

С 2005 года мы отказались от чрескожного стентирования пластиковыми и полиуретановыми стентами, обтурируемыми титановым болтом и фиксирующимися под кожу в межреберье. У данной группы пациентов практически в 98% случаев после стентирования в дальнейшем формировались наружные желчные свищи, сопровождаемые гнойными холангитами, гипертермией и потрясающими ознобами. Была необходимость в постоянной, а в некоторых случаях еженедельной, санации стентов под рентгеноконтролем. Нередки случаи имплантационных метастазов в межреберье, формирования билиоплевральных свищей. Качество жизни у этой группы пациентов по сравнению с теми, кому установлены нитиноловые стенты, было крайне низким.

Пункционно-дренирующие и стентирование вмешательства в нашей клинике прово-

дятся хирургами, имеющими соответствующую подготовку в этом направлении. А также привлекаются врачи ультразвуковой диагностики для более точного ультразвукового наведения и имеющие соответствующий опыт. Дренирование проводили под местной анестезией, чрескожно чреспечёчно методом «свободной руки» (free-hand) (патент №2157660 от 22.02.00) без применения насадок на датчики. Это позволило нам обойти сосуды и другие анатомические структуры на пути к интересующей зоне и реализовать пункцию с первой попытки. Технический успех манипуляции достигает 95%. После установки по проводнику холангиостомы проводилась прямая холангиография с применением контраста «Телебрикс» (Telebrix 35) для определения уровня и протяжённости блока желчных протоков. Под контролем рентгенотелевидения проводник проводился дистальнее блока, осуществлялась разметка протяжённости опухолевой стриктуры. Далее по проводнику под контролем рентгенотелевидения проводилось билиарное стентирование нитиноловым саморасширяющимся стентом с определёнными и необходимыми характеристиками в каждом конкретном случае.

Все пациенты находились на лечении в хирургических отделениях ГКБ им. С.П. Боткина (хирургии печени и поджелудочной железы, неотложной хирургии, эндокринной хирургии). Декомпрессионные и стентирующие вмешательства проводились в специально оборудованной рентгенооперационной (рис. 2).



Рис. 2. Рентгенооперационная

Сроки наблюдения за пациентами после выписки составили от нескольких недель, месяцев до 4-х лет после операции, в некоторых единичных случаях после успешно проведённой радикальной операции – более 5 лет.

В качестве методов статистического анализа нами использовались метод «Деревья классификации», позволяющий разделить осложнения по группам, специфичности и временным факторам; факторный анализ,

позволивший выявить и объяснить связи между изучаемыми объектами; метод сравнения средних, позволивший выявить зависимость частоты осложнений от характеристик применяемого нитинолового стента и определить другие факторы, влияющие на результат стентирующей операции.

Результаты и обсуждение

В отечественной и зарубежной литературе описаны различные классификации осложнений рентгенохирургических методик от их банального перечисления до попыток некоторой систематизации и группировки [1,3,12].

Все осложнения стентирующих технологий мы разделяем на интраоперационные и послеоперационные. Последние на осложнения раннего (1-е сутки после стентирования) и позднего послеоперационного периодов. Также осложнения разделяем на общие, характерные для всех видов стентирующих вмешательств, и специфические, характерные для конкретного вида оперативного пособия. В общих осложнениях выделяем ранние (в процессе операции или в течение первых суток после нее) и поздние (позднее первых суток после операции).

К общим ранним осложнениям относятся: кровотечение, которое наблюдалось у 11 (1,57%) больных, перфорация стентируемого органа – у 1 (0,14%) больного, анафилактические реакции – у 13 (1,86%), неправильная установка стента – у 27 (3,86%) больных.

Общими поздними осложнениями являются: дислокация стента, наблюдавшаяся в 5 (0,72%) случаях, кровотечение – в 2 (0,29%), закупорка стента – в 74 (10,58%) случаях.

Специфическими осложнениями при антеградном билиарном стентировании являются: острый послеоперационный реактивный панкреатит – 102 (14,6%) случая, острый холецистит – 12 (1,7%), холангит – 73 (10,45%), пролежень и перфорация холедоха – 1 (0,14%), обструкция сегментарного печеночного протока – 6 (0,85%), подтекание желчи в свободную брюшную полость – 11 (1,57%) случаев (табл.).

Кроме того, у некоторых пациентов одновременно наблюдались несколько из перечисленных осложнений. Например, закупорка стента по той или иной причине (гноем, фибрином, сгустком крови или прорастанием), непременно сопровождающаяся холангитом.

По литературным данным летальность в послеоперационном периоде при стентировании у всех пациентов с синдромом механической желтухи в сроки до 30 суток составляет 30% и более. При более строгом подходе к под-

бору пациентов и определению более чётких показаний представленная клиниками летальность варьирует от 2 до 8,5% [4,3,13-15].

В нашем исследовании летальность в сроки до 30 дней после операции составила 6% (42 пациента). Причиной летальности в четырёх случаях явился панкреонекроз на фоне по-

лиорганной недостаточности и раковой интоксикации, 38 человек погибли от основного заболевания (раковой интоксикации и полиорганной недостаточности), несмотря на адекватную декомпрессию билиарной системы и комплексную дезинтоксикационную, гепатопротекторную и заместительную терапию.

Таблица

Вид осложнения	Осложнения антеградных стентирующих технологий			
	Количество случаев			
	интраоперационные	ранние послеоперационные	поздние	всего
Кровотечение	7	4	2	13 (1,86%)
Перфорация общего желчного протока	1	-	-	1 (0,14%)
Анафилактические реакции	13	-	-	13 (1,86%)
Некорректная установка стента	27	-	-	27 (3,86%)
Дислокация стента	-	-	5	5 (0,72%)
Острый панкреатит	-	90	12	102 (14,6%)
Закупорка стента	-	6	68	74 (10,59%)
Обструкция сегментарного желчного протока	-	4	2	6 (0,85%)
Пролежень и перфорация желчных протоков	-	-	1	1 (0,14%)
Острый холецистит	-	2	10	12 (1,7%)
Холангит	-	14	59	73 (10,45%)
Подтекание желчи в брюшную полость	4	7	-	11 (1,57%)

Нами изучен каждый конкретный случай указанных осложнений, что позволило выработать алгоритм профилактики и лечения описанных осложнений.

Острый панкреатит (до 14,6%). Причинами являются:

1. Вирсунгография (попадание контрастного вещества в Вирсунгов проток в процессе прямой холангиографии) (рис. 3).

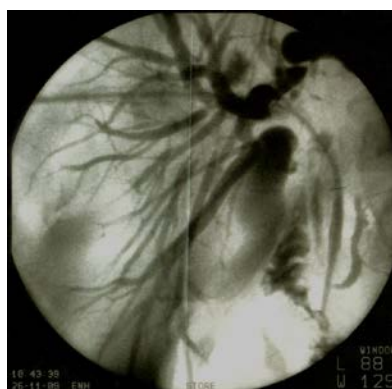


Рис. 3. Прямая холангиография, вирсунгография

2. Неправильно подобранный диаметр стента.

3. Установка покрытого стента в дистальную часть общего желчного протока при отсутствии поражения и закупорки Вирсунгова протока.

4. Травма и грубые манипуляции в дистальной части общего желчного протока в процессе операции.

5. Отсутствие профилактики острого панкреатита – предоперационного подкожного или внутримышечного введения октреотида и спазмолитических препаратов.

Основными элементами профилактики острого панкреатита являются:

1. Правильный подбор стента по диаметру, а также с покрытием или без покрытия. Вирсунгов проток, расширенный более 2-3 мм на фоне опухолевого процесса является показанием к установке покрытого стента, а при меньших диаметрах – непокрытого.

2. Непосредственно перед операцией проведение инъекции препарата цитостатика (октреотид 0,1) с продолжением курса инъекций подкожно каждые 6 часов в течение суток под контролем уровня амилазы крови.

Лечение острого послеоперационного панкреатита включает:

1. Стандартную терапию: инфузионную, дезинтоксикационную, спазмолитическую, антибактериальную терапию с обязательным применением цитостатика (октреотид) по схеме.

2. При остром панкреатите, развившемся в результате установки покрытого нитинолового стента, показано его удаление с последующей установкой непокрытого стента диаметром 6-8 мм. Какая-либо попытка коррекции стента антеградным или ретроградным способами приводит к его проксимальному смещению с невозможностью последующего его удаления.

Хотим отметить, что наблюдаемое в послеоперационном периоде такое состояние, как транзиторная амилаземия без клиники острого панкреатита (боли в животе опоясывающего характера, лейкоцитоз крови, амилаземия в совокупности с ультразвуковыми признаками и т.д.), не является острым панкреатитом и не

включено в статистику осложнений. Однако и этой группе пациентов назначается спазмолитическая и цитостатическая терапия, так как в прогностическом плане у этой группы пациентов риск развития острого панкреатита остаётся высоким. При проведении терапии уровень амилазы достигает нормальных показателей в течение одних – двух суток.

Закупорка стента (до 10,58%). Причины:

1. Прорастание непокрытого стента опухолевой или грануляционной тканью (чаще через 6-8 месяцев) (рис. 4). В данном случае показано рестентирование стента в стент.

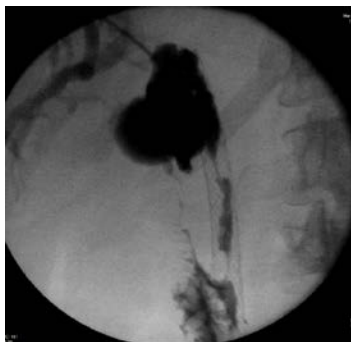


Рис. 4. Прорастание непокрытого стента опухолью

2. Прорастание опухоли выше (проксимальнее) ранее установленного стента (рис. 5). Показано рестентирование стента в стент с раскрытием стента проксимальнее опухолевого процесса.



Рис. 5. Закупорка стента опухолью, прорастание выше стента

3. Холелитиаз (закупорка конкрементами). Конкременты со временем формируются в просвете стента или дислоцируются из желчного пузыря или проксимальных отделов билиарной системы. Показаны эндоскопическое удаление покрытого стента с конкрементами и повторное ретроградное рестентирование. Попытка литоэкстракции из покрытого стента приводит к удалению его вместе с конкрементами. При обтурации непокрытого стента и невозможности его удаления показана эндоскопическая литоэкстракция.

4. Обтурация сгустком крови в раннем послеоперационном периоде (рис. 6). При наличии холангиостомы показана санация

стента с отмыванием сгустка через нее, или ретроградно (эндоскопически) с одновременным проведением гемостатической терапии.

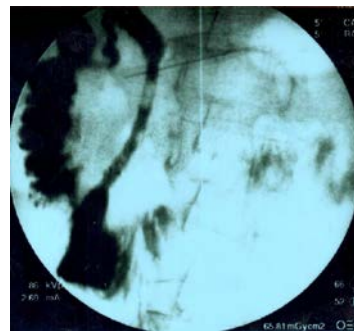


Рис. 6. Закупорка стента сгустками крови

6. Закупорка стента слизистой общего желчного протока в проксимальной части стента – в зоне перегиба общего желчного протока (рис. 7).



Рис. 7. Перегиб общего желчного протока в проксимальной части билиарного стента

В этой непростой ситуации предлагаем два варианта для её разрешения. Первый – попытка коррекции стента эндоскопически, чаще низведением на 5-10 мм в просвет 12-перстной кишки (если позволяет длина стента). Второй вариант – рестентирование стента в стент с раскрытием проксимальной части стента выше сформировавшегося перегиба общего желчного протока.

7. Закупорка стента замазкообразной желчью и фибрином на фоне холангита, а также пищевыми массами – показана эндоскопическая санация стента. С целью адекватной санации билиарной системы возможно также назобилиарное дренирование.

Холангит (10,45%) – неспецифический воспалительный процесс с поражением вне- или внутрипеченочных желчных протоков, часто встречающийся после стентирования. Причинами его являются как неадекватная декомпрессия желчных протоков (рис. 8), так и заброс по стенту инфицированной желчи и дуоденального содержимого в желчные протоки.

В настоящее время разработаны и внедряются в хирургическую практику желчные

стенты с антирефлюксным клапаном. Однако использование их пока ограничено.

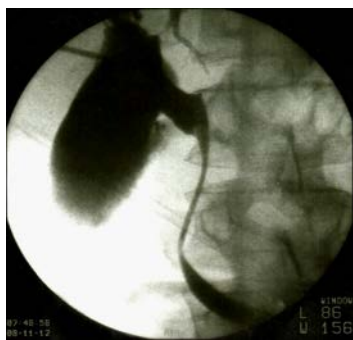


Рис. 8. Недораскрытие стента. Неадекватная декомпрессия желчных протоков

При клинике гнойного холангита показано проведение адекватной антибактериальной терапии, подбор которой возможен как исходя из результатов посевов гнойной желчи, так и путём назначения антибиотиков широкого спектра действия. При наличии холангиостомы показана ежедневная санация желчных протоков растворами антисептиков с отмыванием гноя, сгустков фибрина.

Обтурация сегментарного желчного протока ранее установленным стентом (0,85%) – редко встречающееся осложнение. Причины: установка покрытого стента; диспозиция тканей и желчных протоков в процессе раскрытия ранее установленного стента; продолженный рост опухоли.

Антеградное дренирование отключенного желчного протока с одномоментным стентированием показано лишь при клинике гнойного холангита.

Острый холецистит после стентирования общего желчного протока (1,7%). Причинами данного осложнения являются:

1. Заброс инфицированной и гнойной желчи в желчный пузырь в процессе прямой холангиографии.
2. Сдавление пузырного протока лимфоузлами при метастатическом их поражении.
3. Обтурация устья пузырного протока покрытым стентом (рис. 9), при которой показана попытка эндоскопической коррекции стента.

При неэффективности коррекции стента и отрицательной динамике острого холецистита на фоне консервативной терапии показано оперативное лечение – холецистэктомия лапароскопическим способом или из мини-лапаротомного доступа. Однако в большинстве случаев это тяжёлые и истощённые пациенты с полиорганной недостаточностью. В подпечёчном пространстве у них имеет ме-

сто опухолевый конгломерат. Таким пациентам показано чрескожное чреспечёчное дренирование желчного пузыря под УЗИ-наведением (микрохолецистостомия).



Рис. 9. Закупорка пузырного протока покрытым нитиноловым стентом

Осложнение в виде перфорации общего желчного протока наблюдали в одном случае, и оно не привело к серьёзным последствиям. Это осложнение было диагностировано в процессе контрольной холангиографии в виде подтекания контрастного вещества забрюшинно. Наблюдение и антибактериальная терапия позволили стабилизировать состояние пациента к выписке.

Пролежень стентом стенки общего желчного протока наблюдался у одного пациента на 21-й день после выписки под наблюдением онколога. Пролежень был обусловлен высокой жёсткостью стента и установкой большего диаметра, чем требовалось данному пациенту.

В единичных случаях мы также столкнулись с интраоперационными осложнениями, не зависящими от хирурга и обусловленными техническими сложностями – невозможностью сброса стента за счёт технических особенностей устройств доставки.

Одним из важных приоритетов профилактики осложнений на наш взгляд является необходимость проведения стентирования инкурабельных пациентов как можно раньше. В идеальном случае проведение одномоментно пункции, дренирования, реканализации и стентирования. Это позволит избавиться от таких осложнений, как дислокация холангиостомы, подтекание желчи в свободную брюшную полость, формирование наружных желчных или билиоплевральных свищей, имплантационные метастазы, инфицирование билиарной системы в связи с необоснованно длительной наружной холангиостомией.

Заключение

Более широкое внедрение в хирургическую практику стентирующих операций расширяет возможности оказания хирургической

помощи. Однако стентирование приводит к появлению специфических осложнений, анализ которых позволяет разработать алгоритмы

их диагностики, лечения и профилактики, добиться лучших результатов в лечении тяжёлых онкологических больных.

Сведения об авторах статьи:

Баринов Юрий Владимирович – к.м.н., доцент кафедры хирургии ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России. Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, 5, корп. 22. E-mail: j.v.barinov@rambler.ru.

Мумладзе Роберт Борисович – д.м.н., почётный профессор кафедры хирургии ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России. Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, 5, корп. 22. E-mail: xirurgiya1@rambler.ru.

Чеченин Григорий Михайлович – к.м.н., доцент кафедры хирургии ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России. Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, 5, корп. 22. E-mail: xirurgiya1@rambler.ru.

Лебедев Сергей Сергеевич – к.м.н., доцент кафедры хирургии ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России. Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, 5, корп. 22. E-mail: xirurgiya1@rambler.ru.

Михайлов Иван Юрьевич – врач-хирург ГКБ им. С.П. Боткина, старший лаборант кафедры хирургии ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России. Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, 5, корп. 22. E-mail: xirurgiya1@rambler.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балахнин, П.В. Рентгенохирургические методы лечения неотложных состояний в онкологии / П.В. Балахнин // Практическая онкология. – 2015. – Т.16, № 4. – С. – 140-156.
2. Сравнительная характеристика различных методик чрескожных желчеотводящих вмешательств у больных с механической желтухой / В.Г. Ившин [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2003. – Т. 8, №2. – С. 14-18.
3. Кириллова, М.С. Осложнения антеградных желчеотводящих вмешательств при различном уровне опухолевого билиарного блока: автореф. дис... канд. мед. наук. – М., 2013. – 24 с.
4. Чрескожная декомпрессия желчных протоков при механической желтухе опухолевого генеза / Ю.В. Кулзньева [и др.] // Московский хирургический журнал. – 2010. – №2. – С. 45-51.
5. Кукушкин, А.В. Профилактика и лечение осложнений антеградных рентгеноэндобилиарных вмешательств у больных с механической желтухой опухолевой этиологии: автореф. дис... канд. мед. наук. – М., 2005. – 24 с.
6. Комплексная лучевая диагностика заболеваний желчевыводительной системы / И.Д. Лоранская [и др.] // Успехи теоретической и клинической медицины: сборник материалов научных исследований РМАПО. – М., 2003. – Вып. 5. – С.48
7. Эндоскопия желчных протоков / Р.Б. Мумладзе [и др.] // Анналы хирургии. – 1999. – №2. – С.46.
8. Малоинвазивные вмешательства на желчных путях в современной общехирургической клинике / А.Д. Тимошин [и др.] // Анналы хирургии. – 2001. – №1. – С. 39-40.
9. Чеченин, Г.М. Малоинвазивные вмешательства при объёмных и полостных образованиях брюшной полости, забрюшинного пространства и желчных протоков под ультразвуковым наведением: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2001. – 25 с.
10. Хирургия печени и желчевыводящих путей / А.А. Шалимов [и др.]. – Киев: Медицина, 1993. – 508 с.
11. Видеоэндоскопия при заболеваниях внепечёночных желчных протоков / В.И. Якушин [и др.] // Успехи теоретической и клинической медицины: сборник материалов научных исследований РМАПО. – М., 2002. – Вып. 5. – С. 109.
12. Cherian George. Interventional radiology in the management of malignant biliary obstruction / Cherian George, Oliver Richard Byass, and James Edmund Ian Cast // World J Gastrointest Oncol. – 2010. – Vol. 2(3). – P.146-150.
13. Mehmet M.D. Percutaneous placement of biliary metallic stents in patients with malignant hilar obstruction. unilobar versus bilobar drainage / Mehmet M.D., Aksungur E., Seydaolu G // Journal of Vascular and Interventional Radiology. – 2003. – Vol. 14 – P.1409-1416.
14. Van Delden OM. Percutaneous drainage and stenting for palliation of malignant bile duct obstruction / Van Delden OM, Laméris JS. // J Eur Radiol. – 2008. – Vol. 18(3). – P. 448-456.
15. Gwon D.I. Safety and efficacy of percutaneous Y-configured covered stent placement for malignant hilar biliary obstruction: a prospective, pilot study / Gwon DI, Ko GY, Yoon HK, Kim YJ, Kim TH, Lee WH, Sung KB // J Vasc Radiol. – 2012. – Vol. 4. – P. 528-534.

УДК:613.96.613.2.616-053.6-071.3-085.356

© Д.Х. Шарафутдинова, Г.П. Ширяева, 2016

Д.Х. Шарафутдинова, Г.П. Ширяева **ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ ДЕТЕЙ** **С НАРУШЕНИЕМ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ** *ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»* *Минздрава России, г. Уфа*

Состояние здоровья подрастающего поколения – важнейший показатель благополучия общества и государства, отражающий настоящую ситуацию, но и дающий прогноз на будущее. Ухудшение качества питания школьников сопровождается снижением энергетической ценности пищи и резким обеднением её микроэлементами и витаминами, дефицит которых отрицательно отражается на росте и развитии подростков. Снижение весо-ростовых показателей приводит к потере здоровья и подъёму заболеваемости. Нами было проведено изучение эффективности метаболической поддержки Л-карнитином у 150 детей с 13 до 17 лет с дисгармоничным уровнем физического развития. Пациенты были разделены на три группы: две группы – основную и сравнения – по 60 человек составили дети с дисгармоничным развитием, в третью группу (контрольную) вошли 30 детей с гармоничным физическим развитием, аналогичных по полу, возрасту и спектру сопутствующих заболеваний. Метаболическая терапия препаратами L-карнитина способствует быстрому восстановлению физического развития, нормализации массы тела и улучшению работоспособности подростков.

Ключевые слова: подростки, физическое развитие, метаболический процесс, качество питания, заболеваемость.

D.Kh. Sharafutdinova, G.P. Shiryaeva **THE EFFICIENCY OF METABOLIC SUPPORT FOR CHILDREN** **WITH IMPAIRED PHYSICAL DEVELOPMENT**

The state of health of the younger generation is a key indicator of well-being of society and the state, reflecting the real situation, but gives a forecast for the future. Worsening quality of school meals is accompanied by a decrease in energy value of food and the dramatic depletion of trace elements and vitamins, the lack of which negatively affects the growth and development of adolescents. The decline in weight-growth indicators leads to the loss of health and rise of sickness. We investigated the efficiency of metabolic support with L-carnitine in 150 children from 13 to 17 years old with a disharmonious physical development. The patients were divided into three groups: primary and comparison groups included 60 children with disharmonious development, the third group (control one) consisted of 30 children with harmonious physical development, of the same gender, age and a range of comorbidities. Metabolic therapy with L-carnitine drugs contributes to the rapid restoration of physical development, normalization of body weight and improves the health of adolescents.

Key words: adolescents, physical development, metabolic process, quality of diet, morbidity.

Ухудшение качества питания школьников сопровождается не только снижением энергетической ценности пищи, но и резким обеднением её микроэлементами и витаминами, дефицит которых отрицательно отражается на их росте и развитии [6,12], приводит к ухудшению физической подготовленности – 15-25% подростков не могут ни разу подтянуться на перекладине, а 80% – не способны выполнить нормы ГТО 60-х годов [4,13].

У подростков количественный дефицит некоторых продуктов в рационе питания значительно выражен. Это относится в первую очередь к овощам, молоку и кисломолочным продуктам, сливочному маслу, рыбе и морепродуктам [1,5]. Для организма подростка очень важно обеспечить его достаточным количеством энергии, необходимой для роста и развития организма. Однако как показали проведенные исследования энергетическая ценность рационов питания у 67,8-78% детей составляет 74-78% от рекомендуемой нормы, то есть энергетическая ценность рационов питания детей ниже физиологических потребностей [3]. Нормы продуктов питания в детских дошкольных образовательных учреждениях регламентируются законодательно на государственном уровне, но недостаточное финансирование не позволяет их выполнять полностью [8].

Широкоизвестная тенденция к снижению весо-ростовых показателей приводит к потере здоровья и проявляется в значительном (в 1,2-1,5 раза) подъеме заболеваемости, появлении так называемого трофологического синдрома, когда дисгармоничное физическое развитие не только характеризуется снижением функциональных резервов, но и сопровождается отставанием темпов полового созревания, ростом частоты нарушений менструальной функции (альгодисменореи, аменореи), а также развитием соматических болезней [3,7].

Интенсивность метаболических процессов у детей, зависимость детского организма от экзогенного поступления L-карнитина (из-за недостаточного синтеза), участвующего во всех видах обмена веществ, обуславливают необходимость компенсации его дефицита [10,11]. Наряду с белками и углеводами основными источниками энергии являются жи-

ры. Образование энергии из жиров зависит от согласованной работы множества ферментов и переносчиков. Конечной и одной из важнейших стадий этого процесса является окисление жирных кислот и синтез АТФ в митохондриях [15]. Уровень синтеза АТФ зависит от поступления жирных кислот внутрь митохондрий. L-карнитин в организме выполняет несколько функций: энергетическую – участвует в катаболизме липидов, модуляции внутриклеточного гомеостаза кофермента А с образованием свободного коэнзима А; дезинтоксикационную – образует соединения с промежуточными продуктами окислительных процессов, оказывающих мембранотоксическое и ингибирующее действие на активность ферментов, и выводит их из организма в виде ацилкарнитина. Потребность в L-карнитине по разным источникам составляет в среднем 200-500 мг в сутки. Однако потребность резко возрастает (в 4-20 раз!) при стрессе, физических, умственных и эмоциональных перегрузках, заболеваниях, недостаточном питании. Именно в ситуациях высокого расходования энергетических ресурсов, требующих повышенного катаболизма, становится очевидным исключительное значение для организма карнитинзависимых биологических процессов, например у часто болеющих детей, при астеническом синдроме, нарушениях физического развития [14,9]. Как участник энергетических процессов, происходящих в «энергетических станциях» клеток (митохондриях) L-карнитин повышает физическую выносливость и способность организма к восстановлению. L-карнитин способствует более активному расщеплению молочной и пировиноградной кислот, которые являются «токсинами усталости», и тем самым снижает порог наступления усталости и боль в мышцах [17].

Цель исследования – изучить эффективность метаболической коррекции L-карнитином у подростков с нарушением физического развития.

Материал и методы

Нами было проведено изучение эффективности метаболической поддержки L-карнитином 150 детей с 13 до 17 лет с дисгармоничным уровнем физического развития.

Работа осуществлялась на базе отделения восстановительного лечения при СОШ № 155, в детской поликлинике № 5 г. Уфы. Пациенты были разделены на три группы: две группы – основную и сравнения – по 60 человек составили дети с дисгармоничным развитием, в третью группу (контрольную) вошли 30 детей с гармоничным физическим развитием, аналогичных по полу, возрасту и спектру сопутствующих заболеваний. В 1-й группе (основной) в состав комплексной терапии был включен препарат «Карнитон» в дозе 1 таблетка 1 раз в день. Во 2-й группе (сравнения) подростки с дисгармоничным физическим развитием проходили стандартный курс оздоровительного лечения. В 3-й группе (группа контроля) назначалась стандартная терапия без применения «Карнитона» (диетотерапия, фитотерапия, ЛФК, массаж грудной клетки). В основной и группе сравнения дети были разделены на подгруппы по 30 человек в каждой. Одна подгруппа включает детей с дефицитом массы (А), другая – избыток веса (В). Все больные обследовались до лечения и через месяц после курса лечения. Обследование включало анкетирование, осмотр, антропометрию, общеклинические лабораторные исследования (общий анализ крови, общий анализ мочи), стандартную ЭКГ.

Нами были рассчитаны индексы Кетле (ИК) и Вервека (ИВ), которые отражают соотношение двух процессов: увеличение длины тела и прироста массы тела, т.е. характеризуют наличие этапов «округление» и «вытягивание», что связано с накоплением резервов и их расходованием. Массо-ростовые индексы позволяют судить о региональных особенностях физического развития ребенка и могут иметь прогностический характер. Снижение ИК (повышение ИВ, результаты находятся в противофазе) мо-

жет указывать на возрастание риска развития заболеваний в предстоящий критический период снижения накопления резервов. ИК указывает на соотношение абсолютных показателей длины и массы тела и вычисляется по формуле: $ИК = \text{масса тела (кг)} / \text{длина тела (м)}$. ИВ используется для оценки типа телосложения и гармоничности физического развития и вычисляется по формуле: $ИВ = \text{длина тела (см)} / 2 \times \text{масса (кг)} + \text{окружность груди (см)}$.

Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием современных принципов математического анализа медико-биологического исследования с помощью стандартных компьютерных программ в операционной среде Windows с использованием пакета Microsoft Office (Word, Excel) и таблиц Стьюдента.

Результаты и обсуждение

При профилактическом осмотре дети предъявляли жалобы на снижение работоспособности, неустойчивость внимания, нарушения сна, головные боли, снижение толерантности к физической нагрузке, снижение физической активности (табл.1). По данным ЭКГ в группах исследования и сравнения отмечались синусовая аритмия, миграция водителя ритма, тахикардия, брадикардия, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, синдром ранней реполяризации, метаболические изменения левого желудочка.

При анкетировании детей с дефицитом массы тела выяснилось, что 75% родителей этих детей имели дефицит веса в детстве, 45% детей имели гипотрофию при рождении, 32% мам таких детей имели отягощенный гинекологический анамнез, 17% мам курили во время беременности, 3% мам вели асоциальный образ жизни во время беременности (бродяжничество, алкоголизм).

Таблица 1

Результаты профилактического осмотра детей

Патология нарушения	Основная группа, %		Группа сравнения, %		Контрольная группа, %
	подгруппа А	подгруппа В	подгруппа А	подгруппа В	
Снижение работоспособности	67,0	69,1	65,0	66,0	64,0
Неустойчивость внимания	48,0	49,1	52,2	51,0	52,0
Нарушение сна	35,0	36,0	38,0	37,0	38,0
Головные боли	45,0	45,0	46,0	49,0	48,0
Снижение толерантности к физической нагрузке, снижение физической активности	75,0	76,0	79,0	81,0	80
Синусовая аритмия	2,4	2,5	3,0	3,1	3,5

Клиническими признаками дефицита карнитина являются быстрая утомляемость и снижение работоспособности, мышечная слабость, гипотония и гипотрофия, отставание физического развития, задержка психомоторного развития, снижение школьной успеваемости, сонливость или раздражительность, нарушение функции сердца вплоть до кар-

диомиопатии, увеличение размеров печени и нарушение ее функции [14,15]. Наличие этих признаков явилось критерием для включения в исследование. После проведения стартового клинико-инструментального исследования больных 1-й группы в составе комплексной терапии был назначен «Карнитон» в дозе 1 таблетка 1 раз в день. Нами не было зафиксиро-

ровано ни одного случая аллергической реакции, непереносимости или отказа от приема препарата в группе исследуемых больных. Уже через 3 недели приема L-карнитина было отмечено статистически значимое по сравнению с исходными данными повышение работоспособности, внимания, толерантности к физической нагрузке, повышение физической активности, уменьшение частоты нарушений сна, головных болей ($p < 0,01$).

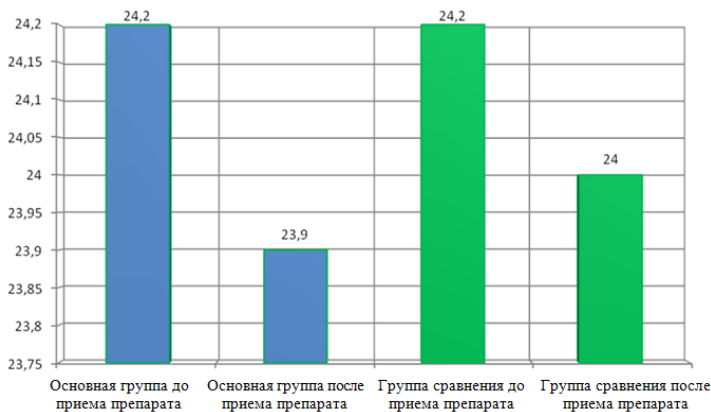
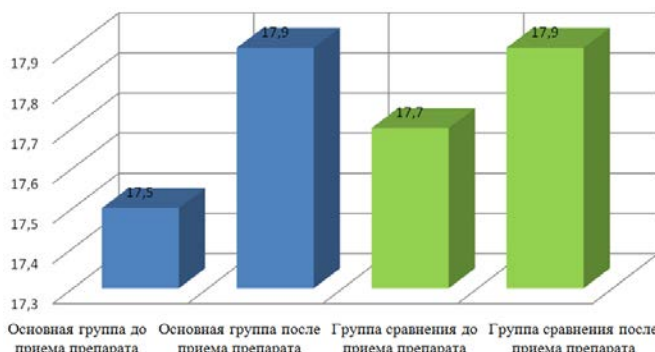
В ранее проведенном исследовании нами были выявлены тенденции уменьшения показателей нормального физического развития подростков по сравнению с нормативами, которое составило 25-26,8% [18]. Дефицит массы тела чаще регистрировался у девочек 6-7 лет (27,5%) с последующим уменьшением к 14

годам до 8,8%. Рост числа дисгармоничного развития у детей и подростков в Республике Башкортостан подтверждают данные А.А. Баранова о том, что современным подросткам свойственен трофологический синдром [3,4]. В школе №155 только 11,6% школьников имели различные варианты нарушений физического развития, что несколько лучше, чем в целом по республике (табл.2). Так, после приема L-карнитина количество детей с дефицитом массы тела уменьшилось на 5%. В группе сравнения их количество уменьшилось на 2 %. Толерантность к физической нагрузке в 1-й группе увеличилась на 15%, в 3-й лишь на 10%, в группе сравнения на 5%. Физическая активность повысилась в 1-й группе на 40%, в 3-й группе – на 15%, в группе сравнения на 15%.

Таблица 2

Распределение вариантов физического развития школьников СОШ № 155

Пол	Норма		Избыток массы тела		Дефицит массы тела		Низкий рост	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мальчики	528	40,0	23	1,71	34	2,6	17	1,27
Девочки	639	48,4	34	2,55	33	2,54	11	0,83
Всего...	1167	88,4	57	4,36	67	5,14	28	2,1

Рис. 1. Изменение индекса Кеттле у детей с дефицитом массы тела (А), $p < 0,01$ Рис. 2. Изменение индекса Кеттле у детей с избытком массы тела (В), $p < 0,01$

На фоне метаболической поддержки отмечается существенная прибавка массы тела во всех группах детей. У детей с избытком массы тела (1В) отмечается стабилизация массы тела – за 3 месяца дети в основной группе не прибавили массу тела. В группе сравнения (В) дети прибавили в среднем на 0,1 кг, в контрольной группе – на 0,3 кг. При

опросе детей основной группы после второго курса приема препарата 97% детей отмечают улучшение аппетита, 85% детей увеличение работоспособности в течение дня, 87% детей улучшение эмоционального статуса. При контрольной антропометрии увеличение массы тела после второго курса приема препаратов отмечалось в основной группе (А) в среднем

на 0,35 кг, в группе сравнения (А) на 0,21кг, в контрольной группе на 0,15 кг. Индекс Вервека во всех группах за 3 месяца не изменился. Следует отметить, что на фоне приема L-карнитина индекс Кетле увеличился у детей с дефицитом массы тела и уменьшился у детей с избытком массы тела (см. рис. 1 и 2), причем различия были достоверными ($p < 0,01$). На фоне приема Карнитона ни у одного ребенка не наблюдалось нежелательных реакций.

Выводы. Метаболическая терапия препаратом L-карнитина способна довольно быст-

ро восстанавливать массу тела (в течение 1 месяца). При повторном курсе приема L-карнитина отмечаются значительное улучшение аппетита, эмоционального статуса и хорошая прибавка массы тела. Препарат L-карнитина способствуют повышению работоспособности, физической и умственной активности и помогают быстро справиться с признаками астении. Следует отметить хороший эффект препарата у детей с избытком массы тела: кроме увеличения умственной и физической работоспособности отмечается стабилизация массы тела.

Сведения об авторах статьи:

Шарафутдинова Динара Хамзовна – очный аспирант кафедры педиатрии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail.ru: di.dinara.00@mail.ru.

Ширяева Галина Павловна – профессор кафедры педиатрии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Gpshiryaeva@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ассортимент в условиях реализации пищевых продуктов, предназначенных для дополнительного питания учащихся образовательных учреждений: методические рекомендации / А.А. Баранов [и др.]. – М.: ООО «Инсвязиздат», 2002. – 22 с.
2. Баевский, Р.М. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний / Р.М. Баевский, А.П. Берсенева. – М.: Медицина, 1997. – 207 с.
3. Баранов, В.Ю. Социальные и организационные проблемы педиатрии. Избранные очерки / В.Ю. Баранов, В.Ю. Альбицкий. – М., 2003. – 511 с.
4. Баранов, А.А. Особенности физического развития подростков / А.А. Баранов, Ю.А. Ямпольская // Физиология роста и развития детей и подростков: сборник материалов. – М., 2006. – Вып. VI. – С. 159-189.
5. Басманова, Е.Д. Алиментарный дефицит у подростков и возможности его коррекции в учреждениях интернатного типа / Е.Д. Басманова, Н.К. Перевошикова // Материалы X конгресса педиатров России. – М., 2006. – С. 51.
6. Бушуева, Э.В., Смирнова, Е.И. Рациональное питание как фактор профилактики заболеваемости // Материалы XI конгресса педиатров России. – М., 2007. – С. 114.
7. Влияние массы тела на становление репродуктивной системы подростков московского района / Г.А. Мельниченко [и др.] // Материалы XI конгресса педиатров России. – М., 2007. – С. 443.
8. Государственный доклад о положении детей в Российской Федерации. – М., 2001. – С. 160.
9. Эффективность L-карнитина в реабилитации детей после перенесенных острых респираторных заболеваний / Н.А. Геппе [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2010. – Т. 5, № 2. – С. 50-56.
10. Кнорре, Д. Г. Биологическая химия / Д. Г. Кнорре, С.Д. Мызина. – М.: Наука, 2002. – 479 с.
11. Копелевич, В. М. Чудо Карнитина. – М., Генезис, 2003. – 80 с.
12. Кучма, В.Р. Руководство по гигиене и охране здоровья школьников / В.Р. Кучма, Г.Н. Сердюковская, А.К. Демин. – М., 2000. – 152 с.
13. Баранов, А.А. Методы исследования физического развития детей и подростков в популяционном мониторинге / А.А. Баранов, В.Р. Кучма: руководство для врачей. – М., 1999. – 225 с.
14. Николаева, Е. А. Общие принципы коррекции энергетической недостаточности и дефицита карнитина у детей // Материалы I Всероссийского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». – М., 2002. – С. 129.
15. Сухоруков, В. С. Нарушение клеточного энергообмена у детей / В.С. Сухоруков, Е.А. Николаева. – М.: Атес Медика Софт, 2004. – 79 с.
16. Ширяева, Г.П. Пути и эффективность реализации оздоровления детей и подростков в условиях городских образовательных учреждений: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Уфа, 2009. – С. 46.
17. Щеплягина, Л.А. Новые возможности коррекции дефицитных состояний у детей // Consilium Medicum. Педиатрия. – 2009. – № 3. – С. 17-19.
18. Особенности физического и биологического развития детей и подростков Республики Башкортостан / И.А. Мусина [и др.] // Медицинский вестник Башкортостан. – 2012. – Т. 7, № 2. – С.11-15.

УДК 616.935

© 3.Г. Тагирова, Э.Н. Агаева, 2016

3.Г. Тагирова, Э.Н. Агаева **УРОВЕНЬ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ ОСТРОЙ ДИЗЕНТЕРИИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ФГБОУ ВО «Дагестанская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Махачкала**

Определяющую роль в течении и исходах бактериальной дизентерии играет состояние естественных факторов защиты. У 204 больных с острой дизентерией различной степени тяжести были определены показатели неспецифической резистентности по уровню содержания лизоцима крови, бактериальной активности сыворотки, фагоцитарной активности лейкоцитов и тесту восстановления нитросинего тетразолия.

Установлено, что функциональная активность лимфоцитов и бактерицидная активность сыворотки крови резко возрастают в острый период, а затем снижаются, что, по-видимому, коррелирует с уровнем микробной нагрузки. Наблюдаемые

сдвиги в показателях неспецифической резистентности можно расценить как мобилизацию адаптационного резерва организма у больных с острой дизентерией. Однако при тяжелом течении выявлено снижение показателей неспецифической резистентности по фагоцитарной активности лейкоцитов и фагоцитарному числу, а также по состоятельности ферментных систем фагоцитов, что создает предпосылки для затяжного и рецидивирующего течения инфекционного процесса.

Ключевые слова: острая дизентерия, неспецифическая резистентность, фагоцитарная активность, лизоцим, бактерицидная активность сыворотки.

Z.G. Tagirova, E.N. Agaeva NONSPECIFIC RESISTANCE LEVEL IN ACUTE DYSENTERY OF VARYING SEVERITY

Decisive role in the course and outcomes of bacterial dysentery is the state of natural factors of protection. 204 patients with acute dysentery of varying severity were examined to identify indicators of nonspecific resistance in terms of the content of blood lysozyme, serum bacterial activity, phagocytic activity of leucocytes and recovery test for nitro blue tetrazolium.

It is established that the functional activity of lymphocytes and bactericidal activity of blood serum dramatically increase in the acute phase, and then decline, which, apparently, correlates with the level of microbial load. The observed shifts in the parameters of nonspecific resistance can be regarded as the mobilization of adaptation reserve of the organism in patients with acute dysentery. However, in severe cases there is a decrease in nonspecific resistance in the phagocytic activity of leukocytes and phagocytic number and viability of enzyme systems of phagocytes, which creates conditions for a protracted and recurrent infection process.

Key words: acute dysentery, nonspecific resistance, phagocytic activity, lysozyme, bactericidal activity of serum.

Острые кишечные инфекции (ОКИ) остаются серьезной проблемой здравоохранения как в Российской Федерации, так и во всем мире, занимая второе место после острых респираторных вирусных инфекций и гриппа [1]. По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется более 1,7 миллиарда диарейных заболеваний, при этом от диареи умирает 760 тысяч детей в возрасте до пяти лет [2].

Показатель заболеваемости ОКИ в Российской Федерации за последние годы достаточно стабилен и колеблется от 519,2 до 529,4 на 100 тысяч населения [1]. Несмотря на то, что в структуре ОКИ в целом по Российской Федерации во все сезоны года, включая летние месяцы, преобладают вирусные диареи, клиническое и эпидемиологическое значение сохраняют и бактериальные кишечные инфекции [3]. В значительной мере это касается Северо-Кавказского региона, в том числе и Республики Дагестан, в силу ряда климато-географических и социально-экономических факторов [4,5].

По данным Роспотребнадзора Республики Дагестан заболеваемость ОКИ в 2014 году выросла на 15%. Ведущее место в структуре занимают ОКИ неустановленной этиологии, удельный вес которых составил 70%. Причинами недостаточной этиологической верификации являются неудовлетворительное материальное состояние лабораторий, неуккомплектованность кадрового состава, неполный охват лиц, подлежащих бактериологическому обследованию, несвоевременный забор материала [4].

Особое внимание привлекает шигеллезная инфекция, характеризующаяся симптомами общей интоксикации и поражением преимущественно дистального отдела толстой кишки. Клинической особенностью течения шигеллеза на современном этапе является значительная частота стертых вариантов, трудных для диагностики [6].

Выраженная вирулентность, наличие у отдельных штаммов шигелл множественной лекарственной устойчивости обуславливают эпидемические вспышки и тяжелое течение заболевания [7].

При шигеллезе возможно затяжное и хроническое течение, в этом случае клинические симптомы и выделение бактерий могут сохраняться до 2 лет. Причинами затяжного течения могут быть иммунодефицитное состояние больного, неадекватная этиотропная терапия, наличие сопутствующей патологии со стороны желудочно-кишечного тракта [8-10]. Функциональные и морфологические изменения в кишечнике, обусловленные инфекционным процессом, сдвиги в составе кишечной микрофлоры приводят к формированию стойкого дисбактериоза и обострению хронических болезней органов пищеварения [6]. В настоящее время активно изучается феномен синдрома избыточного бактериального роста, который может развиваться как следствие инфекционного процесса или применения ряда сильнодействующих средств [11].

Проблема взаимодействия возбудителя и макроорганизма при шигелллёзах получила новое развитие в связи с изменениями ферментативной способности и чувствительности шигелл к широко применяемым этиотропным средствам, что привело к патоморфозу заболевания [12]. Ряд биологических свойств шигелл позволяют им сохранять свою жизнеспособность при взаимодействии с гуморальными и клеточными механизмами защиты макроорганизма. К ним относятся специфические боковые цепи липополисахаридов клеточных мембран (ЛПС) и цитотоксины, снижающие поглотительную и переваривающую способность нейтрофилов и макрофагов [13].

Важную роль при шигелллёзах играет состояние естественных факторов защиты

(лизоцим и β -лизины). Большое значение в формировании хронического процесса имеет внутриклеточная персистенция шигелл, что сопровождается снижением уровня лизоцима в сыворотке крови, комплементарной активности и фагоцитоза [14].

Очевидно, что решение проблем управления инфекционным процессом при шигеллезной инфекции и профилактики нарушений мукозального гомеостаза тесно связано и требует мероприятий, направленных на выявление и устранение нарушений иммунорезистентности.

Цель данного исследования – изучить состояние неспецифической резистентности у больных шигеллезом с учетом тяжести течения и сроков купирования клинико-лабораторных признаков инфекционного процесса.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 204 больных с острой дизентерией различной степени тяжести, проходивших лечение в отделении кишечных инфекций Республиканского центра инфекционных болезней (г. Махачкала) в 2005-2014 гг.

Верификация этиологии ОКИ проводилась путем бактериологического посева калового материала по общепринятой методике в первые часы после поступления больного в стационар до начала антибактериальной терапии [15]. Оценка тяжести течения заболевания и его клинических вариантов осуществлялась в соответствии с методическими рекомендациями В.И. Покровского и соавт. (1991).

Неспецифическая резистентность оценивалась по уровню содержания лизоцима крови, бактериальной активности сыворотки

(БАС), фагоцитарной активности лейкоцитов (ФАЛ) и тесту восстановления нитросинего тетразолия (НСТ). Тесты проводились по общепринятым методикам.

Для анализа использовали сыворотку крови больных с острой дизентерией различной степени тяжести в остром периоде (1-2-й дни болезни) и в период ранней реконвалесценции (5-7-й дни болезни). Группу сравнения составили 30 практически здоровых лиц.

Полученные результаты подвергались статистическому анализу в соответствии с общепринятыми в доказательной медицине методами: проверка нормальности распределения проводилась по критерию согласия Пирсона, для оценки достоверности результатов использовались средняя арифметическая ($\bar{X}$), стандартная ошибка от средней арифметической (m), различия между средними двух выборок определялись с помощью критерия Стьюдента, для выявления взаимосвязи между выборками использовали коэффициент корреляции Пирсона ($r_{\text{Пирс}}$).

Результаты и обсуждение

В возрастной структуре больных с острой дизентерией преобладали лица от 18 до 40 лет, составившие 62,3% всех госпитализированных (табл. 1). Более половины обследованных (56%) составили лица мужского пола.

Анализ результатов бактериологического исследования показал преобладание в этиологической структуре шигеллы Флекснера серовара 2а (166 пациентов – 81,4%), значительно реже высевались шигеллы Зонне (38 больных – 18,6%). Таким образом, структура шигеллеза в г. Махачкале в целом соответствует данным по Российской Федерации.

Таблица 1

Возрастная структура госпитализированных больных с острой дизентерией

Возраст	До 18 лет	18-20 лет	21 год - 30 лет	31 год - 40 лет	41 год -50 лет	51 год -60 лет	Старше 60 лет	Всего
Абс.	10	41	45	41	27	18	22	204
%	4,9	20,1	22,1	20,1	13,2	8,8	10,8	100,0

Почти половину госпитализированных составили пациенты со среднетяжелой формой острой дизентерии (98 больных – 48%), тяжелое течение было констатировано у 49 (24%) больных, у остальных по совокупности клинико-лабораторных данных была выставлена легкая степень острой дизентерии. Почти во всех случаях – 188 (92,2%) пациентов – заболевание протекало по колитическому варианту, только у 7,8% имелись признаки гастроэнтероколитического варианта.

Согласно полученным нами данным средний уровень ФАЛ в остром периоде бак-

териальной дизентерии достоверно повышается, что можно считать совершенно закономерным в рамках системного ответа на внедрение возбудителя, затем происходит снижение этого показателя, но и в период ранней реконвалесценции он достоверно отличается от контрольной группы. Такую же динамику можно отметить и в отношении фагоцитарного числа – среднее число кокков, поглощённых одним нейтрофилом, в острый период возрастает, постепенно снижаясь в период реконвалесценции, но оставаясь достоверно выше, чем у здоровых лиц (рис. 1).

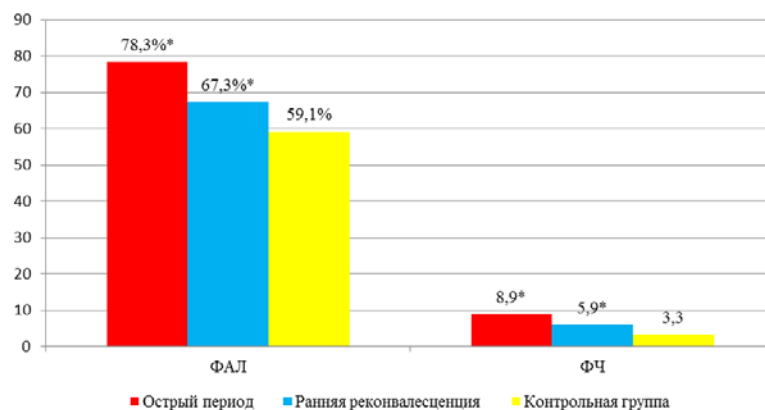


Рис. 1. Показатели фагоцитарной активности лейкоцитов (ФАЛ) и фагоцитарное число (ФЧ) у больных острой дизентерией в разные периоды заболевания; * $P < 0,05$ - достоверность различий показателей по отношению к здоровым

Увеличение показателя НСТ свидетельствует о возрастании метаболической активности фагоцитов, возникающей в связи с их стимуляцией антигенами, преимущественно бактериальной природы.

Достоинством НСТ-теста по сравнению с определением ФАЛ и ФЧ является то, что он не только выявляет фагоцитирующие нейтрофилы, но и характеризует их ферментные системы, обеспечивающие выработку биоокислителей бактерицидного действия. Согласно полученным нами результатам нарастание уровня НСТ-теста происходило не так быстро, как ФАЛ и ФЧ, и своего максимума этот показатель достигал только в период реконвалесценции (табл. 2).

яется неблагоприятным прогностическим признаком.

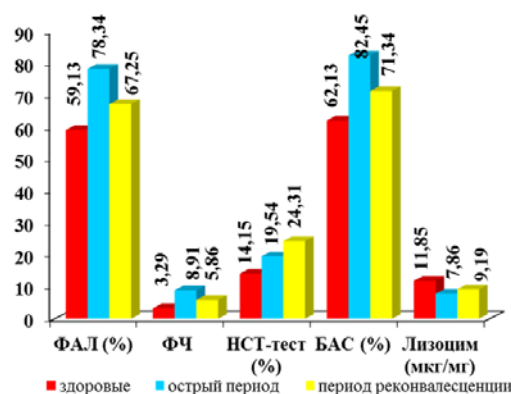


Рис. 2. Динамика показателей факторов неспецифической резистентности организма у больных с острой дизентерией

Таблица 2
Уровень теста восстановления нитросинего тетразолия у больных с острой дизентерией в разные периоды болезни

Период болезни	НСТ, %
Острый период	19,54±1,72*
Период ранней реконвалесценции	24,31±1,48*
Здоровые	14,15±0,92

* $p < 0,05$ – достоверность различий показателей по отношению к здоровым.

В отличие от остальных показателей неспецифической резистентности, уровень лизоцима в остром периоде заболевания достоверно ниже ($p < 0,05$), чем у здоровых. В период реконвалесценции он восстанавливается, приближаясь к показателям здоровых, но остается ниже, чем в контрольной группе (рис. 2).

Бактериальная активность сыворотки (БАС) крови – это способность вызывать гибель проникших или внесенных в нее бактерий. БАС, являясь интегральным показателем антимикробных свойств крови, обуславливается воздействием комплекса иммунологических факторов, таких как антитела, комплемент, лизоцим, β -лизин и др. Таким образом, снижение этого комплексного показателя указывает на выраженный иммунодефицит и яв-

В острый период у обследованных нами больных с острой дизентерией наблюдался максимальный уровень БАС, он был достоверно выше, чем в период ранней реконвалесценции, в течение которого он не отличался достоверно от контрольной группы (табл. 3).

Таблица 3
Уровень бактерицидной активности сыворотки у больных острой дизентерией в разные периоды болезни

Период болезни	БАС, %
Острый период	82,45±2,29*
Период ранней реконвалесценции	71,34±2,31
Здоровые	62,13±1,27

* $p < 0,05$ – достоверность различий показателей по отношению к здоровым.

При этом чрезвычайно важно, что уровень БАС имел прямую корреляцию с тяжестью инфекционного процесса, то есть нарастание тяжести сопровождалось адекватным повышением способности сыворотки нейтрализовать возбудителей инфекционного процесса. Можно отметить, что при наиболее тяжелом течении бактериальной дизентерии показатель БАС имел наименьшие значения, то есть имела прямая корреляционная зависимость средней силы ($r_{\text{Пирс}} = 0,59$).

Если оценивать в комплексе динамику показателей неспецифической резистентности у пациентов с острой дизентерией, то можно сделать вывод, что уровни показателей ФАЛ и ФЧ резко возрастают в острый период, а затем снижаются, что, по-видимому, коррелирует с уровнем микробной нагрузки. Это же можно отнести и к показателю БАС, который является комплексным и в том числе включает в себя показатели ФАЛ. Метаболическая активность фагоцитов по показателю НСТ в ходе инфекционного процесса возрастает, что на наш взгляд является совершенно закономерным и отражает «тренирующее» воздействие антигенов возбудителя. Уровень лизоцима, напротив, в начале заболевания достоверно снижается, восстанавливаясь в период реконвалесценции. Наблюдаемые сдвиги в показателях неспецифической резистентности можно расценить как мобилизацию адаптационного резерва организма у больных с острой дизентерией.

При этом, крайне интересным представляется вопрос о взаимосвязи между изменением показателей неспецифической резистентности в остром периоде дизентерии и тяжестью ее течения. При анализе данных можно выделить две разнонаправленные тенденции. Так, ФАЛ, ФЧ и уровень лизоцима с тяжестью течения острой дизентерии снижаются, что, на наш взгляд, указывает на относительную недостаточность этих показателей резистентности при тяжелом течении инфекционного процесса (рис. 3).

С другой стороны, метаболическая активность фагоцитов по показателю НСТ и БАС с усугублением тяжести инфекционного процесса возрастает, что, по-видимому, сви-

детельствует о сохранении в определенной степени компенсации факторов неспецифической резистентности. Однако в то же время эта тенденция не может не указывать на риск декомпенсации, которая чревата развитием осложнений и затяжного и хронического течения бактериальной дизентерии.

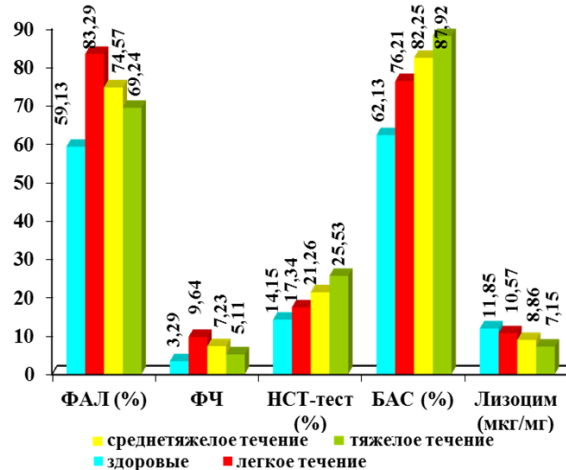


Рис. 3. Динамика показателей факторов неспецифической резистентности организма у больных с острой дизентерией в зависимости от тяжести течения

Таким образом, уже в острый период шигеллеза у части больных прежде всего при тяжелом течении имеются предпосылки для длительного бактерионосительства и присоединения вторичной инфекции. Полученные данные обосновывают применение в комплексной терапии бактериальной дизентерии, особенно при ее тяжелом течении, средств, повышающих неспецифическую резистентность и прежде всего фагоцитарную активность нейтрофилов.

Сведения об авторах статьи:

Тагирова Зарема Гаджимирзоевна – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней им. Г.П. Руднева ФГБОУ ВО ДГМА Минздрава России. Адрес: 367000, г. Махачкала, пл. Ленина, 1. E-mail: tagirovaz05@mail.ru.

Агаева Эльвира Назеритдинова – к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и фармации ФГБОУ ВО ДГМА Минздрава России. Адрес: 367000, г. Махачкала, пл. Ленина, 1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2012 году». – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2013. – 176 с.
2. Диарея// Информационный бюллетень ВОЗ. - 2013. – № 330. // URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/ru/> (Дата обращения: 05.12.2015).
3. Малеев, В.В. Актуальные проблемы, итоги и перспективы изучения острых кишечных инфекций / В.В. Малеев, А.В. Горелов, Д.В. Усенко, К.В. Кулешов // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2014. – № 1. – С.4-8.
4. Ситуация по заболеваемости ОКИ в Дагестане остается напряженной // URL: <http://dagestantimes.com/community/11344-situaciya-po-zabolevaemosti-okii-v-dagestane-ostaetsya-napryazhennoy.html/> (Дата обращения: 05.12.2015).
5. Улуханова, Л.У. Динамика заболеваемости острыми кишечными инфекциями у детей за период с 1997 по 2007 гг. по Республике Дагестан / Л.У. Улуханова, А.Г. Халипаева // «Антибиотикорезистентность и антимикробная химиотерапия»: сб. материалов II Всероссийской научно-практической конференции. – Махачкала, 2008. – С.87-88.
6. Хунафина, Д.Х. Острые кишечные инфекции / Д.Х. Хунафина, А.М. Шамсиева, А.Н. Бурганова // Успехи современного естествознания. – 2010. – № 9. – С. 35-36.
7. Малый, В.П. Шигеллез / В.П. Малый, О.В. Волобуева, Т.И. Лядова // Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина. Серия «Медицина» – 2008. – № 15 (797). – С. 150-168.
8. Desai D. Review article: biological activity markers in inflammatory bowel disease. /D. Desai, W.A. Faubion, W.J. Sandborn // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2007. – Vol. 25, iss.3. – P. 247-255.
9. Pédrón T., Sansonetti P. Commensals, bacterial pathogens and intestinal inflammation: an intriguing ménage à trios // Cell Host Microbe. – 2008. – Vol. 3, № 6. – P. 344-347.

10. Stecher B., Hardt W.D. The role of microbiota in infectious disease // Trends Microbiol. – 2008. – Vol.16, № 3. – P. 107-114.
11. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome/J. Bures, J. Cyrany, D. Kohoutova [et al.] // World J Gastroenterol. – 2010. – Vol. 28, №16. – P. 2978-2990.
12. Kolling G., Wu M., Guerrant R.L. Enteric pathogens through life stages // Front Cell Infect Microbiol. – 2012. – Vol. 2. – P. 114. doi: 10.3389/fcimb.2012.00114.
13. Бактериальные болезни: учебное пособие / под ред. Н.Д. Ющука. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 976 с.
14. Постовит, В.А. Инфекционные болезни. – СПб.: СОГИС. – 1997. – С. 90-118.
15. Кожухова, Е.А. Возможности и проблемы верификации шигеллеза и сальмонеллеза при острых диареях у взрослых / Е.А. Кожухова, В.Д. Иващенко // Инфекция и иммунитет. – 2015. – Т. 5, № 2. – С. 137-142.

УДК 616.35 9(0.35)

© Коллектив авторов, 2016

И.И. Хидиятов, Р.Ф. Адиев, Г.Т. Гумерова, И.М. Насибуллин
ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ
ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АНАЛЬНОЙ ТРЕЩИНЕ
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

Выбор способа оперативного лечения больных с хронической анальной трещиной (ХАТ) зависит от выраженности сфинктероспазма. Однако до настоящего времени у специалистов нет четких критериев, позволяющих на основе жалоб пациентов и результатов объективных исследований выбрать наиболее эффективный способ хирургического лечения. На основе общеклинических и специальных методов исследований у 92 больных (мужчин – 29, женщин – 63) было выявлено два варианта локализации ХАТ. При первом варианте трещина располагалась в зоне пектения и сопровождалась пектенозом в анодерме анального канала, выраженным сфинктероспазмом и интенсивным болевым синдромом. При втором варианте трещина располагалась на наружной границе анального канала и сопровождалась умеренно выраженными сфинктероспазмом и болью. Установлено, что интенсивность болевого синдрома зависит от локализации трещины и выраженности сфинктероспазма. Применение карт болевого синдрома в виде циркулярной шкалы позволяет наглядно количественно и качественно оценить у каждого пациента выраженность болевого синдрома, что способствует выбору оптимального способа оперативного лечения.

Ключевые слова: хроническая анальная трещина, сфинктероспазм, болевая карта.

I.I. Khidiyatov, R.F. Adiev, G.T. Gumerova, I.M. Nasibullin
FEATURES OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF CHRONIC ANAL FISSURE

A method of surgical treatment of patients with chronic anal fissure depends on the severity of sphincter spastic stricture. However, currently specialists have no clear criteria allowing, on the basis of patients complaints and research results, to choose the most effective method of surgical treatment. 2 variants of chronic anal fissure localization were revealed based on general clinical and special research methods in 92 patients (men-29, women-63). In the first variant chronic anal fissure was located in pecten area and accompanied by pectinase phenomena in anoderm of anal canal expressed by sphincter spastic stricture and intense pain. In the second variant chronic anal fissure was located on the outer edge of anal canal and accompanied by moderate sphincter spastic stricture and pain. It was found that the intensity of pain depends on fissure localization and sphincter spastic stricture severity. The application of pain maps in the form of circular scale contributes to the quantitative and qualitative assessment of the severity of pain and determines the selection of the optimal method of surgical treatment.

Key words: chronic anal fissure, sphincter spastic stricture, pain map.

Анальная трещина является одним из частых и распространенных заболеваний человека, составляющим 20-30 случаев на 1000 человек взрослого населения. Больные с анальной трещиной составляют 5,1% среди обратившихся к врачу-колопроктологу и 3,9% в структуре стационарных больных. Наиболее часто анальная трещина встречается у лиц трудоспособного возраста (20-40) лет, что определяет социально-экономическую значимость данной проблемы [2,3,5]. Ввиду низкой эффективности консервативного лечения оперативное лечение показано всем больным с хронической анальной трещиной [2,7,9].

Для анальной трещины характерна триада клинических проявлений: боль, спазм анального сфинктера и кровотечение во время дефекации [4,10,11]. Однако, как отмечают специалисты, выраженность характерных

клинических признаков может проявляться по-разному: боли могут быть от незначительных до невыносимых; сфинктероспазм – от умеренного до сильно выраженного; кровотечения – от эпизодических выделений до ежедневных, после каждой дефекации. По данным ведущих специалистов, при отсутствии сфинктероспазма отпадает необходимость в проведении сфинктеротомии [2,4,6,9,11].

До сих пор дискутируются вопросы этиологии и патогенеза развития анальной трещины. Основными теориями возникновения анальной трещины являются: механическая, инфекционная, токсическая, психосоматическая, сосудистая, полиэтиологическая и др. [1,2,14]. Приверженцы механической теории считают, что основной причиной образования трещины является механическое повреждение анодермы твердыми каловыми

массаами [1,8]. В то же время далеко не у всех лиц, страдающих запорами, возникает трещина. Установлено, что анальная трещина может развиваться на фоне синдрома раздраженного кишечника, панкреатита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, неспецифического язвенного колита, болезни Крона, геморроя, проктита, криптиты [2,10,14]. При этом при хронизации патологического процесса в зоне пектения, находящегося дистальнее зубчатой линии анального канала, в треугольнике Мирано, формируется линейная язва с омозолелыми краями и «сторожевыми бугорками», т. е. развивается заболевание – хроническая анальная трещина (ХАТ) [6]. Из вышесказанного следует, что специалистам для выбора тактики лечения больных и способа оперативного пособия необходимо учитывать особенности образования ХАТ в каждом конкретном случае.

Цель исследования – оценить значение болевой карты и сфинктерометрии при диагностике и определении тактики лечения больных с различными вариантами локализации хронической анальной трещины.

Материал и методы

За период с 2010 по 2015 гг. было проведено обследование 92-х пациентов (29 мужчин и 63 женщины) с ХАТ, обратившихся к колопроктологу в ГБУЗ РБ «Поликлиника № 1» г. Уфы.

Обследование пациентов включало сбор жалоб, анамнеза заболевания, объективные и специальные виды исследований, в том числе пальцевую ревизию прямой кишки, анаскопию, ректороманоскопию, сфинктерометрию. Самостоятельно пациенты заполняли специальную болевую карту, которая позволяет количественно и качественно оценить болевой синдром. Болевая карта, предложенная О.Н. Древалем (1991), подробно изложенная в монографии Г.Н. Воробьева (2010), представляет собой циркулярную шкалу, позволяющую наглядно графически отобразить болевой синдром. Карта представляет собой круг с наложенными на него радиусами и шкалами, характеризующими качественные и количественные характеристики болевого синдрома. Болевой синдром оценивается по шести показателям: 1 – характер боли; 2 – интенсивность боли; 3 – продолжительность боли; 4 – частота появления боли; 5 – продолжительность безболевого периода; 6 – влияние обезболивающих препаратов [3,4].

Сфинктерометрию проводили с использованием сфинктерометра фирмы MSM Pro-Medico. Использовался тонкий датчик сфинк-

трометра, позволяющий провести исследования у больных с ХАТ, не вызывая болезненных ощущений.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica v.12 for Windows 7. Были использованы критерии Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В результате проведенных обследований 92-х пациентов с ХАТ было установлено, что клинические проявления заболевания имеют различия, связанные с локализацией трещины.

У 67 (72,82%) пациентов хроническая анальная трещина при анаскопии была обнаружена в зоне пектения, дистальнее гребенчатой линии (I вариант ХАТ). При этой локализации трещина имеет линейную форму и дном ее являются волокна внутреннего сфинктера (рис. 1).



Рис. 1. Хроническая анальная трещина в зоне пектения (I вариант). Дном трещины являются волокна внутреннего сфинктера

У 25 (27,18%) пациентов хроническая анальная трещина изначально образуется в переходной зоне, в которой анодерма переходит в перианальную кожу, в области линии Хилтона (II вариант ХАТ). При этом трещина определяется в виде капли, верхушка которой направлена в сторону гребенчатой линии. Дном трещины является подкожная клетчатка (рис. 2).



Рис. 2. Хроническая анальная трещина в зоне линии Хилтона (II вариант). Дном трещины является подкожная клетчатка

При исследовании анального канала (аноскопия) у всех больных с I вариантом ХАТ в

анодерме обнаруживался пектенос, проявляющийся потерей эластичности анодермы и развитием фиброзной ткани. При II варианте ХАТ только у 6 (24%) пациентов обнаруживался пектенос. Было отмечено, что при этом варианте заболевания периаанальная воронка была более глубокой, а также обнаруживалось наличие поперечной кожной складки или анальной бахромки в области белой линии Хилтона. По нашим наблюдениям, повреждение складки или анальной бахромки твердыми каловыми массами способствовало образованию трещины.

Было отмечено, что клинические прояв-

ления двух вариантов ХАТ при обострении заболевания отличаются интенсивностью боли и зуда, частотой выделения крови, стулоробязью. Так, при I варианте ХАТ у больных преобладает выраженный болевой синдром (74,6%), периаанальный зуд (27,5%) и стулоробязнь (95,52%). При II варианте ХАТ у пациентов преобладали умеренная боль (32%), выделения крови (32%), периаанальный зуд (20%), стулоробязнь (36%).

При анализе возраста и пола больных с I и II формами ХАТ было отмечено, что наибольшее число больных встречается в возрасте 30-49 лет (табл. 1).

Таблица 1

Распределение больных с ХАТ по полу, возрасту и вариантам локализации

Варианты ХАТ	Мужчины (n=29)			Женщины (n=63)		
	18-29 лет	30-49 лет	50 лет и старше	18-29 лет	30-49 лет	50 лет и старше
I вариант n =67	6 (20,7%)	13 (44,9%)	4 (13,7%)	9 (14,3%)	27 (42,7%)	8 (12,7%)
II вариант n =25	-	4 (13,8%)	2 (6,9%)	1 (1,8%)	11 (17,4%)	7 (11,1%)

Анализ болевых карт, проведенный у 42-х больных с I вариантом ХАТ (13 мужчин (30,9%) и 29 (69,1%) женщин) и у 24 больных со II вариантом ХАТ (6 мужчин (25%) и 18 женщин (75%)), также показал наличие раз-

личий в интенсивности болевого синдрома в зависимости от варианта ХАТ (табл. 2, рис. 3,4). Оценку характера болевого синдрома пациенты проводили после акта дефекации.

Таблица 2

Выраженность болевого синдрома у больных с различными вариантами ХАТ

Болевой синдром	I вариант ХАТ n=42	II вариант ХАТ n=24
	число больных, процент	число больных, процент
1. По характеру боли:		
А – тупая	5 (11,9%)	2 (8,3%)
Б – давящая	5 (11,9%)	18 (75,1%)
В – острая	30 (71,4%)	2 (8,3%)
Г – нестерпимая	2 (4,8%)	2 (8,3%)
Д – жгучая	0 (0%)	0 (0%)
2. По интенсивности боли:		
А – слабая	3 (7,1%)	1 (4,2%)
Б – средняя	4 (9,6%)	17 (70,8%)
В – сильная	17 (40,5%)	4 (16,7%)
Г – очень сильная	18 (42,8%)	2 (8,3%)
Д – невыносимая	0 (0%)	0 (0%)
3. По продолжительности боли (после дефекации):		
А – до 5 мин	3 (7,1%)	15 (62,5%)
Б – 10 мин	15 (35,8%)	5 (20,8%)
В – 30 мин	20 (47,6%)	2 (8,3%)
Г – 60 мин	3 (7,1%)	1 (4,2%)
Д – более 60 мин	1 (2,4%)	1 (4,2%)
4. По частоте появления боли:		
А – 2-4 раза в день	10 (23,7%)	16 (66,7%)
Б – 4-6 раз	25 (59,5%)	4 (16,6%)
В – 6-8 раз	4 (9,6%)	2 (8,3%)
Г – 8-10 раз	2 (4,8%)	1 (4,2%)
Д – более 10 раз	1 (2,4%)	1 (4,2%)
5. По продолжительности безболевого периода:		
А – 24	0 (0%)	10 (41,7%)
Б – 12	4 (9,6%)	12 (50%)
В – 6	25 (59,5%)	2 (8,3%)
Г – 1	10 (23,8%)	0 (0%)
Д – 30 мин	3 (7,1%)	0 (0%)
6. По влиянию обезболивающих препаратов:		
А – боль купируется ненаркотическими анальгетиками	32 (76,2%)	20 (83,4%)
Б – ненаркотические анальгетики уменьшают боль	8 (19,0%)	2 (8,3%)
В – ненаркотические анальгетики не влияют на боль	2 (4,8%)	2 (8,3%)
Г – боль купируется только наркотиками	-*	-*
Д – боль не купируется наркотиками	-*	-*

* – нет данных, т.к. исследование проводилось в амбулаторных условиях

Обобщенные данные болевых карт (табл. 2), приведенные в виде циркулярной шкалы, позволяют графически изобразить качественные и количественные характеристики болевого синдрома у больных с различными вариантами ХАТ (рис. 3, 4).

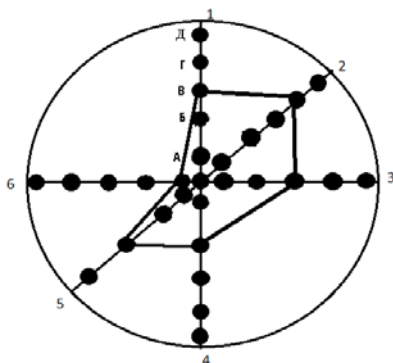


Рис. 3. Карта болевого синдрома больных со I вариантом ХАТ. Обобщенные результаты 42-х больных

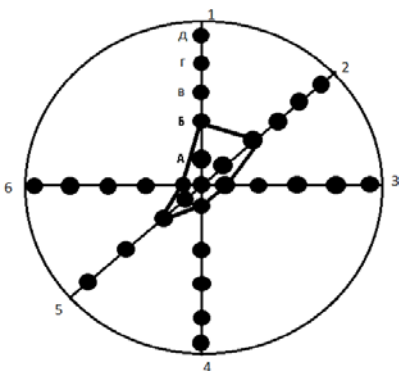


Рис. 4. Карта болевого синдрома больных со II вариантом ХАТ. Обобщенные данные 24-х больных

Изучение карт болевого синдрома показало, что у больных с различными вариантами

ХАТ болевой синдром отличается характером, интенсивностью, продолжительностью, частотой, продолжительностью безболевого периода и эффективностью обезболивающей терапии (рис. 3, 4).

Больные с I вариантом ХАТ чаще предъявляли жалобы на острые, очень сильные боли, которые продолжались более 30 минут. Боли появлялись 4-6 раз в сутки. Больные со II вариантом ХАТ больше жаловались на давящие боли средней интенсивности продолжительностью около 5 минут, которые появлялись 2-4 раза в сутки.

Анализ фоновых заболеваний у пациентов с I вариантом ХАТ (n=67) выявил такие заболевания, как язвенная болезнь 12-перстной кишки – 4 (5,9%), хронический панкреатит – 38 (56,7%), хронический холецистит – 37 (55,2%), постхолецистэктомический синдром – 7 (10,4%), проктит – 32 (47,7%), проктосигмоидит – 33 (49,2%), геморрой (2-4 ст.) – 43 (64,1%), криптит – 43 (64,1%), синдром раздраженного кишечника 1-го типа – 19 (28,3%), синдром раздраженного кишечника 2-го типа – 43 (64,1%). В то же время у пациентов со II вариантом ХАТ (n=25) только у 6 (24%) был выявлен геморрой, у 25 (100%) – синдром раздраженного кишечника 2-го типа, проявляющийся запорами. Таким образом, у больных со II формой ХАТ основной причиной развития трещины является повреждение анодермы твердыми каловыми массами.

При сфинктерометрии были выявлены различия внутрианального давления у больных с I и II вариантами ХАТ (табл. 3).

Таблица 3

Показатели сфинктерометрии у больных с ХАТ (мм вод. ст.)

Исследуемые показатели, мм вод. ст.	Здоровые лица n=25		Пациенты с I вариантом ХАТ n=32		Пациенты со II вариантом ХАТ n=19	
	муж (n=10)	жен (n=15)	муж (n=14)	жен (n=18)	муж (n=6)	жен (n=13)
Внутрианальное давление в покое (базальное давление)	806,6±17,8	796,9±29,2	926,2±17,1* (p=0,034)	914,1±12,1* (p=0,042)	846,9±13,1 (p=0,061)	799,2±12,9 (p=0,069)

* Достоверный результат относительно здоровых лиц.

Результаты сфинктерометрии свидетельствуют о том, что у пациентов с I вариантом ХАТ отмечается сфинктероспазм, достоверно более выраженный по сравнению с больными со II вариантом ХАТ. В то же время у больных со II вариантом ХАТ тонус анального сфинктера повышался недостоверно относительно здоровых лиц. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о необходимости проведения больным с I вариантом ХАТ сфинктеротомии. При сопоставлении болевых карт с результатами сфинктерометрии было отмечено, что выраженный сфинктероспазм совпадает с выраженностью, характером и интенсивностью боли, что позволяет специалисту использовать карты бо-

левого синдрома как ориентир в выборе тактики лечения больных с различными формами ХАТ.

Выводы

1. Результаты общеклинических и специальных исследований свидетельствуют о необходимости выделять две формы хронической анальной трещины по ее локализации и жалобам больных.

2. Выраженность болевого синдрома у больных с хронической анальной трещиной зависит от ее локализации и сфинктероспазма. Применение болевых карт и специальные методы исследования позволяют специалисту выбрать наиболее оптимальный способ оперативного лечения.

Сведения об авторах статьи:

Хидиятов Ильдар Ишмурзович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: hidiatoff.ildar@yandex.ru.
Адиев Ринат Фликович – к.м.н., доцент кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: operativka05@gmail.com.
Гумерова Гульнара Тагировна – к.м.н., доцент кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: gumerta@gmail.com.
Насибуллин Ильдар Марсович – к.м.н., доцент кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: operativka05@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Благодарный, Л.А. Патогенез анальных трещин / Л.А. Благодарный, Н.Н. Полетов, Е.Е. Жарков // Колопроктология. – 2007. – Т. 19, № 1. – С. 38-41.
2. Воробьев, Г.И. Основы колопроктологии / Г.И. Воробьев. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 432 с.
3. Воробьев Г.И. Геморрой: руководство для врачей / Г.И. Воробьев, Ю.А. Шельгин, Л.А. Благодарный. – М.: Литтерра, 2010. – 193 с.
4. Древал, О.Н. Болевые синдромы при поражениях плечевого сплетения (патогенез, клиника, микрохирургия): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1991. – 40 с.
5. Парфенов, А.И. Трещина заднего прохода / А.И. Парфенов // Медицинский совет. – 2011. – № 3-4. – С. 77-81.
6. Ривкин, В.Л. Руководство по колопроктологии / В.Л. Ривкин, А.С. Бронштейн С.Н. Файн. – М.: Медпрактика, 2001. – 300 с.
7. Федоров, В.Д. Проктология / В.Д. Федоров, Ю.В. Дульцев. – М., 1984. – 383 с.
8. Brisinda, G. Chronic anal fissure: Surgical or reversible neurochemical sphincterotomy? / G. Brisinda, S. Vanella // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2009. – Vol. 6, № 12. – P. 694-5.
9. Henry, M.M. Coloproctology and the Pelvic Floor / M.M. Henry, M. Swash. – Edinburgh; London; N. Y.; Oxford; Philadelphia; St. Louis; Sydney; Toronto: Saunders, 2002. – 494 p.
10. Madalinski, M. To predict and understand anal fissure healing / M. Madalinski // Int. J. Colorect. Dis. – 2011. – Vol. 26, № 2. – P. 263.
11. Thornton, M.J. Manometric effect of topical glyceryl trinitrate and its impact on chronic anal fissure healing / M.J. Thornton, M.L. Kennedy, D.W. King // Dis. Colon. Rectum. – 2005. – Vol. 48, № 6. – P. 1207-1212.
12. Topographical distribution of blood supply to the anal canal / J.N. Lund, C. Binch, J. McGrath [et al.] // Br. J. Surg. – 2006. – Vol. 86, № 4. – P. 496-498.
13. Type of lateral internal sphincterotomy incision: parallel or vertical? / F. Ersoz, S. Arian, S. Sari [et al.] // World J. Surg. – 2011. – Vol. 35, № 5. – P. 1137-41.
14. Van Outryve, M. Physiopathology of the anal fissure / M. Van Outryve // Acta Chir. Belg. – 2006. – Vol. 106, № 5. – P. 517-518.

УДК 617-089:616.6

© Коллектив авторов, 2016

Р.А. Шарипов¹, М.С. Ветшева², Е.Ю. Сырчин¹, В.В. Стадлер³, В.Е. Изосимова¹
СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ПОСОБИЯ
ПРИ РАДИКАЛЬНОЙ ЦИСТЭКТОМИИ С ОДНОМОМЕНТНОЙ
ИЛЕОЦИСТОПЛАСТИКОЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

³ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», г. Самара

Проведена оценка клинической эффективности сочетанного многокомпонентного анестезиологического пособия на основе эпидуральной анестезии при радикальной цистэктомии с одномоментной илеоцистопластикой у пациентов пожилого возраста, страдающих раком мочевого пузыря.

Дизайн исследования – проспективное, контролируемое, нерандомизированное. Исследование проводилось с 2009 по 2014 годы. У 20 больных основной группы осуществлялась оптимизация анестезиологического обеспечения с помощью эпидуральной анестезии. Контрольную группу составили 12 пациентов.

При анализе интраоперационной гемодинамики в течение основного этапа операции у пациентов контрольной группы установлены достоверное повышение среднего артериального давления, снижение сердечного индекса и индекса оксигенации. В основной группе общая анестезия в комбинации с эпидуральной обеспечивает лучшую доставку кислорода на всех этапах оперативного вмешательства при стабильной гемодинамике и более быстрое восстановление сознания по его окончании.

Таким образом, методом выбора анестезиологического пособия при расширенных, радикальных, реконструктивно-пластических урологических операций является многокомпонентный комбинированный наркоз на основе эпидуральной анестезии.

Ключевые слова: радикальная цистэктомия, общая анестезия, гериатрия, эпидуральная анестезия.

R.A. Sharipov, M.S. Vetsheva, E.Yu. Syrchin, V.V. Stadler, V. E. Izosimova
CURRENT CONCEPT OF ANESTHESIA DURING RADICAL CYSTECTOMY
WITH SIMULTANEOUS ILEOCYSTOPLASTY IN ELDERLY PATIENTS

The authors evaluated the clinical efficacy of combined multicomponent anesthesia based on epidural anesthesia in radical cystectomy with simultaneous ileocystoplasty in elderly patients suffering from bladder cancer.

Study design – prospective, controlled, non-randomized. It was carried out from 2009 to 2014. The control group consisted of 12 patients. 20 patients (the main group) had optimization of anesthetic management based on epidural anesthesia.

Analysis of intraoperative hemodynamics showed a significant increase in mean arterial pressure, decrease in cardiac index and oxygenation index during the main point of the operation in patients of the control group. In the main group a combination of general anesthesia with epidural provides better oxygen transportation at all surgery stages, with stable hemodynamics and a more quick recovery after that.

Thus, the method of choice of anesthesia in advanced, radical, reconstructive urological operations, is a multi-component combined anesthetic-based epidural anesthesia.

Key words: radical cystectomy, general anesthesia, geriatrics, epidural anesthesia

Актуальной проблемой современной медицины является обеспечение должного качества жизни пациентов пожилого и старческого возраста. В практическом здравоохранении особую важность эта проблема, касающаяся пациентов, перенесших обширные, радикальные реконструктивно-пластические операции [1]. В урологической практике такой операцией является радикальная цистэктомия с одномоментной илеоцистопластикой при распространенных формах рака мочевого пузыря [2].

Радикальная цистэктомия с одномоментной илеоцистопластикой по методикам Штудера и Бриккера является расширенной комбинированной реконструктивно-пластической операцией, выполняемой на двух этажах брюшной полости. Производятся мобилизация и экстирпация мочевого пузыря, мобилизация и выключение из пищеварительного тракта участка тонкой кишки, формирование илеокондуита и нескольких анастомозов и регионарная лимфодиссекция. Оперативное вмешательство осуществляется в густо иннервируемых вегетативными и периферическими нервными волокнами зонах. Оперативное вмешательство характеризуется повышенной болевой и рефлекторной импульсацией, вызывающей ряд физиологических дисфункций: тахикардию, гипертензию, нарушение газообмена, микроциркуляции, тканевого и органного метаболизма. Как следствие этого происходят снижение тканевой и органной перфузии, тканевая ишемия и гипоксия, нарушение репаративных процессов, изменения коагуляционных свойств крови. Эти процессы затрагивают практически все органы и системы организма, в том числе и жизненно важные [5]. Перечисленные патофизиологические факторы могут лежать в основе развития синдрома полиорганной недостаточности. К сожалению, чаще всего это происходит у лиц пожилого и старческого возраста [3,5].

Исход хирургического лечения у пациентов пожилого возраста особенно зависит от тактики периоперационного анестезиологического обеспечения [1,6]. Известно, что возникновение послеоперационных органных расстройств, порою приводящих к летальным

исходам, у пациентов пожилого и старческого возраста значительно выше, чем у лиц более молодого возраста [3]. По мнению некоторых исследователей, причиной этого может явиться и неадекватное интра- и послеоперационное обезболивание [5].

В настоящее время не существует универсального метода общей анестезии, позволяющего полностью избежать системных нарушений в организме пациента как при хирургическом вмешательстве, так и в ближайшем послеоперационном периоде [7,8]. Поиск наиболее безопасных и щадящих методов анестезии для пожилых пациентов при расширенных и травмирующих операциях в последние годы приводит анестезиологов к широкому внедрению регионарных блокад в составе многокомпонентной анестезии [4,5,9].

Доказано, что регионарные методы обезболивания обеспечивают адекватную анестезию и миорелаксацию, а развивающийся симпатический блок корригирует гипердинамическую реакцию кровообращения, оптимизируя условия системного кровообращения, сохраняя адекватный капиллярный кровоток, что очень важно для пациентов пожилого возраста. Данный подход соответствует современной концепции ускоренного восстановления после оперативного вмешательства как одного из обоснованных путей снижения риска развития различных осложнений, связанных с хирургическим вмешательством [10]. В основе этого мультидисциплинарного подхода лежит применение малоинвазивных хирургических технологий, современных многокомпонентных комбинированных методик анестезиологического обеспечения и качественного послеоперационного ведения [11]. Каждый из современных методов анестезиологического обеспечения имеет свои преимущества и особенности, соотношение которых должно быть корректно оценено [12].

Целью исследования является оценка клинической эффективности многокомпонентного комбинированного анестезиологического обеспечения на основе эпидуральной анестезии у пациентов пожилого возраста, страдающих раком мочевого пузыря, при радикальной цистэктомии с одномоментной илеоцистопластикой.

Материал и методы

Дизайн исследования – проспективное, контролируемое, нерандомизированное. Исследование проводилось с 2009 по 2014 годы на базе клиник кафедр урологии, анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, отделений урологии и анестезиологии реанимации ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер».

Критериями включения в исследование были возраст старше 60 лет, рак мочевого пузыря на стадиях T2-T4, показание к радикальной цистэктомии с одномоментной илеоцистопластикой. В соответствии с данными критериям было отобрано 44 пациента. Возраст пациентов составил от 60 до 74 лет (средний возраст $67,0 \pm 1,5$ года). В исследование методом случайной выборки было включено 32 пациента, из них мужчин было 28 (87,5%), женщин – 4 (12,5%).

В контрольную группу вошли 12 пациентов, средний возраст которых составил $64,6 \pm 2,5$ года. Анестезиологическое обеспечение в этой группе осуществлялось на основе тотальной внутривенной атаралгезии в сочетании с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) закисно-кислородной смесью 1:1 и миорелаксацией пипекуронием. Интраоперационная инфузионная терапия осуществлялась в режиме нормоволемической гемодилиции. Послеоперационное обезболивание проводилось на основе комбинации наркотических анальгетиков с нестероидными противовоспалительными препаратами. Пациентам контрольной группы потребность в энергии и аминокислотах в первые двое суток после операции компенсировалась глюкозо-солевыми растворами и раствором аминокислот «Аминоплазмаль» 10% в средней дозе 20 мл/кг со скоростью введения 70-150 мл/час.

У 20 пациентов, составивших основную группу (средний возраст $69,1 \pm 3,5$ года), анестезиологическое обеспечение проводилось путем сочетания ингаляционного севофлюранового наркоза и эпидуральной анестезии ропивакаином. Послеоперационное обезболивание осуществлялось 0,2% раствором ропивакаина эпидурально микроструйно в суточной дозе 200-300 мг на протяжении 2-5 суток. Протокол нутритивной поддержки, в первые сутки послеоперационного периода предусматривал полное парентеральное питание. Со вторых суток интенсивной терапии подключали энтеральное зондовое питание. Оценка нутритивного статуса осуществлялась на основе рекомендаций приказа МЗ РФ

№330 от 05.08.2003 г. «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях РФ».

Оценка риска предстоящей анестезии проводилась по классификации Американского общества анестезиологов (ASA). Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по степени анестезиологического риска.

Для определения газового состава крови использовали газоанализатор «ABL-Kompakt» (Radiometer Medical ApS). Забор крови осуществляли из a.radialis. Исследовались следующие параметры газового состава крови: PaO_2 – парциальное давление кислорода; $PaCO_2$ – парциальное давление углекислого газа, P/F index (индекс оксигенации) – отношение PaO_2/FiO_2 . Регистрацию гемодинамических параметров осуществляли мониторами «Agilent M3046A» (Philips). Постоянно мониторировались традиционные показатели гемодинамики: артериальное давление (АД), среднее артериальное давление (САД), частота сердечных сокращений (ЧСС). На основании эхокардиографического определения ударного объема с помощью аппарата Sonoline SP-450 (Siemens) рассчитывался сердечный индекс (СИ), а впоследствии и транспорт кислорода (DO_2).

Исследования гемодинамики и газового состава крови проводили на следующих этапах: 1-й этап – до начала общей анестезии; 2-й этап – во время индукции общей анестезии; 3-й этап – основной, период травматичных манипуляций, во время выполнения оперативного вмешательства; 4-й этап – завершение операции и анестезиологического обеспечения.

Для статистического анализа применялись компьютерная программа Statistica-6,0. Сравнение количественных признаков осуществляли на основе критерия Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

Первоначально нами был проведен сравнительный анализ основных гемодинамических параметров в исследуемых группах пациентов (табл. 1).

Данные табл. 1 указывают на достоверное повышение среднего артериального давления при снижении величины сердечного индекса на основном этапе оперативного вмешательства у пациентов контрольной группы относительно основной группы пациентов.

Показатели кислородного статуса у исследуемых больных отражены в табл. 2.

Данные табл. 2 свидетельствуют о том, что проведение комбинированной общей анестезии в обеих группах пациентов характеризовалось стабильными значениями кислород-

ного статуса организма. При этом нами были выявлены наличие статистически значимого снижения уровня индекса оксигенации (P/F) на основном этапе операции и по ее окончании у пациентов контрольной группы, а также достоверно более низкие значения доставки кислорода у пациентов контрольной груп-

пы в наиболее травматичный (основной) этап оперативного вмешательства.

С целью определения степени интраоперационного угнетения сознания и, соответственно, глубины анестезии мы осуществляли BIS-мониторинг исследуемых нами пациентов (табл. 3).

Таблица 1

Оценка состояния гемодинамики у исследуемых пациентов

Параметр	Группа	1-й этап	2-й этап	3-й этап	4-й этап
САД, мм рт. ст.	Контрольная (n=12)	115,0±18,0	106,0±14,0	119,0±16,0*	124,0±8,0
	Основная (n=20)	122,0±12,0	94,0±12,0	97,±14,0	90,0±14,0
ЧСС, мин	Контрольная (n=12)	76,0±8,0	86,0±7,0	75,0±12,0	87,0±11,0
	Основная (n=20)	72,0±10,0	89,0±10,0	70,0±15,0	73,0±12,0
СИ, л/(мин×м ²)	Контрольная (n=12)	4,2±0,20	3,9±0,10	3,6±0,20*	4,00±0,30
	Основная (n=20)	4,02±0,15	3,6±0,20	3,9±0,10	4,20±0,20

* Межгрупповые различия достоверны. Уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Таблица 2

Газы артериальной крови и доставка кислорода у исследуемых пациентов в периоперационном периоде

Показатели	Группа	Этапы исследования			
		1-й	2-й	3-й	4-й
PaO ₂ , мм рт. ст.	Контрольная (n=12)	75,7±10,0	127,2±14,0	119,0±14,7	105,5±9,0
	Основная (n=20)	76,8±11,5	135,5±10,2	126,1±10,5	98,6±14,1
PaCO ₂ , мм рт. ст.	Контрольная (n=12)	33,6±2,0	31,5±3,2	35,1±3,5	34,5±3,5
	Основная (n=20)	32,±2,8	31,6±2,7	33,6±3,8	32,3±2,8
P/F	Контрольная (n=12)	356,9±18,5	465,5±31,5	355,2±21,5	314,0±23,0
	Основная (n=20)	340,5±19,6	415,0±25,0	395,5±14,5*	380,5±20,5*
DO ₂ , мл/мин	Контрольная (n=12)	895,0±2,0	915,0±25,2	840,0±34,5	709,5±35,6
	Основная (n=20)	880,2±35,0	893,7±35,2	785,7±31,2*	675,0±43,1

* Достоверность межгрупповых различий ($p < 0,05$).

Таблица 3

Данные BIS-мониторинга у исследуемых больных на этапах оперативного вмешательства, %

Группы	Этапы исследования			
	1-й	2-й	3-й	4-й
Контрольная (n=12)	92,0±4,0	58,0±2,0	54,4 ±2,0	85,0±4,0
Основная (n=20)	94,0±3,0	60,0±3,0*	52,0±3,0	70,0±4,0*

* Достоверность межгрупповых различий, $p < 0,05$.

Данные табл. 3 свидетельствуют о приемлемой степени угнетения сознания у исследуемых нами пациентов. Однако у пациентов контрольной группы отмечалось более выраженное угнетение сознания на этапе выхода из наркоза. То есть при эпидуральной анестезии происходило достаточно быстрое угнетение сознания до хирургической стадии наркоза и более быстрое восстановление функции центральной нервной системы по окончании общей анестезии. На остальных этапах оперативного вмешательства параметры BIS-мониторинга в исследуемых группах были сопоставимыми.

Таким образом, проведенное нами исследование свидетельствует о наличии преимуществ анестезиологического обеспечения на основе сочетания ингаляционного сево-

флюранового наркоза и эпидуральной анестезии ропивакаином при выполнении радикальной цистэктомии с одномоментной илеоцистопластикой у лиц пожилого возраста.

Выводы

1. Общая анестезия в комбинации с эпидуральной анестезией обеспечивает лучшую доставку кислорода на всех этапах оперативного вмешательства при стабильной гемодинамике и более быстрое восстановление сознания по ее окончании.

2. Методом выбора анестезиологического пособия при расширенных, радикальных, реконструктивно-пластических урологических операций у пациентов пожилого возраста является комбинированный многокомпонентный наркоз на основе севофлюрана и эпидуральной анестезии ропивакаином.

Сведения об авторах статьи:

Шарипов Рауль Ахнафович – к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: raul-crkb@yandex.ru.

Ветшева Марина Сергеевна – д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Адрес: 123423, г. Москва, ул. Салыма Адила, 2/44.

Сырчин Евгений Юрьевич – ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, врач анестезиолог-реаниматолог Клиники ФГБОУ ВО БГМУ. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: kotozaicy2008@yandex.ru.

Стадлер Владимир Владимирович – к.м.н., зав. отделением анестезиологии и реанимации ГБУЗ СОКОД. Адрес: 443031, г. Самара, ул. Солнечная, 50. E-mail: ev.stadler@mail.ru.

Изосимова Вероника Евгеньевна – к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: leveronika@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Попов, К.В. Патогенетическое обоснование выбора комбинированной анестезии при обширных операциях в хирургии колоректального рака: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Кемерово, 2005. – 24 с.
2. Тактика лечения пациентов с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря промежуточного риска / В.Н. Павлов [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т. 8, № 6. – С. 46-51.
3. Насырова, Р.И. Эффективность спинально-эпидуральной анестезии у гериатрических урологических больных / Р.И. Насырова // Урология. – 2010. – № 1. – С. 43-46.
4. Овечкин, А.М. Клиническая эффективность эпидуральной и спинальной анестезии с точки зрения доказательной медицины / А.М. Овечкин, С.А. Осипов // Регионарная анестезия и лечение боли: тематический сборник. – М.: Медицина, 2004. – С. 16-23.
5. Измаилов, А.А. Факторы риска развития, прогноза и выбор тактики лечения рака мочевого пузыря: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2014. – 48 с.
6. Николаев, А.В. Пролонгированная эпидуральная анестезия у онкобольных / А.В. Николаев, В.Е. Войццкий, С.В. Пушкарев // Паллиативная медицина и реабилитация. – 1998. – № 2-3. – С. 164.
7. Николаев, А.В. Обезболивание онкологических больных пожилого возраста в послеоперационном периоде / А.В. Николаев, В.Е. Войццкий // «Регионарная анестезия – возвращение в будущее»: сборник материалов научно-практической конференции по актуальным проблемам регионарной анестезии. – М., 2001. – С. 85-86.
8. Ather, M.H. Extent of lymphadenectomy in radical cystectomy for bladder cancer / M.H. Ather, S. Fatima, O. Sinanoglu // World Journal of Surgical Oncology. – 2005. – № 3. – P. 1-5.
9. Burkhard, F.C. Orthotopic bladder substitution / F.C. Burkhard, Studer U.E. // Curr. Opin. Urol. – 2000. – № 10. – P. 343-349.
10. Malkowicz, S.B. Management of superficial bladder cancer / S.B. Malkowicz // Campbell's Urology / ed. by P.C. Walsh, A.B. Retic, E.D. Vaughan, A.J. Wein. – 8-th ed. – Philadelphia: W.B. Saunders. – 2002. – P. 2785-2802.
11. Melnik M. Enhanced recovery after surgery (ERAS): Time to change practice / M. Melnik, R.G. Casey, P. Black, J. Koupparis // Con. Urol. Assoc. – 2011. – № 3. – P. 342-348.
12. Impact of Epidural Analgesia on Mortality and Morbidity After Surgery. Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials / D.M. Pöpping [et al.] // Ann. Surg. – 2014. – № 6. – P. 687-694.

УДК 340.6

© Коллектив авторов, 2016

А.Г. Садртдинов, Г.М. Аминова, Р.Х. Сагидуллин, А.А. Халиков
**О ЗАВИСИМОСТИ ОПТИЧЕСКОЙ ПЛОТНОСТИ
 СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ
 ОТ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ КАЧЕСТВ СУБЪЕКТА ИССЛЕДОВАНИЯ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа*

В статье представлены результаты исследований по фотоколориметрическому изучению оптической плотности синовиальной жидкости коленного сустава человека. Исследовано 120 трупов лиц обоего пола различного возраста, умерших от насильственных и ненасильственных причин. Установлено, что оптическая плотность синовиальной жидкости в ряде случаев зависит от комплекса факторов, обуславливающих индивидуальность субъекта исследования: возраста умершего, категории его смерти и наличия этанолемии на момент умирания. Выделен ряд длин волн (430-440 и 460-490 нм), при которых измеряемые величины оптической плотности синовиальной жидкости не зависят от исследуемого комплекса факторов. Подтверждена динамика изменения оптической плотности синовиальной жидкости при указанных длинах волн. Обоснована перспективность дальнейших исследований в рамках проблемы определения давности наступления смерти (ДНС) гнило-измененного трупа.

Ключевые слова: оптическая плотность, синовиальная жидкость, давность смерти, пол, возраст, категория смерти.

A.G. Sadrtidinov, G.M. Amineva, R.Kh. Sagidullin, A.A. Khalikov
**TO THE QUESTION OF DEPENDENCE OF KNEE JOINT SYNOVIAL FLUID
 OPTICAL DENSITY ON INDIVIDUAL CHARACTERISTICS
 OF SUBJECT UNDER INVESTIGATION**

The article presents the results of research on photocolorimetric analysis of synovial fluid optical density. The research was conducted on 120 corpses of both sex, of different age, died a violent and a natural death. It was established, that synovial fluid optical density in some cases depended on a complex of factors, determining the identity of the subject under investigation – age, death category and presence of ethanolemia at the moment of death. The study revealed a set of waves' length (430-440 nm and 460-490 nm), where the values of synovial fluid optical density do not depend on a complex of considered factors. The dynamics of synovial fluid optical density change at the above-mentioned waves' length has been confirmed. Conclusions of the research prove the potential of further studies on the problem of prescription of death coming when examining putrefactive corpses.

Key words: optical density, synovial fluid, prescription of death coming, sex, age, death category.

Определение точного времени смерти человека путем исследования его трупа на поздних сроках посмертного периода является одной из главных проблем судебной медицины. При определении давности наступления смерти (ДНС) наибольшее затруднение с точ-

ки зрения уменьшения погрешности обусловлено гнилостной трансформацией мягких тканей мертвого тела, которая приводит к исчезновению существенного объема важнейшей информации, лежащей в основе диагностики ДНС. Традиционно в ходе проведения судебно-медицинских экспертиз таких трупов при ответе на вопрос о ДНС эксперты используют комплекс морфологических признаков, оцениваемых визуально, устанавливая сроки смерти в рамках значительных временных интервалов [10]. Как правило, продолжительность такого интервала измеряется сутками, а иногда даже неделями и месяцами.

Между тем установление истинных сроков смерти с максимально объективной их конкретизацией было и остается одной из приоритетных задач судебно-медицинской науки и практики. При этом от объективного установления истинных сроков смерти в полной мере зависит успешность расследования преступлений, совершенных против жизни граждан [2,5,6]. В большинстве случаев положительно диагностируются прижизненность возникновения повреждений и установление причины смерти человека в ходе исследования гнилостно-измененного трупа. В то же время проблема диагностики ДНС в целом остается открытой [6,9,10,12].

С нашей точки зрения наибольшей объективизации экспертного суждения о ДНС человека можно добиться путем выбора объекта. На поздних сроках постмортального периода объективные данные будут минимальными, что побуждает исследователей к поиску адекватного количественного инструментального метода.

Таким объектом, по нашему мнению, является синовиальная жидкость крупных (коленных) суставов трупа. Выбор данного объекта исследования обусловлен тем, что полость крупных суставов относительно изолирована от внешней среды [8]. При этом изменения исходного состояния ее содержимого откладываются во времени на неопределенный срок относительно момента смерти человека и будут доступны фиксации тогда, когда традиционно регистрируемые трупные явления (охлаждение и высыхание мертвого тела, трупные пятна, мышечное окоченение и т.д.) уже давно прекратят свое развитие.

В качестве способа изучения состояния синовиальной жидкости представляется целесообразным избрать измерение ее оптической плотности как объективное исследование, обладающее достаточной информативностью в сочетании с относительной простотой, невы-

сокой стоимостью и доступностью во всех учреждениях судебно-медицинской службы.

Предварительные результаты наших исследований освещались в более ранних работах [9,12]. Перспективность изучения оптической плотности синовиальной жидкости с целью установления ДНС нашла свое подтверждение. Однако количественное патологоанатомическое исследование наблюдаемого процесса и разработка рекомендаций по его практическому применению синовиальной жидкости не проводились. Это обусловлено тем, что разработка нового способа диагностики возможна только тогда, когда все факторы, влияющие на исследуемое явление, изучены, конкретизированы и описаны математически, даны рекомендации по их учету или устранению. По нашему мнению, наиболее существенное влияние на особенности изменения величины оптической плотности синовиальной жидкости помимо давности смерти человека могут оказать факторы, обуславливающие уникальность конкретного исследуемого субъекта: пол и возраст умершего, причина его смерти и наличие алкоголя в крови на момент ее наступления.

Целью работы было изучение влияния факторов, характеризующих индивидуальность субъекта судебно-медицинской экспертизы, на величину оптической плотности синовиальной жидкости для инструментальной диагностики давности наступления смерти человека.

Материал и методы

Все инструментальные исследования проведены на базе ГБУЗ «Бюро судебно-медицинской экспертизы» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан в период с сентября 2013 по декабрь 2015 гг. Изучены 120 трупов лиц обоего пола в возрасте от 23 до 90 лет, умерших по различным причинам как насильственного, так и ненасильственного характера.

Общей характеристикой умерших являлась точно известная давность их смерти, устанавливаемая на основе изучения материалов следственных органов (опросы свидетелей и родственников умерших лиц) с подкреплением результатами судебно-медицинских исследований.

Забор синовиальной жидкости осуществлялся пункционным методом путем прокола стерильным одноразовым медицинским шприцем коленного сустава через общепринятые точки [7,13]. Синовиальная жидкость аспирировалась в количестве 1,0 мл и помещалась в кварцевую кювету толщиной

0,01 мм фотоколориметра КФК-3. В качестве раствора сравнения использовали дистиллированную воду. Измерения оптической плотности синовиальной жидкости производились на длинах волн от 310 до 550 нм с шагом в 10 нм. Результаты фотоколориметрического исследования и все учитываемые факторы заносились в базу данных, формируемую с помощью программы Microsoft Excel, входящей в состав офисного пакета программ Microsoft Office. Анализ полученных результатов осуществлялся в соответствии с правилами, принятыми для медико-биологических исследований [1,3,4].

На величину оптической плотности синовиальной жидкости влияют половая принадлежность умершего лица, наличие этанола в его крови на момент смерти и категория смерти (насильственная или ненасильственная смерть). Поэтому весь исследованный материал последовательно группировался в зависимости от конкретно изучаемого фактора. В сформированных группах вычислялись величины среднего значения, стандартного отклонения, ошибки средней арифметической, изучался характер распределения данных в выборке. В связи с тем, что в каждой из сформированных групп характер распределения данных отличался от нормального типа, было решено использовать статистические методы непараметрических парных сравнений, в качестве которых был выбран метод Данна. Влияние паспортного возраста на значение оптической плотности синовиальной жидкости изучалось путем вычисления критериев ранговой корреляции Кендалла и Спирмена.

Для исключения влияния давности смерти на результаты проводимых статистических исследований все исследования проводились исключительно в группах с давностью наступления смерти, не превышающей 24 часов.

Результаты и обсуждение

Средние значения оптической плотности синовиальной жидкости в группах, сформированных по принципу изучаемого фактора (пол, категория смерти, наличие этанолемии), представлены на рис. 1-3.

Как следует из указанных диаграмм, в ряде случаев средние значения в анализируемых группах существенно различаются, что выражается в значительной разнице их абсолютных числовых выражений. Проведенный статистический анализ (парное сравнение сформированных групп по критерию Данна) подтвердил наличие указанных влияний (табл. 1).

В частности, установлено влияние этанолемии и категории смерти на величину опти-

ческой плотности синовиальной жидкости при длинах волн 310-410 нм и 500-550 нм (табл. 1).

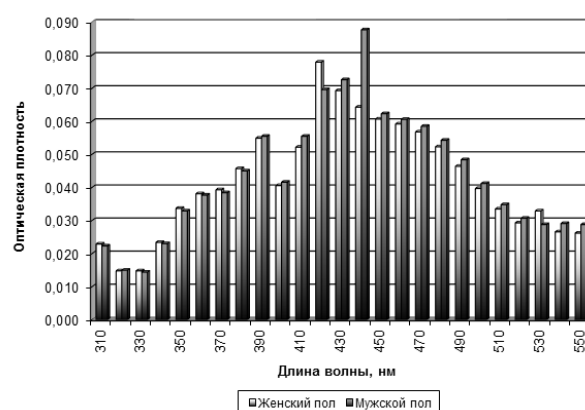


Рис. 1. Средние значения оптической плотности в зависимости от пола

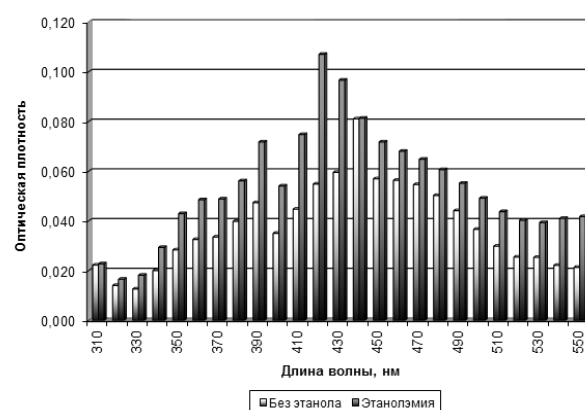


Рис. 2. Средние значения оптической плотности в зависимости от этанолемии

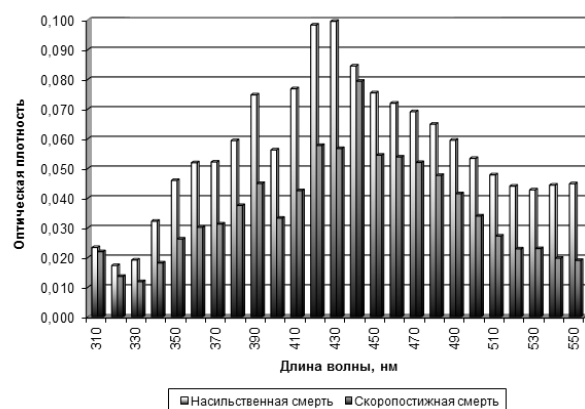


Рис. 3. Средние значения оптической плотности в зависимости от категории смерти

Деление на возрастные группы, принятое в медико-социальных исследованиях, является более чем условным [11]. Оно не отражает однозначно особенностей патофизиологических процессов, развивающихся в организме человека по мере его старения. Более того, паспортный возраст чаще всего не совпадает с возрастом биологическим, что также существенно затрудняет оценку его влияния на изучаемый параметр. В ходе вычисления ранговых корреляций между паспортным возрастом человека и величиной оптической

плотности синовиальной жидкости его коленных суставов установлено наличие корреляционной связи (табл. 2).

Наличие достоверной ($P \geq 95\%$) корреляционной зависимости установлено для величины оптической плотности синовиальной жидкости при длине волны 420 нм. Следовательно,

возраст исследуемого субъекта является достаточно значимой характеристикой, которую следует использовать в практической работе.

Общая зависимость величины оптической плотности синовиальной жидкости коленных суставов трупа от комплекса изученных факторов представлена в табл. 3.

Таблица 1

Влияние различных факторов (пол, наличие в крови этанола, причина смерти) на величину оптической плотности синовиальной жидкости при длинах волн от 310 до 550 нм (с использованием критерия Данна)

Длина волны, нм	Изучаемые факторы		
	пол обследуемых	наличие этанола в крови	причина смерти
310	0,890	0,401	0,559
320	1,481	0,350	2,032*
330	0,800	1,530	3,048*
340	1,565	1,005	3,943*
350	1,257	2,222*	4,531*
360	1,735	1,848	4,529*
370	1,271	1,601	4,084*
380	1,227	1,155	3,557*
390	0,878	1,244	3,438*
400	1,010	0,707	3,033*
410	1,047	0,366	2,765*
420	1,108	1,133	1,510
430	0,355	0,702	1,844
440	0,616	0,666	1,216
450	0,230	1,199	0,702
460	0,277	1,114	0,691
470	0,301	1,361	0,603
480	0,511	0,952	0,994
490	0,629	0,653	1,699
500	1,010	0,011	3,084*
510	1,383	1,013	4,183*
520	1,392	1,593	4,963*
530	0,785	2,044*	4,870*
540	1,412	2,876*	5,579*
550	1,120	2,790*	5,284*

* Наличие достоверных различий сравниваемых пар при $p \geq 95\%$.

Таблица 2

Корреляционная зависимость между паспортным возрастом исследованных лиц и оптической плотностью синовиальной жидкости в диапазоне волн от 310 до 550 нм

Длина волны, нм	Критерий Кендалла		Критерий Спирмена	
	значение	ошибка	значение	ошибка
310	0,032	38,4	0,035	41,2
320	0,016	44,1	0,011	47,2
330	0,037	36,8	0,033	41,7
340	-0,036	36,8	-0,079	30,6
350	0,005	48,3	-0,012	46,9
360	-0,011	45,8	-0,029	42,6
370	0,018	43,3	0,013	46,7
380	0,044	34,1	0,053	36,8
390	0,045	33,8	0,067	33,6
400	0,069	26,1	0,100	26,1
410	0,088	20,7	0,121	22,0
420	0,198	3,3*	0,283	3,3*
430	0,143	9,2	0,191	10,9
440	0,147	8,5	0,199	10,0
450	0,142	9,2	0,205	9,3
460	0,150	8,2	0,216	8,2
470	0,150	8,0	0,211	8,7
480	0,130	11,2	0,177	12,8
490	0,107	15,9	0,148	17,2
500	0,064	27,5	0,088	28,6
510	0,008	47,1	0,008	47,9
520	0,005	48,3	-0,002	49,4
530	-0,010	46,2	-0,005	48,8
540	-0,030	39,2	-0,034	41,4
550	-0,025	40,9	-0,023	44,2

* Наличие достоверной корреляционной зависимости ($P \geq 95\%$).

Общая зависимость оптической плотности синовиальной жидкости коленного сустава обследуемых от изучаемого комплекса факторов (пола, возраста, этанола, причины смерти)

Длина волны, нм	Наличие зависимости оптической плотности от длины волны			
	пол	возраст	этанол	причина смерти
310	нет	нет	нет	нет
320	нет	нет	нет	да
330	нет	нет	нет	да
340	нет	нет	нет	да
350	нет	нет	да	да
360	нет	нет	нет	да
370	нет	нет	нет	да
380	нет	нет	нет	да
390	нет	нет	нет	да
400	нет	нет	нет	да
410	нет	нет	нет	да
420	нет	да	нет	нет
430	нет	нет	нет	нет
440	нет	нет	нет	нет
450	нет	нет	да	нет
460	нет	нет	нет	нет
470	нет	нет	нет	нет
480	нет	нет	нет	нет
490	нет	нет	нет	нет
500	нет	нет	нет	да
510	нет	нет	нет	да
520	нет	нет	нет	да
530	нет	нет	да	да
540	нет	нет	да	да
550	нет	нет	да	да

Из табл. 3 следует, что исследование оптической плотности синовиальной жидкости нецелесообразно выполнять на длинах волн 320-420, 450 и 500-550 нм ввиду существенного влияния на изучаемый параметр индивидуальных особенностей исследуемого субъекта.

В плане установления ДНС при изучении трупа в состоянии его гнилостной био-

трансформации более информативным является фотоколориметрическое исследование синовиальной жидкости в диапазоне длин волн 310, 430-440 и 460-490 нм.

Графически динамика оптической плотности синовиальной жидкости на указанных длинах волн в зависимости от продолжительности постмортального периода представлена на рис. 4.

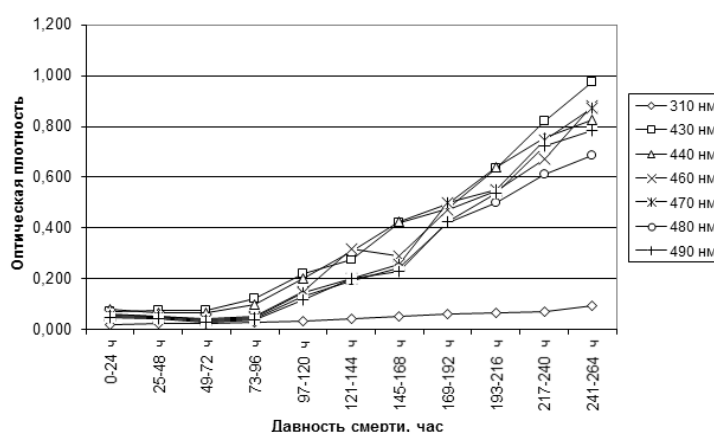


Рис. 4. Динамика изменения оптической плотности синовиальной жидкости коленного сустава в зависимости от давности наступления смерти человека

В течение первых 3-4-х суток изменения величины оптической плотности синовиальной жидкости незначительны, что четко демонстрирует график (рис. 4), через 86 часов после смерти показатели оптической плотности синовиальной жидкости растут вверх.

Тем не менее, при длине волны 310 нм наблюдается слабая динамика изменения величины оптической плотности синовиальной

жидкости, что не позволяет использовать данный показатель при диагностике ДНС.

Выводы

1. Оптическая плотность синовиальной жидкости коленных суставов трупа зависит от комплекса факторов, обусловленных индивидуальными особенностями исследуемого трупа: возраст, категория смерти, наличие этанола в крови умершего человека на момент его смерти.

2. Значения оптической плотности синовиальной жидкости, измеряемые при длинах волн 320-420, 450, 500-550 нм с учетом исследуемого комплекса факторов, недостоверны и не рекомендуются для практического применения.

3. Выявлена слабая зависимость оптической плотности синовиальной жидкости, измеряемой при длине волны 310 нм, от времени, прошедшего с момента смерти челове-

ка. Данный показатель не рекомендуется к использованию в диагностике ДНС.

4. Оптическая плотность синовиальной жидкости, измеряемая при длинах волн 430-440 и 460-490 нм, увеличивается в течение 96-264 часов посмертного периода и может служить надежным критерием для установления давности смерти человека в состоянии гнилостной биотрансформации.

Сведения об авторах статьи:

Садртдинов Алик Гаделянович – аспирант кафедры судебной медицины ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, врач – судебно-медицинский эксперт ГБУЗ Бюро СМЭ МЗ РБ. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: sadrtadinov1971@mail.ru.

Аминева Галия Миннулловна – аспирант кафедры судебной медицины ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, врач – судебно-медицинский эксперт ГБУЗ Бюро СМЭ МЗ РБ. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: galiamed@mail.ru.

Сагидуллин Рафаэль Хамитович – аспирант кафедры судебной медицины ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: sagidullin@yandex.ru.

Халиков Айрат Анварович – д.м.н., доцент, зав. кафедрой судебной медицины ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: airatexpert@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айвазян, С.А. Прикладная статистика и основы эконометрики [Электронный ресурс] / С.А. Айвазян, В.С. Мхитарян. – М., 1998. – 1022 с. URL: http://www.studmed.ru/ayvazyan-s-mhitarayan-v-prikladnaya-statistika-i-osnovy-ekonometriki-tom-2_e12a394c078.html
2. Вавилов, А.Ю. Судебно-медицинская диагностика давности смерти тепловыми методами: автореф. дис.... д-ра мед. наук. – М., 2009. – 38 с.
3. Гланц, С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. / под ред. Н.Е. Бузикашвили, Д.В. Самойлова. – М., 1999. – 459 с.
4. Елисеева, И. И. Общая теория статистики / И.И. Елисеева, М.М. Юзбашев. – М., 1996. – 368 с.
5. Исаенко В.Н. Состояние преступности в России. Улучшение и задачи повышения эффективности использования возможностей судебной медицины в следственной практике / В.Н. Исаенко // Судебно-медицинская экспертиза. – 1999. – Т.42, № 1. – С. 3-6.
6. Методологические аспекты установления давности наступления смерти / В.Н. Крюков [и др.] // Судебно-медицинская экспертиза. – 1991. – Т. 34, № 3. – С. 5-9.
7. Маят, В.С. Диагностическая и терапевтическая техника. – М.: Медицина, 1969. – 520 с.
8. Павлова, В.Н. Синовиальная среда сустава – М.: Медицина, 1980. – 296 с.
9. Садртдинов, А.Г. О перспективах исследования величины оптической плотности синовиальной жидкости коленного сустава гнилостно-измененного трупа для решения вопроса о давности наступления смерти / А.Г. Садртдинов, А.А. Халиков // Медицинская экспертиза и право. – 2015. – № 2. – С. 39-42.
10. Теньков, А.А. Судебно-медицинская экспертиза трупа в поздние сроки постмортального периода: (гниение, жировоск, мумификация, оценка повреждений) / А.А. Теньков, В.О. Плаксин. – Курск: КГМУ, 2005. – 419 с.
11. Урланис, Б.Ц. Эволюция продолжительности жизни. – М.: Статистика, 1978. – 312 с.
12. Халиков, А.А. О возможности инструментальной диагностики давности смерти гнилостно-трансформированного трупа / А.А. Халиков, А.Г. Садртдинов, Т.В. Найденова, А.Ю. Вавилов // Актуальные вопросы судебно-медицинской науки и практики. Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 80-летию судебно-медицинской службы Кировской области: сборник научных трудов / под ред. А.В. Ковалева, А.Е. Мальцева, И.В. Шешунова. – Киров, 2015. – С. 88-92.
13. Юмашев, Г.С. Травматология и ортопедия. 2-е изд. – М.: Медицина, 1983. – 576 с.

УДК 616.127-005.8(04)

© Р.И. Садилова, Г.М. Сахаутдинова, А.Л. Федотов, 2016

Р.И. Садилова, Г.М. Сахаутдинова, А.Л. Федотов СОСТОЯНИЕ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ И УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ КАК МАРКЕРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

Цель исследования – оценить состояние сосудистой стенки и уровень цитокинов у больных острым инфарктом миокарда. Обследовано 82 мужчины с острым инфарктом миокарда. Группу контроля составили 20 практически здоровых мужчин. Для характеристики состояния сосудистой стенки изучали показатели артериальной жесткости: артериальный комплаенс, индекс упругости, модуль упругости Юнга и толщина комплекса интима-медиа общей сонной и бедренной артерий. Иммуноферментным методом определены уровни провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IFN- γ).

У больных с острым инфарктом миокарда отмечается снижение эластичности крупных сосудов (общей сонной и общей бедренной артерий), отражающее сосудистое ремоделирование, связанное как с воспалением, так и с атеросклеротическими изменениями интимы. Установлены высокие концентрации провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β), повышенные показатели толщины интима-медиа крупных сосудов у больных острым инфарктом миокарда по сравнению с контрольной группой. Таким образом, показатели эластических свойств сосудов, маркеры воспаления, толщина интима-медиа крупных артерий являются важными предикторами развития сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, артериальная жесткость, толщина комплекса интима-медиа, цитокины.

R.I. Sadikova, G.M. Sakhautdinova, A.L. Fedotov
**VASCULAR WALL STATE AND LEVELS OF CYTOKINES
 AS MARKERS OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS
 IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION**

Objective of the work is to assess the state of the vascular wall and the levels of cytokines in patients with acute myocardial infarction. The study included 82 men with acute myocardial infarction. The control group consisted of 20 healthy men. To characterize the state of the vascular wall we examined arterial stiffness indices: arterial compliance, elasticity index, Young's modulus and thickness of the intima-media thickness of the common carotid artery and the femoral artery. Levels of pro-inflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β , IFN- γ) were determined by ELISA-test.

Patients with acute myocardial infarction show a decrease in elasticity of major blood vessels (common carotid artery and the common femoral artery) reflecting the vascular remodeling associated with both inflammation and atherosclerotic changes in the intima. The study determined the highest concentration of pro-inflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β), increased rates of intima-media thickness of the large vessels in patients with acute myocardial infarction compared with the control group. Thus, indicators of elastic properties of vessels, inflammatory markers, the thickness of the intima-media of large arteries are important predictors of cardiovascular complications.

Key words: myocardial infarction, arterial stiffness, the thickness of the intima media, cytokines.

Прогрессирующее увеличение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) предполагает необходимость разработки стратегии профилактики данных заболеваний в популяции, побуждает поиск новых диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий. На сегодняшний день достаточно много исследований, посвященных изучению характеристик сосудистой стенки, которые рассматриваются как факторы риска сердечно-сосудистых осложнений [5,6,7].

Сосуды – одни из главных органов-мишеней, которые поражаются при артериальной гипертензии, атеросклерозе, сахарном диабете, хронической болезни почек, ИБС. Основные функции сосудистого русла – это демпфирующая и транспортная. Гемодинамические характеристики напрямую зависят от показателей артериального русла (величина просвета, эластичность, податливость, упругость).

Нарушение растяжимости, повышение жесткости сосудистой стенки приводит к снижению демпфирующей функции и как следствие этого возникают патофизиологические явления, которые увеличивают риск развития осложнений ССЗ, таких как инсульт, инфаркт миокарда [7,8].

Эндотелиальной дисфункции отведена одна из главных ролей в развитии структурно-функциональных изменений сосудистой стенки. Последовательные процессы дисбаланса тонуса, гиперплазии и гипертрофии гладких мышц, синтеза соединительно-тканного матрикса, утолщения меди артерий приводят к нарушению эластических свойств сосуда. Измерение жесткости артерий имеет существенные преимущества, так как прямо отражает реально существующие поражения сосудистой стенки и риск развития сердечно-сосудистых осложнений [5,7].

Кроме того, дисфункция эндотелия запускает процессы атерогенеза, при которых нарушение обмена липидов, воспаление в со-

судистой стенке с вовлечением клеточных и гуморальных компонентов приводят к образованию атеросклеротической бляшки. Множество исследований подтвердили повышенные значения провоспалительных и низкие концентрации противовоспалительных цитокинов при остром инфаркте миокарда (ОИМ) [3,4].

Следует отметить, что процессы артериосклероза и атеросклероза приводят к ремоделированию сосудов, однако вклад каждого процесса в развитие сердечно-сосудистых осложнений (ССО) недостаточно изучен.

Цель нашего исследования – изучить показатели артериальной жесткости: артериальный комплаинс (AC), индекс упругости (Si) и модуль упругости Юнга (YEM); толщину комплекса интима-медиа (ТИМ) общей сонной артерии (ОСА) и общей бедренной артерии (ОБА), а также сывороточные концентрации провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IFN- γ) у больных с острым инфарктом миокарда.

Материал и методы

В исследование были включены 82 мужчины с ОИМ в возрасте от 35 до 64 лет (средний возраст 50,15 $\pm$ 0,5 года), выделена группа больных с ОИМ в сочетании с артериальной гипертензией (30 чел.). Также для сравнения показателей артериальной жесткости была обследована группа больных с артериальной гипертензией такого же возрастного диапазона без наличия ишемии (22 чел.). Контрольную группу составили 20 практически здоровых мужчин в возрасте от 37 до 56 лет (средний возраст 50,17 $\pm$ 1,22 года). Все обследуемые дали добровольное письменное согласие на участие в исследовании. Клинические исследования проводились на базе Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова г. Уфы.

Взятие крови осуществляли натощак из локтевой вены в стерильных условиях. Количественное определение цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IFN- γ) осуществлялось в сыворотке крови больных с ОИМ методом ИФА с ис-

пользованием коммерческих тест-наборов («Вектор Бест», Россия).

Проводилось ультразвуковое сканирование ОСА и ОБА в дуплексном импульсно-волновом режиме с использованием ультразвуковой системы «HDI 1500» с линейными датчиками 7,5 МГц и 10 МГц. Величина ТИМ определялась согласно методике, предложенной Р. Pignoli (1986) как расстояние между верхней границей внутреннего эхопозитивного и нижней границей среднего эхонегативного слоев сосудистой стенки. За величину ТИМ принимали значение из трех измерений: сонная артерия измерялась в области задней стенки на расстоянии 1 см проксимальнее ее бифуркации при сканировании артерии в трех продольных сечениях (переднезаднем, латеральном и заднелатеральном) сначала в В-режиме, затем фиксированием изображения в М-режиме.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics v.21.0. При сравнении исследуемых групп проводилось парное сравнение групп с использованием непараметрического теста для проверки достоверности различий изучаемых признаков в независимых выборках – Манна-Уитни с поправкой Бонферонни. Различия считались высокозначимыми при $p < 0,01$, значимыми – при $p < 0,05$. Анализ достоверности различий относительных величин выполнялся по критерию χ^2 . Для выявления корреляционных взаимосвязей использовался метод ранговых корреляций Спирмена.

Результаты и обсуждение

По результатам наших исследований у больных с ОИМ в ОСА выявлено нарастание толщины сосудистой стенки. При ОИМ без артериальной гипертензии (АГ) показатель ТИМ повышался на 70% и составил $1,18 \pm 0,016$ мм

против контроля $0,69 \pm 0,012$ мм ($p < 0,05$), а при сочетании ОИМ с АГ превышал группу контроля на 97,1% ($1,36 \pm 0,02$ мм вместо $0,69 \pm 0,012$ мм, $p < 0,01$) и на 26% превышал показатель у больных без АГ, что указывало на значимое увеличение атероматоза в ОСА у пациентов с ОИМ при сочетании с АГ (рис. 1).

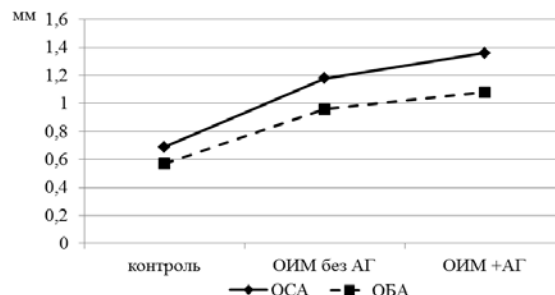


Рис. 1. Показатель толщины комплекса интима-медиа ОСА и ОБА

Увеличение ТИМ ОБА было менее выражено, но значимо отличалось от группы сравнения у больных с ОИМ без АГ и составило $0,96 \pm 0,01$ мм против контроля $0,57 \pm 0,02$ мм, а при сочетании ОИМ с АГ показатель ТИМ ОБА увеличился на 71,9% ($1,08 \pm 0,012$ мм, $p < 0,01$). В ряде исследований выявлена взаимосвязь риска развития ССЗ и показателя ТИМ ОСА [5,6,7].

В таблице приведены показатели артериальной жесткости у пациентов с ОИМ в сравнении с контролем и больными с АГ без ОИМ.

Согласно полученным результатам у больных с ОИМ наблюдается значимое снижение эластических свойств сонной и бедренной артерий по сравнению с контрольной группой. Это выражается в уменьшении на 12,6% показателя АС в группе больных с АГ без ишемии, тогда как у больных с ОИМ данный показатель достоверно снижен. У больных с ОИМ без АГ показатель АС снизился на 44,7% ($p = 0,01$), а при сочетании ОИМ с АГ – на 60%.

Таблица

Показатели эластичности крупных артерий у больных с ОИМ

Показатели	Группы			
	Контроль (n=20)	Инфаркт миокарда		АГ (n=22)
		без АГ (n=46)	с АГ (n=30)	
АС ОСА, мм/кПа	$1,78 \pm 0,25$	$1,23 \pm 0,24^{**}$	$1,02 \pm 0,12^{**}$	$1,58 \pm 0,14$
АС ОБА, мм/кПа	$1,40 \pm 0,31$	$1,34 \pm 0,15$	$1,14 \pm 0,10^*$	$1,44 \pm 0,22$
Si ОСА	$2,75 \pm 0,26$	$3,98 \pm 0,22^{**}$	$43,07 \pm 0,24^*$	$3,23 \pm 0,13^*$
Si ОБА	$4,26 \pm 0,52$	$4,56 \pm 0,50^*$	$4,8 \pm 0,32^*$	$4,38 \pm 0,48$
УЕМ ОСА	$232,68 \pm 18,38$	$454,43 \pm 27,26^{**}$	$521,16 \pm 38,02^{**}$	$374,23 \pm 15,6^*$
УЕМ ОБА	$1030,89 \pm 25,19$	$1212,35 \pm 192,4^*$	$1354,0 \pm 232,8^*$	$995,43 \pm 106,8$

* $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой; ** $p < 0,01$ в сравнении с контрольной группой; ' $p < 0,05$ в сравнении с группой больных с артериальной гипертензией и без ОИМ.

АС снижался значимо не только в сравнении с контрольной группой, но и в группе больных с АГ без ОИМ (на 28,4% и 42,3% соответственно). Податливость сонной артерии уменьшается при ОИМ и зависит от наличия АГ. Снижение эластических свойств ОСА про-

являлось в увеличении модуля упругости Юнга (УЕМ), указывающем на повышение жесткости артериальной стенки независимо от ее толщины по сравнению с контрольной группой. Параллельно с показателем УЕМ увеличивался индекс упругости сонной артерии (Si).

В группе больных с ОИМ показатель Si OCA значимо нарастал до $3,98 \pm 0,22$ (при контроле $2,75 \pm 0,26$; $p=0,01$), при сочетании с АГ упругость сонной артерии более выражена ($4,07 \pm 0,24$) и превышает этот показатель у больных с АГ на 22,8% ($p=0,048$). Нарастание индекса упругости Si у больных с ОИМ наиболее значимое при сочетании с АГ в общей сонной артерией наблюдается независимо от уровня артериального давления.

Увеличение упругости сонной артерии у больных с ОИМ происходит за счет изменения внутренних эластических свойств артериальной стенки, характеризующихся модулем Юнга, а также за счет влияния гемодинамических факторов. Однако, учитывая большие значения ТИМ OCA у лиц с ОИМ и значимое увеличение показателя YEM в сравнении с контролем, можно предположить, что существенное снижение эластичности OCA возникает вследствие значительного изменения внутренних эластических свойств сосудистой стенки и является проявлением патологической структурной перестройки. Индексы эластичности ОБА выявили значимое снижение эластичности сосудов у больных с ОИМ по показателям AC, Si, YEM, которые более выражены при сочетании с АГ.

Результаты исследования позволяют предположить, что в развитии ОИМ играют роль сочетанное поражение артериальной стенки атероматозного характера и специфического, связанного с сосудистым ремоделированием.

Исследование показателей способности клеток к продукции провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 β и IFN- γ , участвующих в воспалении и реакции апоптоза, у обследованных пациентов выявило их повышение. Уровень TNF- α был значимо выше у больных с ОИМ ($34,8 \pm 3,2$ пг/мл по сравнению с контрольной группой $7,58 \pm 3,53$ пг/мл, $p < 0,01$). На рис.2 представлены значения провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у больных с ОИМ и лиц контрольной группы.

Многочисленными исследованиями установлено, что дисфункция эндотелия и системное воспаление играют приоритетную роль в развитии и прогрессировании атеросклероза и ИБС. Повреждение эндотелия и воспаление – это два взаимоотягощающих процесса [10]. При участии TNF- α и IL-1 β происходит индукция эндотелиоцитами обра-

зования молекул адгезии, что способствует снижению антиадгезивных и антикоагулятивных свойств эндотелия и увеличению риска тромбообразования при ОИМ, обуславливая тем самым неблагоприятные исходы [11].

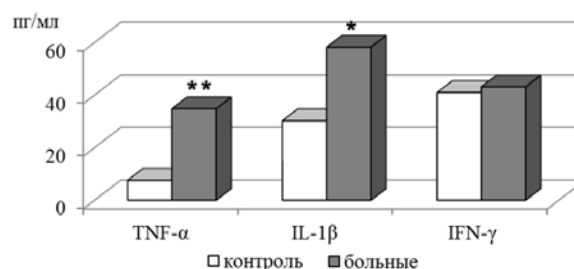


Рис. 2. Уровень цитокинов в сыворотке крови у больных острым инфарктом миокарда: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Сосудистое ремоделирование приводит к повышению систолической нагрузки на левый желудочек, в результате усиливается работа сердца по перемещению объема крови, что сопровождается повышенным потреблением миокардом кислорода, уменьшением функциональных резервов сердца, снижением коронарного резерва [12]. Длительно существующая гемодинамическая перегрузка артерий, гиперактивация ренин-ангиотензиновой и симпатико-адреналовой систем, окислительный стресс, воспаление сосудистой стенки с участием иммунной системы становятся основными предикторами развития гиперкоагуляционной активности крови и реакции апоптоза [13].

Снижение эластичности крупных сосудов (OCA и ОБА), происходящее за счет усиления упругости стенки артерий и ее утолщения, отражает сосудистое ремоделирование, связанное как с воспалением, так и атеросклеротическими изменениями интимы. Данная закономерность выявляется у больных с ОИМ, таким образом, повышенная упругость, снижение эластичности и растяжимости артериальной стенки у пациентов с ОИМ имеют высокую предиктивную ценность в отношении риска развития ССО.

Выводы

1. Острому инфаркту миокарда способствует ремоделирование сосудистой стенки, которое заключается в снижении эластических свойств и в утолщении комплекса интима-медии сосудов.
2. Высокие уровни провоспалительных цитокинов являются важными предикторами развития сердечно-сосудистых осложнений.

Сведения об авторах статьи:

Садикова Регина Ильгизовна – врач-терапевт ГБУЗ «Республиканский клинический госпиталь ветеранов войн». Адрес: 450101, г. Уфа, ул. Тукаева, 48. Тел./факс: 8 (347) 250-76-80.

Сахаутдинова Гюльнар Муратовна – д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347) 272-11-60.

Федотов Алексей Леонидович – к.м.н., доцент кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347) 272-11-60.

ЛИТЕРАТУРА

1. Связь толщины интимы-медии сонных артерий с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у молодых мужчин / Е.Ю. Зволинская [и др.] // Кардиология. – 2012. – Т. 52, № 8. – С. 54-60.
2. Карпова, О.Г. Взаимосвязь изменений толщины комплекса интима-медиа сонных артерий с факторами кардиоваскулярного риска у больных псориатическим артритом / А.П. Ребров, О.Г. Карпова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2014. – Т. 4, № 2. – С.93-94.
3. Современные представления об иммуновоспалительных механизмах атеросклероза / Карпов А.М. [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2014. – № 1. – С. 25-30.
4. Качковский, М.А. Оценка системной воспалительной реакции при остром инфаркте миокарда: современное состояние проблем / М.А. Качковский, Е.Ю. Рагозина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т. 9, № 6. – С. 690-697.
5. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population / T. W. Hansen [et al.] // Circulation. – 2006. – Т. 113. – № 5. – С. 664-670.
6. Guidelines for the management of arterial hypertension / G. Mancia [et al.] // European heart journal. – 2007. – Т. 28. – №. 12. – С. 1462-1536.
7. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness A Scientific Statement From the American Heart Association / R.R. Townsend [et al.] // Hypertension. – 2015. – Т. 66. – №. 3. – С. 698-722.
8. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke the rotterdam study / F.U. S. Mattace-Raso [et al.] // Circulation. – 2006. – Т. 113. – № 5. – С. 657-663.
9. Impaired aortic distensibility measured by computed tomography is associated with the severity of coronary artery disease / N. Ahmadi [et al.] // The international journal of cardiovascular imaging. – 2011. – Т. 27. – № 3. – С. 459-469.
10. Characterization of circulating endothelial cells in acute myocardial infarction / S. Damani [et al.] // Science translational medicine. – 2012. – Т. 4. – № 126. – С. 126ra33-126ra33.
11. Vascularization and restoration of heart function in rat myocardial infarction using transplantation of human cbMSC /HUVEC core-shell bodies / W.Y. Lee [et al.] // Biomaterials. – 2012. – Т. 33. – №. 7. – С. 2127-2136.
12. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease / G. Montalescot [et al.] // European heart journal. – 2013. – Т. 34. – № 38. – С. 2949-3003.
13. Adiponectin inhibits superoxide generation by human neutrophils / U.J. Magalang [et al.] // Antioxidants & redox signaling. – 2006. – Т. 8. – №. 11-12. – С. 2179-2186.

УДК 615.32.015.11.21:678.048
© Коллектив авторов. 2016

А.Р. Ахметьянова, Т.В. Булгаков, Э.Х. Галиахметова, Р.Р. Файзуллина, Н.В. Кудашкина
**ОЦЕНКА УРОВНЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ПЕРСПЕКТИВНЫХ
ДИКОРАСТУЩИХ И КУЛЬТИВИРУЕМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ
РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН**

Лекарственные растения рассматриваются как перспективный источник биологически активных соединений, обладающих антиоксидантной активностью. Установление антиоксидантной активности перспективных видов сырья в значительной степени определит лекарственную ценность препаратов на их основе. Целью исследования явилось изучение антиоксидантной активности лимонника китайского, болиголова пятнистого и гипогликемического сбора, состоящего из 7 компонентов, разрешенных к применению на территории Российской Федерации.

В качестве скринингового использовали метод, согласно которому антиоксидантные свойства химических соединений определяют по их способности ингибировать реакцию аутоокисления адреналина в щелочной среде. Второй метод определения антиоксидантной активности *in vitro* основан на способности объектов изучения изменять интенсивность хемилюминесценции.

Проведенные исследования показали, что исследуемые объекты обладают высокой антиоксидантной активностью. Установлено, что сбор гипогликемический и листья лимонника китайского в равной мере влияют как на образование активных форм кислорода, так и на скорость перекисного окисления липидов, а трава болиголова пятнистого преимущественно предотвращает образование активных форм кислорода.

Ключевые слова: антиоксиданты, лимонник китайский, болиголов пятнистый, сбор гипогликемический.

A.R. Akhmetyanova, T.V. Bulgakov, E.Kh. Galiakhmetova, R.R. Fayzullina, N.V. Kudashkina
**ASSESSMENT OF THE ANTIOXIDANT ACTIVITY LEVEL
OF PROMISING WILD AND CULTIVATED MEDICINAL PLANTS
IN THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN**

Medicinal plants are considered to be a promising source of biologically active compounds possessing antioxidant activity. The establishment of antioxidant activity of perspective types of raw materials largely determines the medicinal value of drugs made on their basis. The aim of the study was to investigate the antioxidant activity of schisandra chinensis, spotted Hemlock and hypoglycemic herbal plants, consisting of 7 components, approved for use on the territory of the Russian Federation. The used screening method determined antioxidant properties of chemical compounds by their ability to inhibit the reaction of auto-oxidation of epinephrine in alkaline medium. The second method for determination of antioxidant activity *in vitro* is based on the ability of studied objects to change the intensity of chemiluminescence. Studies have shown that the studied objects have a high antioxidant activity. It is established that hypoglycemic herbal plants and leaves of schisandra chinensis equally influence the formation of active forms of oxygen and the rate of lipid peroxidation, and grass of spotted Hemlock mainly prevents the formation of reactive oxygen species.

Key words: antioxidants, Schisandra chinensis Baill., Conium maculatum L., hypoglycemic herbal plants.

Свободнорадикальное окисление – генерация активных форм кислорода (АФК) и индуцируемое ими перекисное окисление липидов – является неотъемлемой частью многих жизненно важных процессов, протекающих в живом организме [5]. Активные формы кислорода принимают участие в клеточной системе иммунитета, выполняя функцию фагоцитов в борьбе с инфекцией; обеспечивают окислительное разрушение ксенобиотиков, деструкцию собственных поврежденных или аномальных клеток; участвуют в обновлении и модификации клеточных мембран. В физиологических условиях свободнорадикальные процессы благодаря антиоксидантной системе организма протекают с относительно низкой интенсивностью (лишь 5% поступившего в организм кислорода превращается в активные формы). Нарушение баланса прооксидантов и антиоксидантов в организме приводит к избытку свободных радикалов, которые повреждают белковые и липидные ком-

поненты клеток, способствуют образованию и накоплению высокотоксичных перекисных соединений [6].

В патогенезе многих заболеваний общим звеном развития патологических процессов является активация процессов свободнорадикального окисления. В частности, при сахарном диабете чрезмерное накопление свободных радикалов может быть обусловлено, с одной стороны, аутоокислением глюкозы в условиях гипергликемии и снижением активности антиоксидантной защиты – с другой. Образующиеся АФК воздействуют на чувствительные к ним β -клетки островков Лангерганса, повреждают их, ингибируя синтез инсулина. Кроме того, конечные продукты окислительных процессов приводят к развитию невропатии и вторичным повреждениям при диабете [11].

Ишемия и гипоксия тканей, наблюдаемые при сахарном диабете, сердечно-сосудистых, раковых заболеваниях и других, являются дополнительными факторами, спо-

собственными повышению образования свободных радикалов в различных органах и тканях. Следовательно, применение антиоксидантной терапии является одним из обязательных компонентов терапии и профилактики при многих патологиях [4].

Лекарственные растения рассматриваются как перспективный источник биологически активных соединений, обладающих антиоксидантной активностью. Однако у различных лекарственных средств существует большая вариабельность антиоксидантной активности, поэтому необходимо определять антиоксидантную активность каждого испытуемого лекарственного средства [3].

На кафедре фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России ведутся углубленные исследования по изучению химического состава и фармакологических свойств лимонника китайского болиголова пятнистого и гипогликемического сбора, состоящего из 7 компонентов, разрешенных к применению на территории Российской Федерации. Установление антиоксидантной активности в значительной степени определит лекарственную ценность, изучаемых видов сырья и препаратов на их основе.

Таким образом, целью исследования явилось изучение антиоксидантной активности растительных объектов различными методами.

Материал и методы

Для исследования были использованы следующие образцы: листья лимонника китайского (*Schisandra chinensis* Baill., Schisandraceae), заготовленные от культивируемых растений на территории Республики Башкортостан; трава болиголова пятнистого (*Conium maculatum* L., Apiaceae), заготовленная от дикорастущих растений флоры Башкортостана и растительный сбор, обладающий гипогликемической активностью [10] и состоящий из 7 компонентов, разрешенных к применению на территории Российской Федерации.

Для определения антиоксидантной активности использовали водные извлечения (настои), приготовленные по методике ГФ XI издания [2].

Антиоксидантную активность определяли с помощью двух методов.

В качестве скринингового [9] использовали метод 1, согласно которому антиоксидантные свойства химических соединений определяют по их способности ингибировать реакцию аутоокисления адреналина в щелочной среде. Скорость реакции оценивали спектрофотометрически по величине оптической

плотности накапливающегося продукта аутоокисления адреналина, имеющего поглощение при длине волны 347 нм, образующегося в отсутствии и присутствии исследуемых препаратов [8].

Для этого к 4 мл 0,2 М натрий-карбонатного буфера (pH = 10,65) добавляли 0,2 мл 0,1% (5,46 мМ) аптечного раствора адреналина гидрохлорида, тщательно и быстро перемешивали, помещали в спектрофотометр и определяли оптическую плотность через 30 секунд в течение 10 минут при длине волны 347 нм в кювете толщиной 10 мм (D1). Далее к 4 мл буфера (pH=10,65) добавляли 0,06 мл исследуемого экстракта и 0,2 мл 0,1% адреналина гидрохлорида, перемешивали и измеряли оптическую плотность как описано выше (D2). Для учета влияния собственной окраски настоев, которые поглощают определенную длину волны в видимой части спектра, в качестве контрольной пробы использовали буферированный раствор настоя без адреналина. Измерение проводили в шести повторностях в одинаковых условиях. Антиоксидантную активность (АОА) исследуемых образцов выражали в процентах ингибирования аутоокисления адреналина и вычисляли по формуле:

$$AOA = (D1 - D2) \times 100 / D1$$

Значение АОА выше 10% свидетельствует о наличии антиоксидантной активности в объекте.

В методе 2 определения антиоксидантной активности *in vitro* использовали способность объектов изучения изменять интенсивность хемилюминесценции на хемилюминометре [1]. В качестве раствора сравнения использовали водное извлечение плодов шиповника – известного растительного антиоксиданта. Изучаемые объекты различных концентраций (0,05 и 0,1 г/мл) вносили в различные модельные системы, в первой из которых генерировалось образование активных форм кислорода (АФК), а во второй протекали реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ).

В качестве первой модельной системы использовали 20 мл фосфатного буфера с добавлением цитрата натрия и люминола (pH=7,5). Добавляли 1 мл 50 мМ раствора сернокислого железа как инициатора процесса окисления. Соли железа обуславливают появление кислородных радикалов, что сопровождается хемилюминесценцией, усиливающейся в присутствии люминола. Регистрацию свечения проводили в течение 5 минут.

В качестве второй модели использовали липопротеиновые комплексы, сходные с липидами крови, приготовленные из куриного желт-

ка. Желток смешивали с фосфатным буфером в соотношении 1:5 и гомогенизировали. В качестве инициатора процесса окисления ненасыщенных жирных кислот также использовали 1 мл 50 мМ раствора сернокислого железа.

Контролем служили модельные системы без добавления исследуемых извлечений. Регистрацию свечения проводили на приборе «ХЛМ-003». Антиоксидантную активность оценивали по снижению интенсивности свечения.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета STATISTICA 6.0.

Результаты и обсуждение. Результаты определения антиоксидантной активности

изучаемых растительных объектов методом 1 показали, что водные извлечения всех объектов изучения обладают высокой антиоксидантной активностью (табл. 1).

Таблица 1
Антиоксидантная активность исследуемых извлечений методом 1

Объект	Антиоксидантная активность, %
Сбор гипогликемический	76,92±0,19
Листья лимонника китайского	63,3±0,98
Трава болиголова пятнистого	50,0±3,28

Результаты исследования антиоксидантной активности методом 2 в двух модельных системах представлены в табл. 2 и на рис. 1-2.

Таблица 2
Влияние водных извлечений исследуемых объектов на хемилюминесценцию в различных модельных системах

Объекты	Концентрация, г/мл	Модель АФК		Модель ПОЛ	
		Светосумма свечения	Процент снижения контроля	Светосумма свечения	Процент снижения контроля
Контроль объекта 1	-	6,06	100	25,97	100
Гипогликемический сбор	0,05	2,28±0,12	62,38*	-	-
	0,1	1,65±0,09	72,77*	6,56±0,30	74,74*
Плоды шиповника (препарат сравнения)	0,1	3,46±0,14	42,90*	16,92±0,97	34,85*
Контроль объекта 2	-	5,6	100	25,6	100
Листья лимонника китайского	0,05	2,0±0,3	64,3*	13,0±0,5	49,22*
	0,1	2,8±0,15	50*	8,2±0,5	68*
Плоды шиповника (препарат сравнения)	0,1	3,4±0,2	39,28*	13,0±0,4	49,22*
Контроль объекта 3	-	35,25	100	10,11	100
Трава болиголова пятнистого	0,01	29,49±1,45	16,34*	10,17±0,64	0,59*
	0,1	17,41±0,88	50,61*	8,28±0,57	18,58*
Плоды шиповника (препарат сравнения)	0,1	30,22±0,35	14,26*	9,15±0,48	9,49*

* $p < 0,05$ в сравнении с контролем.

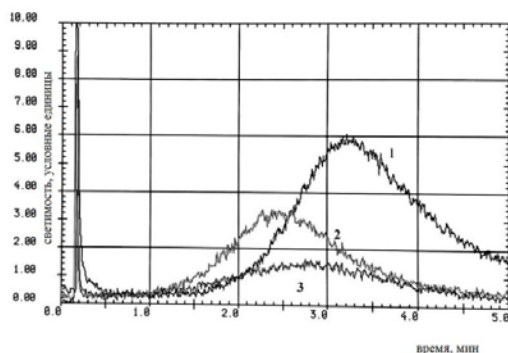


Рис. 1. Влияние водного извлечения из сбора гипогликемического на образование АФК: 1 – контроль; 2 – извлечение шиповника 0,1 г/мл; 3 – настой сбора гипогликемического 0,1 г/мл

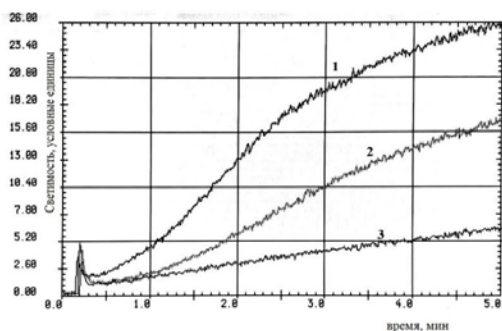


Рис. 2. Влияние водного извлечения из сбора гипогликемического на ПОЛ: 1 – контроль; 2 – извлечение шиповника 0,1 г/мл; 3 – настой сбора гипогликемического 0,1 г/мл

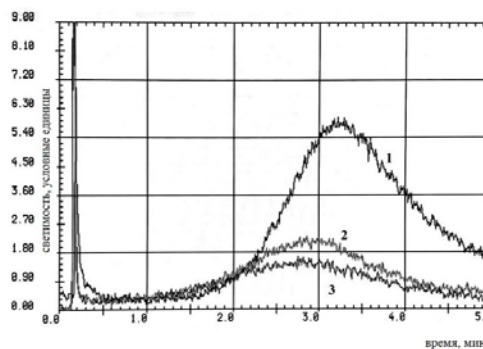


Рис. 3. Зависимость проявления антиоксидантной активности от концентрации извлечения из сбора гипогликемического: 1 – контроль; 2 – настой сбора гипогликемического 0,05 г/мл; 3 – настой сбора гипогликемического 0,1 г/мл

Анализ приведенных данных показал, что водное извлечение из сбора гипогликемического в дозах от 0,05 до 0,1 г/мл снижает образование АФК (светосумму свечения) на 62-72%, из листьев лимонника китайского на 50-64 %, из листьев болиголова пятнистого в дозах от 0,01 до 0,1 г/мл на 16-50%, препарата сравнения в тех же дозах на 33-42%. Исследуемые объекты влияли и на скорость ПОЛ, снижая ее в среднем в зависимости от дозы: сбор гипогликемический в дозе 0,1 г/мл на

74%, листья лимонника китайского в дозах от 0,05 до 0,1 г/мл – на 49 и 68% соответственно, листья болиголова пятнистого в дозах от 0,01 до 0,1 г/мл – на 0,5 и 18 % соответственно. Анализируя полученные данные следует отметить, что в исследуемых объектах наблюдается различное влияние на образование АФК и на скорость ПОЛ. Так, гипогликемический сбор и листья лимонника китайского одинаково влияют на процессы свободнорадикального окисления, а трава болиголова пятнистого преимущественно снижает образование АФК. Также для сбора гипогликемического, травы болиголова пятнистого и листьев лимонника китайского наблюдается дозозависимый антиокси-

дантный эффект: повышение концентрации извлечения ведет к усилению антиоксидантной активности (рис. 3).

Заключение

Проведенные исследования показали, что исследуемые объекты обладают высокой антиоксидантной активностью, превышающей показатели известного растительного антиоксиданта – плоды шиповника.

Установлено, что сбор гипогликемический и листья лимонника китайского в равной мере влияют как на образование АФК, так и на скорость ПОЛ, а трава болиголова пятнистого преимущественно предотвращает образование АФК.

Сведения об авторах статьи:

Ахметьянова Альфия Рамильевна – аспирант кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: farmakognosia@yandex.ru.

Булгаков Тимур Виллорович – эксперт отдела новых и потенциально опасных веществ ЭКЦ МВД России. Адрес: 125130, г. Москва, ул. Зои и Александра Космодемьянских, 5.

Галиахметова Эльвира Халитовна – к.фарм.н., доцент кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: farmakognosia@yandex.ru.

Файзуллина Рената Ринатовна – к.фарм.н., доцент кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: farmakognosia@yandex.ru.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Влияние водных извлечений из некоторых лекарственных растений на процессы свободно-радикального окисления / Рыжикова М.А. [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1999. – Т.62., №2. – С. 36-38.
2. Государственная фармакопея СССР: Вып. 1. Общие методы анализа. МЗ СССР. 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – 333 с.
3. Демченкова, Е.Ю. Определение антиоксидантной активности лекарственных средств, бадов и лекарственного растительного сырья / Е.Ю.Демченкова, В.П. Пахомов // Биомедицина. – 2010. – № 5. – С. 76-78.
4. Занозина, О. В. Свободно-радикальное окисление при сахарном диабете 2-го типа: источники образования, составляющие патогенетические механизмы токсичности / О.В. Занозина, Н.Н. Боровков, Т.Г. Щербатюк // Современные технологии в медицине. – 2010. – № 3. – С. 104-112.
5. Коруткин, Д.Ю. Природные флавоноиды / Д.Ю. Коруткин, Ж.А. Абилов, Р.А. Музычкина, Г.А. Толстиков. – Новосибирск: Академическое изд-во «Гео», 2007. – 232 с.
6. Орлов, Ю.П. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия при критических состояниях / Ю.П. Орлов, В.Т. Долгих // Вестник интенсивной терапии. – 2008. – № 1. – С. 73-77.
7. Рунихин, А.Ю. Современные аспекты патогенеза и лечения сахарного диабета 2 типа / А.Ю. Рунихин, Ю.В. Новикова // Русский медицинский журнал – 2007. – Т. 15, № 27. – С. 2060-2065.
8. Сирота, Т.В. Способ определения антиоксидантной активности супероксиддисмутазы и химических соединений / Т.В. Сирота // URL: <http://www.findpatent.ru/patent/214/2144674.html>
9. Сравнительное изучение антиоксидантной активности растительных сборов / Хасанова С. Р. [и др.] // Вестник ВГУ, серия: Химия. Биология. Фармация. – 2007. – № 1. – С. 163-166.
10. Файзуллина, Р.Р. Влияние растительной композиции на течение экспериментального диабета у крыс / Р.Р. Файзуллина, Н.В. Кудашкина, Н.Ж. Басченко // Медицинский вестник Башкортостана. – 2012. – Т.7, №5 (приложение). – С. 108-110.
11. Чекина, Н.А. Сахарный диабет: возможности фармакотерапии с использованием средств растительного происхождения / Н.А. Чекина, С.А. Чукаев, С.М. Николаев // Вестник Бурятского государственного университета. – 2010. – №12. – С. 71-78.

УДК 615.214.32

© Коллектив авторов, 2016

А.Ф. Мифтахова, А.К. Имаева, И.Л. Никитина, О.А. Иванова

ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ

3-(2-ИЗОПРОПОКСИ-5-МЕТИЛФЕНОКСИ)ТИЕТАН-1,1-ДИОКСИДА (ЧАСТЬ 2)

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

В опытах на белых крысах-самцах изучено влияние субхронического введения нового производного тиетан-1,1-диоксида: 3-(2-изопропокси-5-метилфенокси)тиетан-1,1-диоксид (лабораторный шифр Н40) на микроскопическую структуру внутренних органов. Н40 вводили перорально в дозах 1,4 мг/кг и 43,4 мг/кг один раз в сутки в течение 14 дней. Гистологическому анализу подвергались сердце, печень, головной мозг, желудок, селезенка, яички, легкие и почки, которые забирались через 48 часов после последнего введения соединения. Показано, что Н40 при 2-недельном пероральном введении в терапевтической дозе (1,4 мг/кг) вызывал незначительные изменения в структуре внутренних органов (интерстици-

альный отек). При использовании H40 в дозе, близкой к токсической (43,4 мг/кг), обнаружены признаки выраженных дистрофических изменений вплоть до некроза элементов паренхимы. Наиболее значительные изменения наблюдались в печени (признаки острого гепатита с выраженными дистрофическими изменениями и единичными некрозами гепатоцитов) и селезенке (признаки гиперплазии фолликулов).

Ключевые слова: тиетан-1,1-диоксиды; антидепрессивный эффект; субхроническая токсичность; гистологические исследования; крысы.

A.F. Miftakhova, A.K. Imaeva, I.L. Nikitina, O.A. Ivanova

PRECLINICAL SAFETY STUDIES OF 3- (2-ISOPROPOXY-5-METHYL-PHENOXY) THIETHANES-1,1-DIOXIDE (PART 2)

The effect of subchronic administration of the novel thiethanes - 1,1- dioxide: 3- (2 - isopropoxy - 5 - methylphenoxy) thiethanes - 1,1-dioxide (H40) on the internal organs microscopic structure have been studied on white male rats. H40 was administered orally at the doses of 1.4 mg/kg and 43.4 mg/kg once a day for 14 days. Histological analyses of heart, liver, brain, stomach, spleen, testes, lungs, kidneys were performed by light microscopic assessments. Organs were taken 48 hours after the last compound administration. It is shown that H40 caused minor changes in the internal organs structure (interstitial edema) after 2 -week oral administration to animals in a therapeutic dose (1.4 mg / kg). H40 in the dose 43.4 mg / kg (close to a toxic dose) caused significant degenerative organs` changes, including necrosis of the parenchyma cells. The most pronounced changes were observed in liver (symptoms of acute hepatitis with severe degenerative changes and sporadic necrosis of hepatocytes) and spleen (signs of follicular hyperplasia).

Key words: thietane 1,1-dioxide; antidepressive effect; subchronic toxicity; histological investigation; rats.

Изучение профиля безопасности веществ, обладающих фармакологической активностью и перспективных для разработки на их основе новых лекарственных средств, является неотъемлемой частью этапа доклинических исследований [6]. В результате многолетних исследований биологической активности продуктов реакции азолов с тиранами, проводимых на кафедрах фармакологии № 1 с курсом клинической фармакологии (зав. каф. проф. Алехин Е.К.) и фармацевтической химии с курсом аналитической и токсикологической химии (зав. каф. проф. Халиуллин Ф.А.) ФГБОУ ВО БГМУ, найдены перспективные 3-замещенные тиетан-1,1-диоксиды, характеризующиеся выраженными антидепрессивными свойствами, – 3-метокситиетан-1,1-диоксид (лабораторный шифр Н14), 3-(2-изопропокси-5-метилфенокс)тиетан-1,1-диоксид (лабораторный шифр Н40) и 3-фенилсульфонил-тиетан-1,1-диоксид (лабораторный шифр Н69). Активность этих молекул и предполагаемый механизм действия подробно изучены ранее [2,5]. Предварительное исследование острой токсичности веществ на мышах позволило отнести их к 4-5 классам опасности по классификации К.К. Сидорова [1]. Наименее токсичным оказалось вещество с лабораторным шифром Н40, поэтому целью настоящего исследования явилось изучение его субхронической токсичности при внутрижелудочном введении крысам.

В предыдущем сообщении (часть 1) описано влияние субхронического введения на смертность крыс, изменение массы тела, внешнего вида (состояние шерсти, цвет кожи и слизистых, экзофтальм) животных, суточное потребление воды и пищи, биохимические показатели плазмы крови, масса-весовые коэффициенты внутренних органов и активность центральной нервной системы [4]. В данной статье пред-

ставлены результаты оценки субхронического введения Н40 на микроскопическую структуру внутренних органов крыс-самцов.

Материал и методы

Эксперименты выполнены на неинбредных крысах-самцах массой 280 - 300 г. полученных из питомника филиала ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ «Иммунопрепарат» (г. Уфа). Животные содержались в стандартных условиях вивария с естественным световым режимом на полнорационной сбалансированной диете при свободном доступе к воде и пище. Эксперименты проведены с соблюдением нормативов, изложенных в СП 2.2.1.3218-14 от 29 августа 2014 г. № 51 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)», Руководстве по содержанию и разведению лабораторных животных в питомниках и экспериментально-биологических клиниках (вивариях)» [3] и Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств (часть 1) [6].

Для оценки субхронической токсичности крысам 1 раз в сутки в течение 14 дней перорально с помощью зонда вводили Н40 в дозах 1,4 мг/кг и 43,4 мг/кг (0,4 мл на 200 г веса). Н40 синтезирован на кафедре фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии БГМУ под руководством д.фарм.н. Клен Е.Э. Выбор Н40 синтезирован на кафедре фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии БГМУ под руководством д.фарм.н. Клен Е.Э. Выбор исследуемых доз был основан на следующем: доза 1,4 мг/кг – это доза, вызывающая четкий антидепрессивный эффект в эксперименте; доза 43,4 мг/кг является 1/15 LD50 (обе дозы получены с помощью таблиц пересчета доз для лаборатор-

ных животных (с мыши на крысу) с учетом поверхности их тела [7]). В каждой группе использовали по 10 крыс. Контрольным животным ($n=10$) вводили эквивалентные дозы 1% крахмальной взвеси. Общетокическое действие в эксперименте оценивали по данным макроскопических и гистологических исследований внутренних органов.

Через 48 часов после последнего введения соединения животных умерщвляли под эфирным наркозом и подвергали некропсии, включавшей осмотр поверхности тела, черепной, грудной, брюшной полостей и их содержимого, а также изъятие внутренних органов и тканей для гистологического анализа (сердце, печень, головной мозг, желудок, селезенка, яички, легкие, почки).

Целые органы разделялись на части и помещались в 10 % раствор нейтрального формалина на 24-48 часов. После проводки через спирты кусочки заливали парафином. Затем гистологические срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Визуальный анализ препаратов выполняли с помощью светового микроскопа Axiostar (Carl Zeiss) при увеличении $\times 1000$ (окуляр $\times 10$, объектив $\times 100$). Измерения производили с помощью медицинской компьютерной видеосистемы, состоящей из микроскопа Axiostar Plus (Carl Zeiss), цифровой фотокамеры Jenoptik ProgRes C10, персонального компьютера Pentium-IV и программы «Videotestmorphologia» (Россия). Остатки органов и тканей сохранялись в формалине, залитые в парафин органы и фрагменты тканей сохранялись в парафиновых блоках.

Результаты и обсуждение

Макроскопическое исследование внутренних органов и тканей крыс, получавших H40 или 1% крахмальную взвесь (контрольные животные), проводили через 48 часов после окончания введения соединения. В процессе проведения некропсии у крыс контрольных групп и животных, получавших H40 в дозах 1,4 мг/кг и 43,4 мг /кг, не было выявлено каких-либо макроскопических изменений в органах и тканях, их в расположении относительно друг друга, изменений размеров, формы, цвета и консистенции. Не обнаружено патологических изменений в структуре стенок, а также слизистых оболочек внутричерепной, брюшной и плевральной полостей. Слизистая полостей гладкая, тонкая, блестящая, без признаков воспаления. Отсутствовали признаки нарушения кровообращения (гиперемия), некробиоза (зоны некрозов), воспалительные реакции (экссудация в поло-

сти тела). Макроскопическое исследование органов крыс контрольных и подопытных групп показало отсутствие явных признаков патологии во всех исследованных органах.

Гистологическому исследованию подвергались кусочки тканей каждого животного в исследуемых группах. У крыс, получавших H40 в дозе 1,4 мг/кг, выявлены умеренные структурные изменения. В строме внутренних органов отмечались умеренный межуточный отек и неравномерное кровенаполнение сосудов. В паренхиматозных элементах наблюдались дистрофические изменения, носящие преимущественно обратимый характер.

В группе крыс, получавших H40 в дозе 43,4 мг/кг, при исследовании гистологических срезов, кроме вышеуказанных изменений в виде неравномерного отека, в части органов отмечались необратимые изменения. Так, в печени были выявлены признаки острого гепатита с выраженными дистрофическими изменениями и единичными некрозами гепатоцитов. В селезенке выявлены признаки гиперплазии фолликулов, что, возможно, является структурными признаками иммунных реакций в виде их стимуляции, происходящих в ответ на введение H40 (рис. 1- 24).

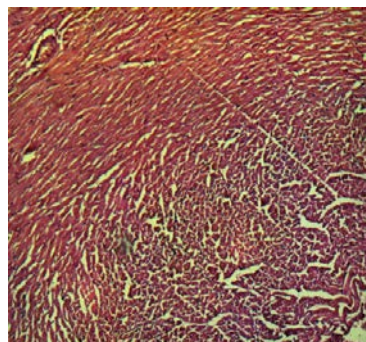


Рис. 1. Миокард крысы, получавшей 1% крахмальную взвесь. Поперечно-полосатая очерченность кардиомиоцитов сохранена. В толще миокарда – межуточный отек, сосуды неравномерно кровенаполнены. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100.

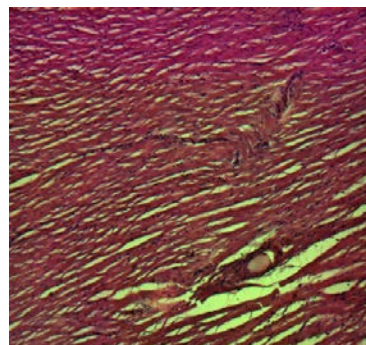


Рис. 2. Миокард крысы, получавшей H40 в дозе 1,4 мг/кг. Поперечно-полосатая исчерченность кардиомиоцитов сохранена, сосуды неравномерно кровенаполнены, стенка их утолщена за счет разволокнения структур, вокруг – скопление белковой жидкости. В межклеточном веществе также видны признаки умеренного отека. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100.

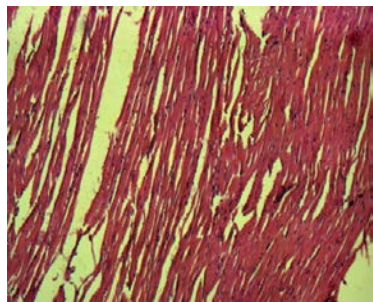


Рис. 3. Миокард крысы, получавшей Н40 в дозе 43,4 мг/кг. В миокарде выражен межуточный отек. Поперечно-полосатая исчерченность кардиомиоцитов сохранена. Сосуды – с признаками стаза, вокруг них значительное скопление отечной жидкости. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100.



Рис. 4. Печень крысы, получавшей 1% крахмальную взвесь. Дольковое строение печени сохранено, сосуды кровенаполнены, просвет протоков не изменен, стенки intactны. В строме – слабо выраженный межуточный отек. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100.

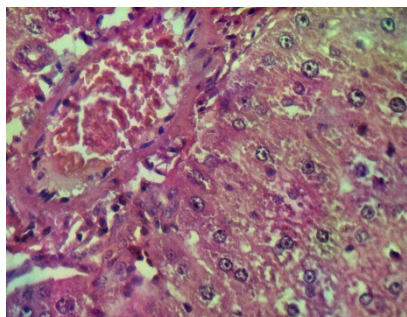


Рис. 5. Печень крысы, получавшей Н40 в дозе 1,4 мг/кг. Центральная вена расширена, полнокровна, вокруг нее определяются очаги пропитывания белковой жидкостью и скопление единичных лимфоцитов, нейтрофилов. В гепатоцитах – признаки гидропической дистрофии, единичные гепатоциты разрушены, ядро в них отсутствует, цитоплазма гомогенизирована. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 400.

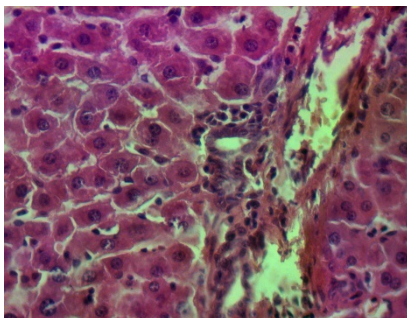


Рис. 6. Печень крысы, получавшей Н40 в дозе 43,4 мг/кг. В ткани печени определяются резкое расширение стенок сосудов, утолщение их за счет межуточного отека и разволокнения коллагеновых структур. Вокруг – скопление лимфоцитов, моноцитов и единичных нейтрофилов. Гепатоциты в состоянии гидропической дистрофии, единичные клетки с разрушенными ядрами в состоянии распада, цитоплазма их гомогенизирована. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 400.

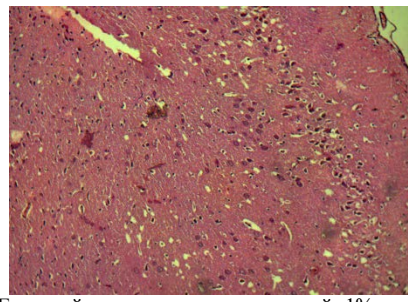


Рис. 7. Головной мозг крысы, получавшей 1% крахмальную взвесь. В ткани головного мозга определяется межуточный отек (перикеллюлярный и периваскулярный). Сосуды неравномерно кровенаполнены. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100.

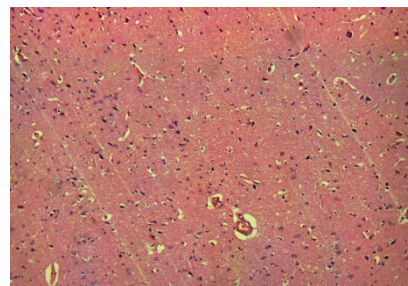


Рис. 8. Головной мозг крысы, получавшей Н40 в дозе 1,4 мг/кг. В ткани головного мозга определяется перикеллюлярный и периваскулярный отеки, сосуды неравномерно кровенаполнены. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100.

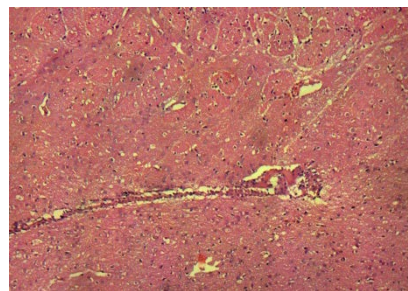


Рис. 9. Головной мозг крысы, получавшей Н40 в дозе 43,4 мг/кг. В веществе головного мозга выражен межуточный отек, сосуды полнокровные, вокруг них – скопление белковой жидкости. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100.

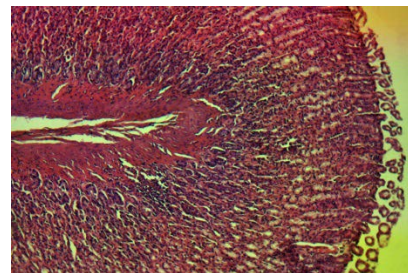


Рис. 10. Стенка желудка крысы, получавшей 1% крахмальную взвесь. Стенка желудка умеренно отечная, слизистая сохранна, сосуды местами кровенаполнены. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100.

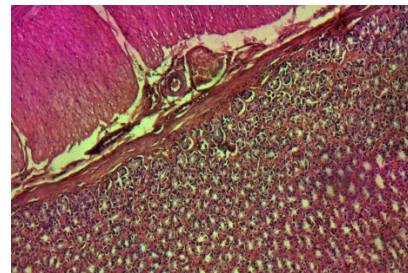


Рис. 11. Стенка желудка крысы, получавшей Н40 в дозе 1,4 мг/кг. Стенка желудка с признаками незначительного межуточного отека, сосуды мышечного слоя и серозной оболочки полнокровные, стенки их расширены. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100.

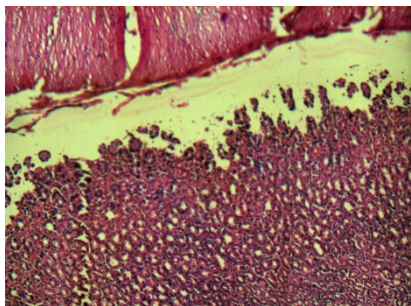


Рис. 12. Стенка желудка крысы, получавшей Н40 в дозе 43,4 мг/кг. В стенке желудка определяется расширение расстояния между слизистой и подслизистым слоем за счет скопления отечной жидкости. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100.

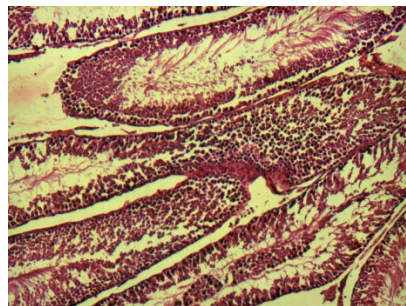


Рис. 16. Яичко крысы, получавшей 1% крахмальную взвесь. В ткани яичка определяются междуяичный отек, признаки сперматогенеза во всех полях зрения. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100.

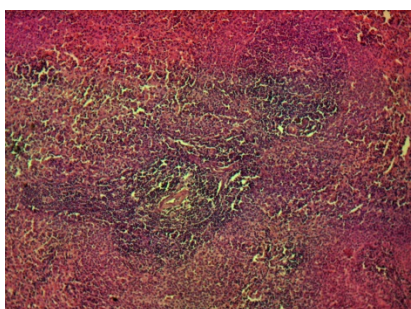


Рис. 13. Селезёнка крысы, получавшей 1% крахмальную взвесь. В ткани селезенки определяются слабо выраженный отек, единичные лимфоидные фолликулы, в центре которых кровенаполненные сосуды. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100.

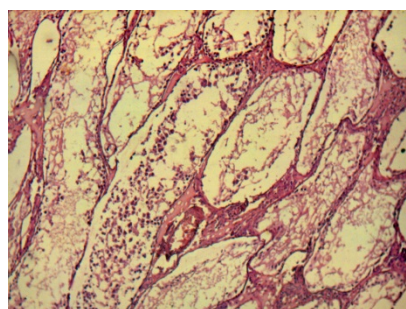


Рис. 17. Яичко крысы, получавшей Н40 в дозе 1,4 мг/кг. В ткани яичка между канальцами определяется скопление отечной жидкости, сохранены признаки сперматогенеза, в части канальцев зрелые сперматогонии. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100.

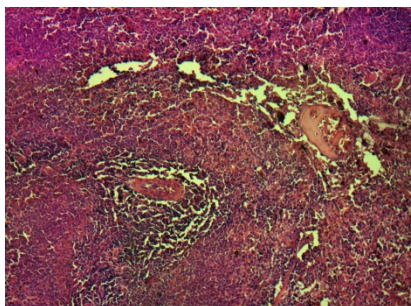


Рис. 14. Селезёнка крысы, получавшей Н40 в дозе 1,4 мг/кг. В ткани селезенки определяются умеренно выраженный междуяичный отек, сосуды с утолщенными за счет разволокнения коллагеновых структур стенками, вокруг части из них – скопление отечной белковой жидкости. Имеется слабо выраженная гиперплазия белой пульпы. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100.

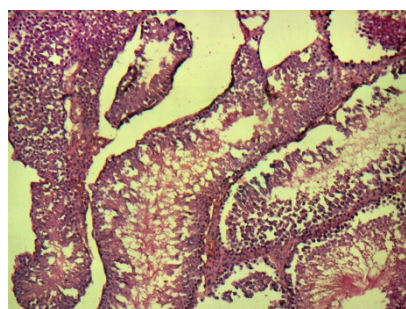


Рис. 18. Яичко крысы, получавшей Н40 в дозе 43,4 мг/кг. В ткани яичка умеренно выражен отек, в канальцах – созревающие и зрелые сперматогонии, признаки сперматогенеза сохранены. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100.

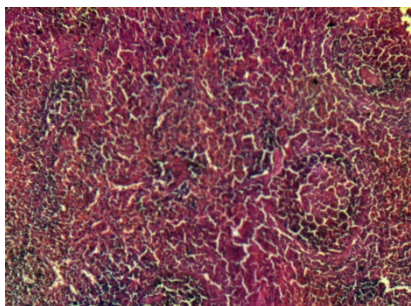


Рис. 15. Селезёнка крысы, получавшей Н40 в дозе 43,4 мг/кг. В ткани селезенки умеренно выражен междуяичный отек. Определяется гиперплазия белой пульпы с формированием фолликулов с герминативными центрами (антигенная стимуляция). Сосуды расширены, с признаками стаза. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100.

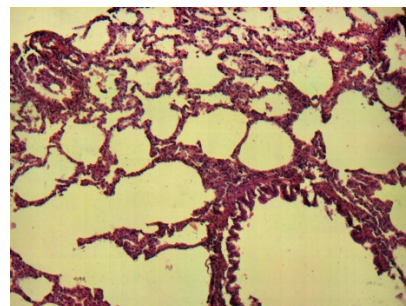


Рис. 19. Легкое крысы, получавшей 1% крахмальную взвесь. В ткани легкого определяются расширенные и кровенаполненные сосуды, незначительно утолщенные межаальвеоларные перегородки. Просвет стенки бронхов свободный, определяется небольшое количество слизи. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100.

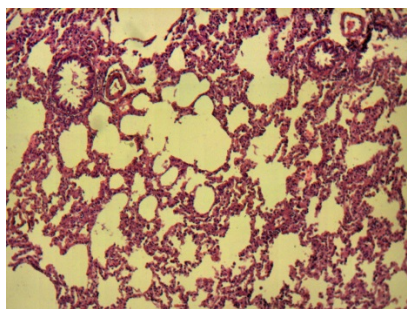


Рис. 20. Легкое крысы, получавшей H40 в дозе 1,4 мг/кг. В ткани легкого определяется межуточный отек, стенки сосудов местами расширены, вокруг части из них – скопление белковой жидкости. Стенки бронхов умеренно отечные, сосуды полнокровные, просвет свободный. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100.

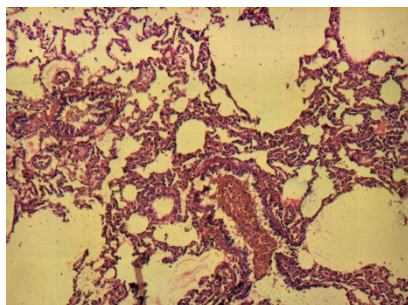


Рис. 21. Легкое крысы, получавшей H40 в дозе 43,4 мг/кг. В ткани легкого определяются признаки выраженного отека, утолщение межалвеолярных перегородок, расширение их сосудов и полнокровие. В просвете альвеол – скопление розовой белковой жидкости. Стенки бронхиол незначительно утолщены, в просвете – скопление отечной жидкости, скопление эритроцитов и элементов слущенного эпителия. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100.

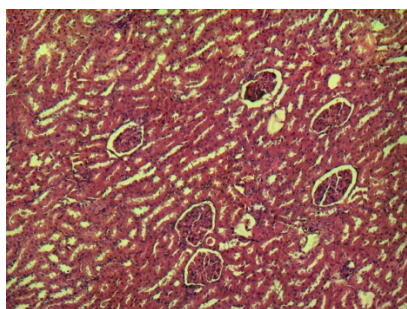


Рис. 22. Почка крысы, получавшей 1% крахмальную взвесь. В строме почки определяется слабо выраженный отек, сосуды расширены, эпителий канальцев сохранен, клубочки интактны, пространство капсулы не изменено. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100.

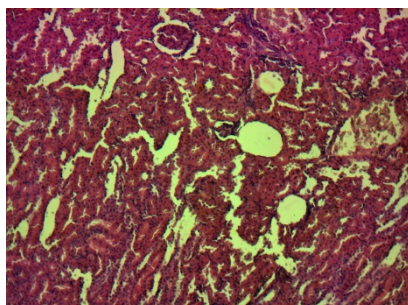


Рис. 23. Почка крысы, получавшей H40 в дозе 1,4 мг/кг. В межуточном веществе органа умеренно выражен отек, пространство капсулы Шумлянского-Боумана немного расширено. В эпителии извитых канальцев определяются признаки «зернистой» дистрофии. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100.

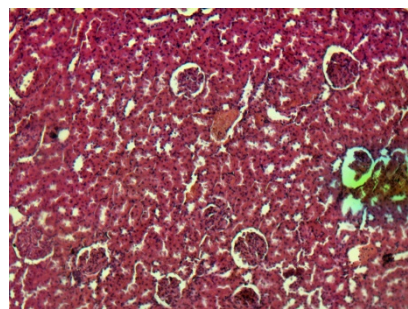


Рис. 24. Почка крысы, получавшей H40 в дозе 43,4 мг/кг. В веществе почки – признаки отека, очаги скопления розовой гомогенной белковой жидкости. Сосуды расширены, полнокровны, местами с явлениями стаза. В клубочках сосудистая сеть расширена, в эпителии канальцев – слабо выраженные дистрофические изменения. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100.

Заключение

При гистологическом исследовании внутренних органов животных, получавших H40 в дозе 1,4 мг/кг, выявлены незначительные изменения в их структуре (интерстициальный отек), а в дозе 43,4 мг/кг отмечены признаки выраженных дистрофических изменений вплоть до некроза элементов паренхимы – развитие токсического гепатита и гиперпластические процессы в селезенке. Однако, судя по результатам биохимических исследований (часть 1 [4]), обнаруженные гистологические изменения не сопровождались нарушениями со стороны функций органов. Для оценки обратимости наблюдаемых структурных изменений внутренних органов крыс необходимо исследование анализируемых параметров субхронической токсичности H40 в дозах 1,4мг/кг и 43,4 мг/кг через 1 месяц после окончания введения вещества.

Таким образом, 3-(2-изопропокси-5-метилфенокси)тиетан-1,1-диоксид (H40) при субхроническом пероральном введении крысам-самцам имеет удовлетворительный профиль безопасности. Независимо от дозы не вызывает гибели животных, не нарушает функцию печени и почек, не изменяет белковый, липидный и углеводный обмен, а также не влияет на функции центральной нервной системы в дозе 1,4 мг/кг, но оказывает на нее стимулирующее действие в дозе 43,4 мг/кг. Гистологические исследования внутренних органов выявили незначительные изменения в структуре внутренних органов (интерстициальный отек) при введении H40 в терапевтической дозе (1,4 мг/кг) и признаки выраженных дистрофических изменений вплоть до некроза элементов паренхимы в дозе, близкой к токсической (43,4 мг/кг).

Сведения об авторах статьи:

Мифтахова Альбина Флюровна – аспирант кафедры фармакологии №1 с курсом клинической фармакологии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: albmiffu@gmail.com.

Имаева Альфия Камилевна – к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Galieva_a@mail.ru.

Никитина Ирина Леонидовна – д.м.н., доцент, профессор кафедры фармакологии №1 с курсом клинической фармакологии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: irennixleo@gmail.com.

Иванова Ольга Александровна – к.м.н., доцент кафедры фармакологии №1 с курсом клинической фармакологии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: pharma1olga@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Габидуллин, Р.А. Поиск новых антидепрессантов в ряду производных 1,2,4-триазола и тиазан-1,1-диоксида: автореф. дис.... канд. мед. наук. – Уфа, 2009. – 24 с.
2. Изучение антидепрессивной активности и профиля безопасности новых производных тиазан-1,1-диоксида / О.А. Иванова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 26, № 1-1. – С. 127-131.
3. Методические рекомендации по содержанию лабораторных животных в вивариях научно-исследовательских институтов и учебных заведений (утв. Министерством сельского хозяйства РФ 1 декабря 2009 г.). РД-АПК 3.10.07.02-09.// URL: <http://files.stroyinf.ru/Data2/1/4293811/4293811893.htm>
4. Мифтахова, А.Ф. Доклиническое изучение безопасности 3-(2-изопропокси-5-метилфенокси)тиазан-1,1-диоксида (часть 1) / А.Ф. Мифтахова, И.Л. Никитина, О.А. Иванова, Д.Р. Кильсенбаева // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – № 3. – С. 48-52.
5. Компьютерный анализ зависимости структура – антидепрессивная активность в ряду производных 1,2,4-триазола и тиазан-1,1-диоксида / И.Л. Никитина [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2012. – Т. 46, № 4. – С. 17-22.
6. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть I / А.Н. Миронов (ред.). – М.: ФГБУ «НЦЭСМП» МЗ России, 2012. – 944 с.
7. Laurence D.R. Evaluation of drug activities. Pharmacometrics / D.R. Laurence, A.L. Bacharach. – London and New York: Academic press – 1964. – 900 p.

УДК: 611.012+611.018+612.64

© Д.А. Боков, Д.Ю. Рыбалко, 2016

Д.А. Боков¹, Д.Ю. Рыбалко²

ЭМБРИОНАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ МОРФОГЕНЕЗА В ФЕТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД РАЗВИТИЯ КРЫСЫ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛЬЮ РАКА ЖЕЛУДКА

¹ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Оренбург

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

Феномен эмбриотипии как морфогенетический механизм гомеореза в фетальный период индивидуального развития мало изучен. При этом не сформулированы представления, с одной стороны о патогномичной роли эмбриотипии в аспекте нарушения механизмов регуляции детерминации, а с другой стороны об её адаптивном значении. Возникновение эмбриотипии обусловлено как имманентными факторами развития, так и внешними по отношению к развивающемуся организму условиями. К сожалению, нет исчерпывающего перечня факторов, определяющих морфогенетическую несостоятельность фетального периода с верификацией диапазона и значения эмбриотипии в данном диапазоне. В исследовании на самках белых беспородных лабораторных крыс изучено влияние экспериментального рака желудка как актуальной экстрагенитальной патологии на параметры гестации и на развитие эмбрионов. В соответствии с формулой запатентованной модели рака желудка животным в течение 7 месяцев индуцировали аденокарциному и перстневидно-клеточный рак желудка с высокой степенью инвазивной активности. На 20-22-й день беременности у самок забирали плоды для гистологических исследований с использованием стандартных обзорных светооптических методов. Установлено нарушение уровня и направления дифференцировки тканевых элементов и органов, принадлежащих всем системам организма. Показана эмбриотипия в лёгких, почках, органах пищеварительной трубки, печени, коже. Данные процессы обусловили нежизнеспособность большей доли плодов и новорождённых крысят.

Ключевые слова: эмбриотипия, плод, развитие, рак желудка, дифференцировка.

D.A. Bokov, D.Yu. Rybalko

EMBRYONIC FACTORS OF MORPHOGENESIS IN FETAL STAGE OF RAT'S ONTOGENESIS UNDER EXPERIMENTAL MODEL OF STOMACH CANCER

Phenomenon of embryotopy as a mechanism of homeorhesis in fetal stage of ontogenesis has been studied insufficiently. Besides, the concepts of pathognomonic role of embryotopy in terms of impairment of determination regulatory mechanisms on the one hand, and its adaptive role on the other hand, have not been formed yet. The emergence of embryotopy is based on immanent factors as well as on conditions being extrinsic to the developing organism. Unfortunately, there is no comprehensive list of factors which determine morphogenetic failure of fetal stage verifying range and significance of embryotopy in this range. Using outbred female rats in the experiment, the impact of experimental stomach cancer (as a relevant extragenital pathology) on gestational characteristics and development of embryos was studied. In the patented model of stomach cancer, adenocarcinoma and signet ring cell carcinoma with high invasive potential was induced within the period of 7 months. Rat fetuses were taken at the age of 20-22 days of pregnancy for histologic examination, using conventional methods of light microscopy. The study established disruption of direction and volume of differentiation of tissue elements among all organ systems. Embryotopy is shown in lungs, kidneys, alimentary tract, liver, skin. These processes have determined the lack of vitality in the majority of fetuses and new-born rats.

Key words: embryotopy, fetus, development, stomach cancer, differentiation.

Взаимоотношение последовательных этапов (зигота, бластоциста, эмбрион, плод) развития в пренатальный период онтогенеза высших млекопитающих и человека – это сложное условие временной и морфогенетической организации всего комплекса прогрессивных изменений в процессе роста и дифференцировки [1,9,12]. Важнейшим фактором активации и реализации соответствующих механизмов трансформации в соответствии с необходимыми градиентами является прохождение критических периодов (имплантация, плацентация, интернатальный период и др.) [1]. Каждый из структурных процессов внутри гисто-, органо-, системогенеза идёт гетерохронно на основе предшествующей детерминации и контролируется собственной программой экспрессии генов [14,16,17]. Возникновение детерминированных областей – это статистический феномен регуляции морфогенеза, эффективный диапазон которого модулируется как имманентными (например, мутации), так и внешними по отношению к развивающемуся организму (повреждение эмбриона или плода) гетерогенными стохастическими влияниями. Следствием таких процессов являются снижение динамики развития, ослабление регуляторных возможностей морфогенеза, нарушение этапности пренатального онтогенеза [3,6-7,11].

Очевидно, что в основе оценки нарушений развития должны лежать не только верификация его соответствующих структурных, биохимических, физиологических критериев, но также и обоснование приспособительных возможностей бластоцисты, эмбриона или плода для восстановления параметров развития, то есть свойств гомеореза.

Возможность эмбриотипии в любых из постэмбриональных периодов онтогенеза – это важный механизм адаптивного морфогенеза. Эмбриотипия всегда является одним из этапов регенераторного процесса [2,5].

Например, органотипическая регенерация семенников, осуществляемая по способу морфаллаксии. Также в качестве примера можно привести феномен гипоплазии яичников у определенной доли девочек в популяции как фактор задержки полового созревания, что рядом исследователей расценивается как приспособительный механизм к формированию необходимой возрастно-репродуктивной структуры популяции [2].

В пренатальный период онтогенеза эмбриотипия может оцениваться как неблагоприятный вариант хода градиентной трансформации развивающегося организма, но, с

другой стороны, существует проблема регенерации в эмбриональный период при повреждении структур [4,5]. Поскольку регенерация – это вторичное развитие, которое невозможно в эмбриогенезе, то восстановление структур в данный период ликвидируется в процессе собственно развития. Такое явление Л.Д. Лиознером названо эмбриональными ректификациями [5]. Поэтому оценка эмбриотипии исходя из приведённых положений теории является актуальной проблемой, имеющей в том числе многочисленные практические приложения в связи с сохраняемыми потенциальными морфогенеза и активностью ранних генетических паттернов развития [8,13,15].

Цель исследования – определить структурные условия незавершённости эмбриональных процессов развития при утрате (ослаблении) морфогенетического значения плодного периода, а также при становлении динамической несостоятельности этапов роста и дифференцировки организма как факторов патогномичного завершения гестационных процессов и неонатального периода в экспериментальной модели рака желудка у беременной крысы.

Материалы и методы

Эксперимент проведён в двух группах самок белых беспородных лабораторных крыс (с массой тела 180-220 г): контрольной (N=30) и экспериментальной (N=45). Животные содержались в условиях вивария с неограниченным доступом к воде и разнообразному корму (зерно и сочные части растений). Все манипуляции с животными в эксперименте соответствовали нормам «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей» (Страсбург, 1985).

В опытной группе крыс в течение 7 месяцев в соответствии с формулой запатентованной модели [10] индуцировали необходимый уровень неопластической трансформации тканевых элементов желудка. По истечении требуемого периода был верифицирован рак желудка. Нормированная гибель животных в проведённом опыте составляет не более 10%, в нашем эксперименте данный уровень не был превышен.

Развитие неопластической трансформации тканевых элементов желудка было обусловлено использованием токсикогенных веществ, потенцирующих друг друга. Вещества вводили с помощью зонда интрагастрально. Так, крысам два раза в неделю через неделю вводили 0,02% водные растворы формальдегида и перекиси водорода в соотношении 1:1.

В результате воздействия токсикогенных факторов у животных в 90% случаев была диагностирована аденокарцинома, в 10% – перстневидно-клеточный рак желудка. Опухоли характеризовались высокой степенью инвазивной активности, проникали в мышечную и серозную оболочки, а также распространялись в сальник и формировали опухолевые эмболы в сосудах, прилежащих к опухолям. Кроме того, отмечались метастазы в лимфоузлах (рис. 1).

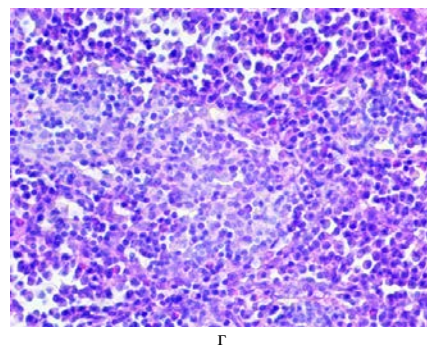
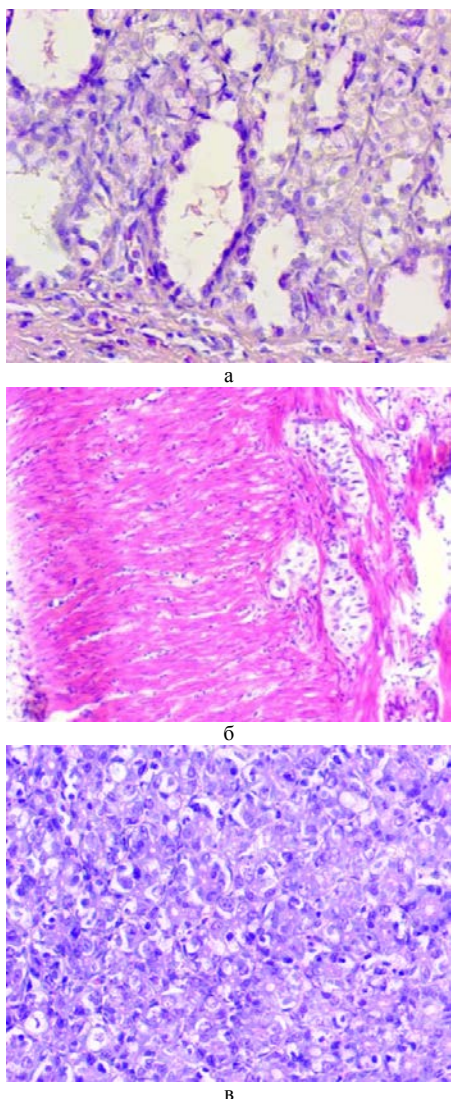


Рис. 1. Гистологическая характеристика новообразований желудка и метастазов в экспериментальной модели: А – кистозно-расширенные железы желудка в подслизистой основе с выраженным нарушением дифференцировки эпителия (нарушение полярности, двуслойность, митозы); Б – инвазия опухоли в мышечную оболочку желудка; В – перстневидно-клеточный рак желудка; Г – метастазы в лимфоузел. Окраска гематоксилином Майера и эозином. Увел.: $\times 200$

По завершении 6-месячного периода интоксикации к самкам в обеих группах подсадили самцов по формуле 5×1 . На 20-22-й день беременности у 10 самок забирали плоды для гистологических исследований, проводимых по стандартной общепринятой методике. Тотальные серийные парафиновые срезы плодов и новорожденных крысят окрашивали гематоксилином Майера и эозином.

Верификацию количественных параметров гестационного периода и его завершения осуществляли с помощью обычных методов статистики. При этом разницу считали достоверной при совпадении не более 5% случаев в сравниваемых выборках.

Результаты и их обсуждение

Анализ некоторых параметров, характеризующих гестацию и неонатальный период, продемонстрировал выраженное снижение репродуктивного потенциала крыс и снижение жизнеспособности новорожденных крысят, при том, что период беременности в целом соответствовал необходимому сроку, хотя длился 18-21 день вместо 24 (см. таблицу). В частности, в опытной группе резко снижена доля самок, у которых наступила беременность, и доля новорожденных крысят, обнаруженных живыми после рождения, средняя масса тела крысят и их количество, приходящееся на одну самку.

Таблица

Количественная оценка возможности участия самок крыс в размножении и жизнеспособности новорожденных крысят в экспериментальной модели рака желудка

Наименование параметра	Контроль	Опыт	Критерий достоверности
Количество самок, у которых наступила беременность, %	90,0 $\pm$ 3,2 N=30	17,1 $\pm$ 6,4 N=35	t=4,31>t _{0,001} =3,55 p<0,001
Количество новорожденных на одну крысу	13,0 $\pm$ 0,4	7,0 $\pm$ 0,2	t=15,50>t _{0,001} =3,46 p<0,001
Количество живых новорожденных крысят, %	99,2 $\pm$ 2,8 N=134	16,8 $\pm$ 6,3 N=42	t=4,82>t _{0,001} =3,46 p<0,001
Масса тела новорожденных крысят, г	7,4 $\pm$ 0,2	2,8 $\pm$ 0,04	t=14,84>t _{0,001} =3,46 p<0,001

Гистологические данные показали, что объём и направление органоидифференцировки нарушены практически для всех систем органов, что характеризует несостоятельность системогенеза.

Исследование лёгких (рис. 2) позволило установить, что в респираторный отдел крысят, обнаруженных после рождения мёртвыми, поступил воздух. При этом весь комплекс структурных условий развития лёгких не обеспечил возможности эффективного газообмена.

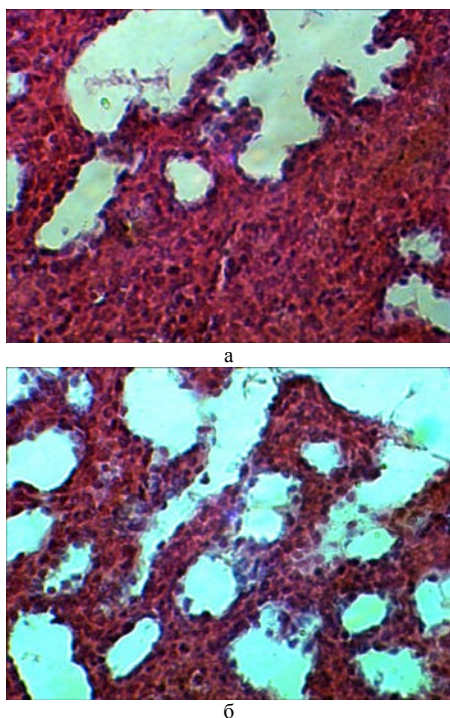


Рис. 2. Паренхима лёгких на саккулярной стадии развития: А – обширный недифференцированный интерстиций; Б – кубический эпителий в мешочках – зачатках альвеол. Окраска гематоксилином Майера и эозином. Увел.: $\times 400$

Лёгкие таких животных были на саккулярной стадии развития. В паренхиме наблюдаются обширные объёмы недифференцированной ткани с немногочисленными зачатками альвеол. Здесь ведущим гистогенетическим фактом является уровень дифференцировки эпителия их выстилки. Последняя представлена кубическим эпителием иногда с признаками увеличения степени гетерогенности его клеточного состава, свидетельствующими о начале трансформации в плоский. Такая выстилка зачатков альвеол не соответствует гистофизиологическим параметрам газообмена. Важно отметить несформированность сосудов микроциркуляторного русла, отсутствие взаимоотношений между сосудистым аппаратом и респираторными структурами. Кроме того, в строме преобладают клеточные элементы и отсутствует волокнистый компонент межклеточного вещества, что исключает необходимую растяжимость лёгочной ткани.

Паренхима печени недифференцирована – не сформированы балки и дольки, а также вся система структур портального тракта, в том числе и гепатобилиарная система. При этом в органе развита интенсивная кроветворная активность без признаков редукции миелоидной ткани, что свидетельствует о ведущей роли такой функциональной активности печени (рис. 3).

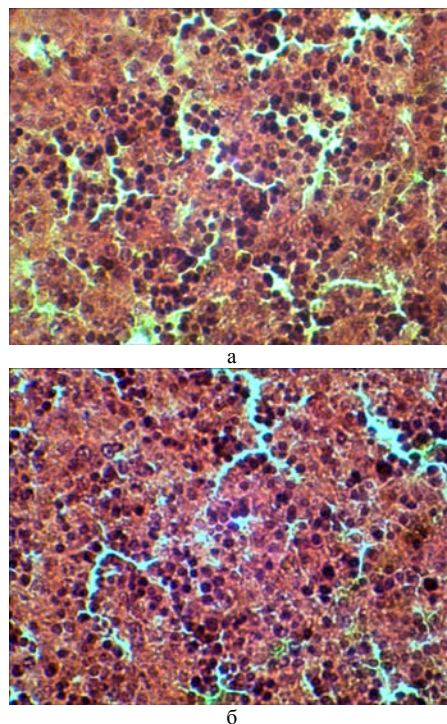


Рис. 3. Печень плода: А и Б – активное кроветворение в печени в разных полях зрения. Окраска гематоксилином Майера и эозином. Увел.: $\times 400$

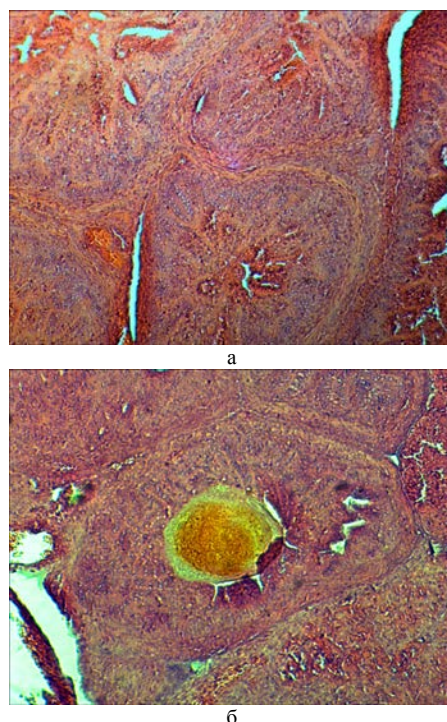


Рис. 4. Органы пищеварительной трубки плода: А – облитерация просвета; Б – меконий в просвете. Окраска гематоксилином Майера и эозином. Увел.: $\times 400$

Все органы пищеварительной трубки характеризуются облитерацией просвета (рис. 4), что соответствует этапу развития эпителиальной пробки. Пищеварение в таких органах невозможно. Только в наиболее каудально-расположенных органах пищеварительной трубки обнаруживается мекониальное содержимое.

Почки на этапе метанефрогенной бластемы (рис. 5). В их паренхиме визуализируются разветвления дивертикула вольфового канала – индуктора дифференцировки эпителиальных пузырьков в нефроны метанефроса. Заметны беспросветные эпителиальные тяжи и буквально считанные единицы приступивших к дифференцировке нефронов. На рис. 5 видна наметившаяся капсула почечного тельца.

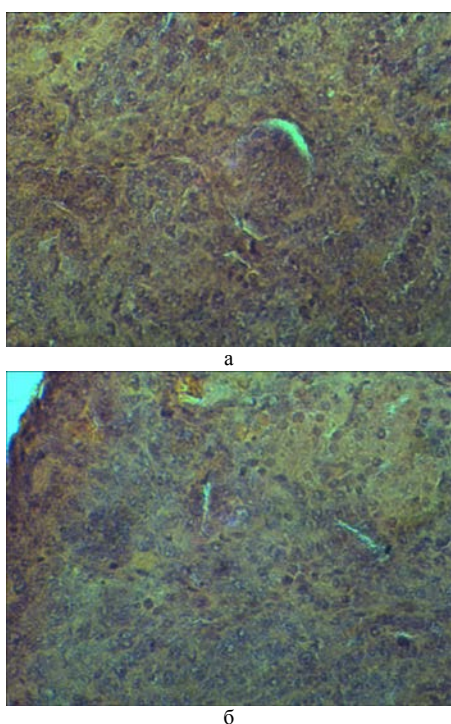


Рис. 5. Почки плода: А – зачаток почечного тельца; Б – эпителиальные тяжи вольфового дивертикула. Окраска гематоксилином Майера и эозином. Увел.: $\times 400$

В коже начался процесс ороговения (рис. 6), но ведущим морфогенетическим фактором её развития является отсутствие необходимых регуляторно-трофических взаимоотношений между эпидермисом и дермой.

На микрофотографиях (см. рис. 6) видно отсутствие сосочкового слоя дермы, хотя к моменту рождения плода он всегда присутствует. Кроме того, в эпидермальных дифферонах кератиноцитов процессы пролиферции и дифференцировки клеток не достигли такой кинетики, которая обеспечила бы поддержание тканевого гомеостаза. Так, можно наблюдать такой феномен, когда над базальным слоем кератиноцитов локализуются зернистые клетки. Пул шиповатых клеток израсхо-

дован на их дифференцировку, но у базальных клеток отсутствовала адекватная митотическая активность. В коже исследуемых крысят можно наблюдать и признаки гидропической дистрофии.

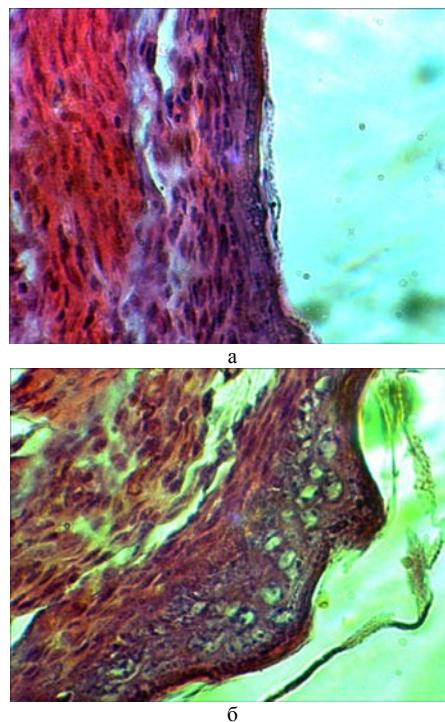


Рис. 6. Кожа плода: А – отсутствует сосочковый слой дермы; Б – дистрофия кератиноцитов. Окраска гематоксилином Майера и эозином. Увел.: $\times 400$

Заключение

Полученные результаты убедительно продемонстрировали значение экспериментальной модели рака желудка как эмбриотоксического фактора и условия нарушения динамической реализации морфогенетических процессов на последовательных этапах пренатального онтогенеза.

На основе вышеизложенного можно заключить, что:

1. Комплекс структурных и физиологических параметров развития плода в экспериментальной модели рака желудка характеризуется выраженной зависимостью потенциала реализации активных механизмов морфогенеза от последовательно задаваемых и взаимно усугубляющих друг друга условий интоксикации и канцерогенеза. При этом в целом феноменологически актуально подавление репродуктивной активности самок.

2. Эмбриотропное значение модели обусловлено недостаточным объемом и ослаблением градиента дифференцировок на всех уровнях и пролонгацией эмбриотипии в фетальный период при снижении диапазона тканевой динамики. Нарушение условий детерминации очевидно.

3. Новые данные о патогенетическом значении экспериментальной модели рака желудка для репродукции позволяют конкретизировать некоторые аспекты лабильности, реактивности и адаптогенности всей системы

регуляции участия самок в размножении (ово-фолликулогенеза и овуляции, становления взаимоотношений организмов матери и эмбриона или плода, эффективности физиологических условий гестационного периода и др).

Сведения об авторах статьи:

Боков Дмитрий Александрович – научный сотрудник лаборатории «Морфогенез и регенерация клеток и тканей» ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: 460050, г. Оренбург, ул. Советская, 6. Тел./факс: 8 (3532) 77-22-75. E-mail: cells-tissue.bokov2012@yandex.ru.

Рыбалко Дмитрий Юрьевич – к.м.н., доцент кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

- Аршавский, И. А. Физиологические механизмы и закономерности индивидуального развития / И.А. Аршавский. – М.: Наука, 1982. – 270 с.
- Морфофункциональная характеристика яичников малой лесной мыши из популяций санитарно-защитной зоны Оренбургского газавода / Д.А. Боков [и др.] // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2015, Т.17. – № 5(2). – С. 333-337.
- Вылегжанина, Т.А. Влияние введения нитрата свинца беременным крысам на печень их потомства / Т.А. Вылегжанина // Морфология. – 2016. – Т.149, № 3. – С. 54.
- Гренберг, Т.Ф. Регенерация эпидермиса эмбрионов белых крыс / Т.Ф. Гренберг // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1960. – Т. 38, № 3. – С. 45-52.
- Воронцова, М.А. Регенерация органов у животных / М.А. Воронцова. – М.: Советская наука, 1949. – 271 с.
- Зайналова, С. А. Осложнения гестационного периода у женщин, проживающих в экологически не благоприятных районах / С.А. Зайналова, С.П. Синчихин, Л.В. Степанян // Известия Самарского научного центра РАН. – 2014. – № 5(2). – С. 699-701.
- Котб, М.М. Особенности повреждающего действия структурного аналога антималярийного средства хлоридина (препарата ИЭМ-687) на разных стадиях эмбриогенеза белых крыс / М.М. Котб // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1972. – Т. 63, № 8. – С. 88-96.
- Морфологическая характеристика эпителия закладок органов малого таза на 4-5-й неделе пренатального развития человека / Р.К. Данилов // Морфология. – 2016. – Т.149, № 3. – С. 71-72.
- Ритмичность формирования структур органов в эмбриональном периоде развития человека / Л.В. Вихарева [и др.] // Морфология. – 2016. – Т. 149, № 3. – С. 49-50.
- Сеньчукова, М.А. Канцерогенный эффект смеси формальдегида и перекиси водорода при внутрижелудочном введении крысам / М.А. Сеньчукова, А.А. Стадников, Д.А. Боков // Российский биотерапевтический журнал. – 2013. – Т.12, № 1. – С. 51-54.
- Хожай, Л.И. Влияние диэтилдитиокарбамата натрия на эмбриогенез мыши / Л.И. Хожай, В.Ф. Пучков // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1990. – Т. 98, № 5. – С. 83-86.
- Шмидт, Г.А. Периодизация эмбриогенеза и постзародышевого онтогенеза у человека и животных / Г.А. Шмидт // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1972. – Т. 63, № 8. – С. 17-28.
- Davis, G.E. Molecular Basis of Endothelial Cell Morphogenesis in Three-Dimensional Extracellular Matrices / G.E. Davis, K.J. Bayless, A. Mavila // The Anatomical Record. – 2002. – Vol. 268. – № 3. – P. 252-275.
- Lung organogenesis / D. Warburton [et.al.] // Current Topics in Developmental Biology. – 2010. – Vol. 90. – P. 73-158.
- Rock, J.R. Epithelial progenitor cells in lung development, maintenance, repair, and disease / J.R. Rock, B.L. Hogan // Annual review of cell and developmental biology. – 2011. – Vol. 27. – P. 493-512.
- Type II Pneumocytes are Preferentially Located along Thick Elastic Fibers Forming the Framework of Human Alveoli / T. Honda [et.al.] // The Anatomical Record. – 2000. – Vol. 258. – № 1. – P. 34-38.
- VEGF is Deposited in the Subepithelial Matrix at the Leading Edge of Branching Airways and Stimulates Neovascularization in the Murine Embryonic Lung / A.M. Healy [et.al.] // Developmental Dynamics. – 2000. – Vol. 219. – № 3. – P. 341-352.

УДК 616-001:611.95-089

© Коллектив авторов, 2016

Р.Н. Гареев, Р.Р. Фаязов, Н.В. Александрова, Д.Р. Валитова, Р.Р. Шарафутдинов
ПОТЕРЯННАЯ РЕЗИНОВАЯ ПУЛЯ: ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА
(КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

Проведено клиничко-экспериментальное исследование, цель которого – определение реакции мягких тканей на резиновый снаряд, выпущенный из травматического оружия. В эксперименте на 9 морских свинках, которым имплантировали фрагменты резиновых пуль в мягкие ткани с последующим их извлечением с окружающими мягкими тканями через 3, 6 и 12 месяцев. Было доказано, что воспалительная реакция тканей на резиновые снаряды минимальна и что через 12 месяцев вокруг пули формируется соединительнотканый рубец без воспалительных явлений. При анализе клинического материала выяснено, что у 5 пострадавших с проникающим огнестрельным ранением живота из травматического оружия пуля в ходе операции найдена не была. В последующем данные пострадавшие никаких жалоб, указывающих на наличие воспаления в зоне потерянного снаряда, не предъявляли. То есть потерянный снаряд в мягких тканях ведет себя инертно. Поэтому при невозможности его найти при операции следует отказаться от его поиска и тем самым от увеличения времени оперативного вмешательства и расширения его объема.

Ключевые слова: травматическое оружие, огнестрельное ранение, травма живота.

R.N. Gareev, R.R. Fayazov, N.V. Alexandrova, D.R. Valitova, R.R. Sharafutdinov
RUBBER BULLET IN THE BODY: SURGICAL TACTICS
(CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDY)

A clinical and experimental study has been conducted aimed to define the reaction of the soft tissues to a rubber bullet fired from a traumatic weapon. The experiment was made on 9 guinea pigs implanted with fragments of rubber bullets. The subsequent extraction of the fragments and surrounding soft tissues in 3, 6 and 12 months proved that tissues inflammatory reaction to the rubber bullet was minimal. In 12 months the connective-tissue scar was formed around a bullet without any inflammatory reaction. The analysis of the clinical material showed up that in the bodies of 5 victims with penetrating gunshot stomach wound the bullet during the operation was not found. Henceforth these victims did not show any complaints indicating existence of an inflammation in a zone of the "lost" bullet. That means that it behaves inertly. So when it is impossible to find a rubber bullet during the operation, one should refuse its searching and prevent lengthening the operation time as well as the extending surgical interference.

Key words: traumatic weapon, gunshot wound, abdominal trauma.

В настоящее время все чаще стали встречаться ранения, нанесенные огнестрельным оружием ограниченного поражения (травматическим оружием). За последние 10 лет число огнестрельных ранений из травматического оружия выросло в 9 раз [5]. Нередко ранения из данного вида оружия приносят тяжкий вред здоровью. Зачастую, несмотря на то, что пуля застревает глубоко в мягких тканях или теряется в брюшной или иной полости, хирург пытается найти и любой ценой извлечь пулю из тела пострадавшего. Невольно возникает вопрос: имеет ли смысл тратить драгоценные минуты на поиск резинового снаряда в случае тяжелого состояния пострадавшего или в случае множественного сочетанного или комбинированного характера ранения? Если это имеет смысл, то надо ли это делать в острый период травмы или можно отсрочить и выполнить операцию в плановом порядке? Что касается металлического снаряда (осколка или пули), попавшего в легкое, то извлечение его рекомендуется проводить, если не в острый период травмы, то в плановом порядке, так как доказано, что вокруг металлического снаряда с течением времени происходит неоангиогенез и повышается риск развития кровотечения, о чем было доложено профессором К.Г. Жестковым на 12-м съезде хирургов России со ссылкой на монографию профессора А.А. Адамяна [4]. Касательно резиновых снарядов подобных исследований ранее не проводилось. Имеются публикации, касающиеся в основном судебно-медицинского аспекта данных ранений [1,2,3], но не известна реакция тканей на проникший резиновый снаряд в отдаленном периоде.

Целью исследования явились изучение реакции мягких тканей на резиновый снаряд, попавший в результате огнестрельного ранения из травматического оружия, и разработка хирургической тактики при ранении из данного вида гражданского оружия и потере резинового снаряда в теле пострадавшего.

Материал и методы

Эксперимент проведен на 9 морских свинках обоего пола породы короткошерстная

обыкновенная со средней массой тела $856,50 \pm 64,98$ г. Животные были оперированы в специально оборудованной операционной вивария ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России при строгом соблюдении правил асептики, антисептики, этических норм и положений приказа № 742 от 13.11.84 г. «Об утверждении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных». Оперативные вмешательства проводились под общей анестезией путем подкожного введения раствора Кетамина гидрохлорида в дозе 5-8 мг на 100 г массы тела животного. В асептических условиях, без периоперационного введения антибактериальных препаратов экспериментальным животным путем выполнения линейного разреза кожи и подлежащих тканей со стороны спины производилась имплантация фрагмента резиновой пули калибра 9 мм (рис. 1, 2) от травматического пистолета типа «Макарыч» в толщу мягких тканей с последующим послойным ушиванием раны атравматичным шовным материалом Полисорб 3.00.



Рис. 1. Латунная гильза и резиновый снаряд (пуля) калибра 9 мм от травматического пистолета типа «Макарыч»



Рис. 2. Имплантируемый фрагмент резинового снаряда (пули) калибра 9 мм от травматического пистолета типа «Макарыч»

В послеоперационном периоде под общим обезболиванием производился забор фрагмента резинового снаряда (пули) с окружающими тканями с последующим восстановлением целостности мягких тканей путем их послойного ушивания тем же шовным материалом. У 3-х животных забор резинового снаряда произведен через 3 месяца от начала эксперимента, у 3-х – через 6 и еще у 3-х – через 12 месяцев.

В клиническое исследование были включены 27 пострадавших с огнестрельным ранением в живот, полученным из травматического оружия, находившихся на стационарном лечении в Больнице скорой медицинской помощи г. Уфы. В выборку вошли пострадавшие с ранением живота потому, что при ранении, например, конечностей и даже грудной клетки резиновый снаряд от данного типа оружия, как правило, извлекается на этапе первичной хирургической обработки раны и случаи потери резиновой пули в таких случаях крайне редки и в нашей практике не встречались. Все пострадавшие были мужского пола. Возраст пострадавших колебался от 18 до 48 лет. Из 27 пострадавших 20 (74,1%) поступили в состоянии алкогольного опьянения. Состояние 4 (14,8%) из них с явлениями геморрагического шока было оценено как тяжелое, 12 (44,5%) как средней тяжести, 11 (40,7%) как удовлетворительное. У 7 (25,9%) пострадавших ранение живота сочеталось с ранением других областей (грудь, конечности). В 15 (55,6%) случаях применено оружие типа «Оса» калибра 18×45, в 12 (44,4%) случаях оружие типа «Макарыч» калибра 9 мм. В ходе сбора анамнеза при поступлении выяснялось, что ранение получено из травматического оружия. Всем пострадавшим проведен минимум общеклинических исследований, включающих общие анализы крови и мочи, регистрацию электрокардиографии, определение группы крови и резус-фактора, ультразвуковое исследование и рентгенографию живота. Рентгенография живота в данных случаях подтверждала важный факт, что ранение было получено именно из травматического оружия (рис. 3, 4).

Всем пострадавшим проведена первичная хирургическая обработка раны, в ходе которой выяснился характер раны (проникающая/непроникающая в брюшную полость), ход раневого канала. У 15 (55,6%) пострадавших при хирургической обработке выявлен проникающий характер ранения. Из них 8 пострадавшим выполнена неотложная лапаротомия. В 4-х случаях повреждений внутрен-

них органов в ходе ревизии не было выявлено. Остальные 4 из 8 пострадавших, которым выполнена лапаротомия, поступили в тяжелом состоянии с признаками шока. У одного из этих пострадавших в ходе ревизии выявлено ранение печени, у одного ранение левой подвздошной артерии с тазовой гематомой, у двух – ранение брыжейки тонкой кишки и большого сальника с кровотечением.



Рис. 3. Рентгенография живота в прямой проекции у пострадавшего с проникающим огнестрельным ранением в живот из травматического оружия типа «Оса» калибра 18×45



Рис. 4. Рентгенография живота в прямой проекции у пострадавшего с проникающим огнестрельным ранением в живот из травматического оружия типа «Макарыч» калибра 9 мм

Лапароскопия выполнена 7 пострадавшим с проникающим огнестрельным ранением живота. У 1 выполнена конверсия в лапаротомию ввиду наличия малого гемоперитонеума и подозрения на повреждение сигмовидной кишки. В ходе ревизии повреждения кишки не выявлено. У 2-х пострадавших в ходе лапароскопии выявлено повреждение брыжейки тонкой кишки с гематомой незначительных размеров. Необходимости в конверсии не было, операция завершена санацией

и дренированием брюшной полости. У 4-х пострадавших повреждений внутренних органов при лапароскопии выявлено не было.

Результаты и обсуждение

Анализ микропрепаратов изъятых тканей, окружающих фрагменты резиновых пуль (рис. 5, 6, 7), показал, что в пограничных участках наблюдается умеренная инвазия клеток мононуклеарного ряда с образованием небольшого количества тонкостенных сосудов. Установлено отсутствие очагов деструкции и лейкоцитарных инфильтратов, что может свидетельствовать об отсутствии воспалительного процесса в окружающей ткани. Вокруг объекта (пули) определяется крайне малое количество лимфоцитов, что предполагает низкую активность иммунных процессов. Определяется сформированный соединительнотканый рубец, отличающийся небольшими размерами и тонкой рыхлой структурой. Рубцовая ткань не распространяется глубоко в окружающую ткань. Воспалительная реакция практически отсутствует, признаки гемодинамических расстройств и дистрофических изменений не определяются. Таким образом, в окружающей ткани практически отсутствует ответная реакция на внесенный объект, в исходе к 12 месяцам эксперимента сформировался тонкий и рыхлый рубец.

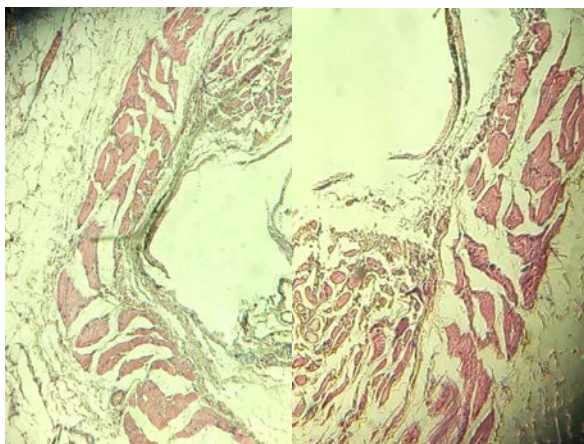


Рис. 5. Фрагмент мышечной и жировой ткани вокруг резинового снаряда со сформировавшейся соединительной тканью, полнокровными сосудами, умеренным отеком и воспалительной инфильтрацией. 3-й месяц опыта. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

Из 15 пострадавших с проникающим характером ранения живота у 5-ти резиновый снаряд в ходе оперативного пособия выявлен не был. Из них двое пострадавших поступили в тяжелом состоянии, им была выполнена лапаротомия, у одного из них выявлено повреждение левой подвздошной артерии с тазовой гематомой, а у другого – повреждение большого сальника и брыжейки тонкой кишки с кровотечением.

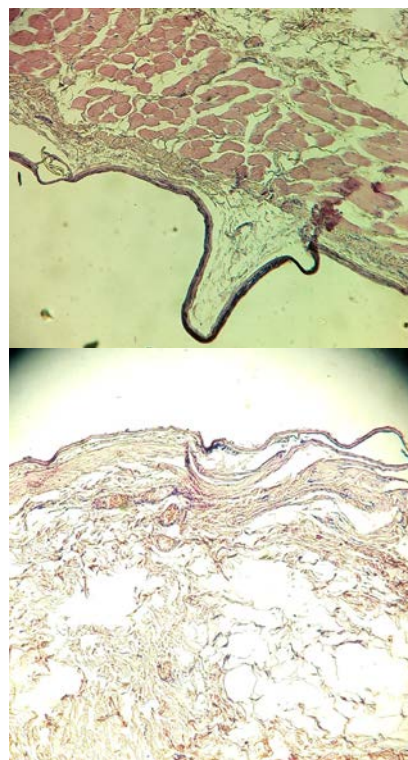


Рис. 6. Фрагмент соединительной ткани вокруг резинового снаряда. Вокруг снаряда сформировалась тонкая соединительнотканная прослойка, в окружающей ткани – полнокровные сосуды, умеренный отек. 6-й месяц опыта. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

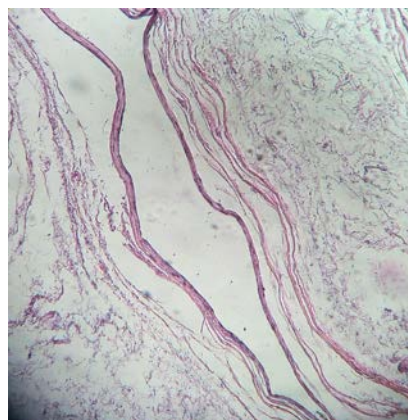


Рис. 7. Фрагмент соединительной ткани, сформированной вокруг резинового снаряда, отличающийся небольшими размерами, тонкой рыхлой структурой. 12-й месяц опыта. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

Резиновый снаряд не был найден у 3-х пострадавших, которым была выполнена диагностическая лапароскопия. У одного из них имелось повреждение брыжейки тонкой кишки, у 2-х пострадавших повреждений внутренних органов выявлено не было. Расширять объем операции до лапаротомии с целью поиска резинового снаряда в данных случаях не стали. У остальных пострадавших пули были найдены и извлечены через троакарные порты.

У 4 пострадавших без повреждения внутренних органов при первично выполненной лапаротомии резиновые пули были извлечены.

При рентгенографии живота и компьютерной томографии в раннем послеоперационном периоде у одного пострадавшего в забрюшинной клетчатке под полюсом правой почки выявлен снаряд калибра 18×45, выпущенный из травматического оружия типа «Оса». Резиновые снаряды калибра 10 мм, выпущенные из травматического оружия типа «Макарыч», у 2-х пострадавших выявлены в забрюшинной клетчатке у корня брыжейки тонкой кишки, у 2-х – в брюшной полости в малом тазу.

После выписки этим пострадавшим в плановом порядке было рекомендовано оперативное лечение через 2 месяца по извлечению резиновых снарядов. Однако не один из пострадавших на операцию не явился. В отдаленном периоде удалось связаться лишь с 2-мя больными со снарядами в полости живота. Оба неохотно шли на контакт, чувствовали себя удовлетворительно и от предложенного проведения дополнительных методов исследования по уточнению расположения снарядов и оперативного лечения по их извлечению категорически отказались.

Выводы

Таким образом, учитывая результаты исследования, можно сделать выводы, что резиновый снаряд (пуля) от травматического оружия, «потерянный» в мягких тканях, ведет себя инертно, то есть реакция мягких тканей на него минимальная. Поэтому при невозможности найти резиновый снаряд в ходе операции следует отказаться от его поиска и тем самым от увеличения времени оперативного вмешательства и расширения его объема. В отдаленном периоде при отсутствии жалоб со стороны данной категории пострадавших и воспалительных явлений вокруг «потерянного» резинового снаряда от операции по извлечению его можно также отказаться. На наш взгляд, показаниями к операции по извлечению резиновой пули являются абсцедирование окружающих снаряд тканей и прочие ситуации, угрожающие здоровью и жизни данных пострадавших.

В дальнейшем планируется проведение анализа реакции тканей на резиновые снаряды в более отдаленном периоде.

Сведения об авторах статьи:

Гареев Рустам Назирович – к.м.н., врач-ординатор отделения гнойной хирургии ГБУЗ РБ Больницы скорой медицинской помощи. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Батырская, 39/2. E-mail: rusdoctor@mail.ru.

Фаязов Радик Радифович – д.м.н., профессор кафедры хирургии с курсом эндоскопии и стационарзамещающих технологий ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Александрова Наталия Владимировна – ассистент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Валитова Динара Раилевна – врач-ординатор отделения анестезиологии и реанимации с палатами интенсивной терапии №1 ГБУЗ РБ Больницы скорой медицинской помощи г. Уфы. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Батырская, 39/2.

Шарафутдинов Рашид Раисович – врач-ординатор отделения эндоскопии ГБУЗ РБ Больницы скорой медицинской помощи г. Уфы. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Батырская, 39/2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабаханян, А.Р. Морфологическая характеристика повреждений из нелетального оружия резиновыми пулями: автореф. дис.... канд. мед. наук – СПб., 2007. – 22 с.
2. Колкутин, В.В. Морфологические особенности и механизм повреждений, причиненных эластичными пулями травматического оружия калибра 9-мм / В.В. Колкутин, Э.Х. Мусин // Проблемы экспертизы в медицине. – 2005. – Т. 5, № 2 (18). – С. 11-12.
3. Назаров, Ю.В. Судебно-медицинская характеристика огнестрельных повреждений 10 мм резиновыми пулями, выстреленными из револьвера Р1: автореф. дис.... канд. мед. наук. – СПб., 2007. – 24 с.
4. Осколочные и пулевые ранения легких многолетней давности / М. М. Воропаев [и др.] – 2-е изд., испр. и доп. – М.: Медицина, 1974. – 183 с.
5. Ранения шеи, груди и живота огнестрельным травматическим оружием / М.М. Абакумов [и др.] // Хирургия. – 2010. – № 11. – С. 16-22.

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 613.83

© Коллектив авторов, 2016

А.Р. Асадуллин^{1,2}, В.Л. Юлдашев¹, Э.А. Ахметова², С.А. Халиков³
**ОСОБЕННОСТИ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО УПОТРЕБЛЕНИЯ
 МЕТИЛЕНДИОКСИПИРОВАЛЕРОНА ПАЦИЕНТОМ
 С СИНДРОМОМ ЗАВИСИМОСТИ ОТ СИНТЕТИЧЕСКИХ СТИМУЛЯТОРОВ**

¹ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ «Республиканский наркологический диспансер №1» Минздрава РБ, г. Уфа³Филиал ФГБУЗ «Республиканский наркологический диспансер» Минздрава РТ – «Альметьевский наркологический диспансер», г. Альметьевск

Актуальность исследования обусловлена высоким уровнем распространения употребления синтетических наркотиков среди молодых людей, тяжелыми медико-социальными и экономическими проблемами, возникающими в связи с этим. Целью данной статьи является представление сведений об особенностях действия на организм человека «дизайнерских» наркотических средств. Рассмотрен клинический случай потребления одного из ярких представителей этой группы синтетических катинонов. Описываются синдромы физической и психической зависимости от метилendioксипиروвалерона, формирование феномена парентерального приема. Данная статья может представлять интерес для врачей психиатров-наркологов, руководителей и организаторов антинаркотических служб.

Ключевые слова: клинический случай, метилendioксипиروвалерон, МДПВ, «соль», наркозависимость, синтетические стимуляторы.

A.R. Asadullin, V.L. Yuldashev, E.A. Akhmetova, S.A. Khalikov
**CHARACTERISTICS OF PARENTERAL USE
 OF METHYLENEDIOXYPYROVALERONE (MDPV)
 BY A PATIENT WITH SYNTHETIC DRUG ADDICTION SYNDROME**

A rationale for this research is determined by a sharp increase in consumption of new synthetic drugs among teenagers as well as severe social consequences and economic woes caused by this problem. A key objective of this article is to present medical consequences of synthetic drugs abuse. The study also presents a medical case of use of one of the most common type of synthetic cathinones. The study describes syndrome of physical and psychological addiction to Methylenedioxypropylvalerone and development of the phenomenon of parenteral administration. The article may be of interest for experts in psychiatry and narcology, managers and organizers of anti-drug services.

Key words: medical case, Methylenedioxypropylvalerone, MDPV, "bath salts", drug addiction, synthetic stimulants.

Современная наркологическая ситуация в России характеризуется наращиванием синтеза и распространения новых синтетических дизайнерских наркотических средств, ростом коморбидных состояний, изменением структуры и форм потребления психоактивных веществ [2, 3, 8]. Согласно немногочисленным исследованиям в среде наркопотребителей более заметен интерес к веществам из группы каннабиноидов и производных амфетамина [2]. Республика Башкортостан входит в тройку регионов России с наиболее распространенной спайсовой наркоманией [4].

Действие новых синтетических наркотических средств значительно отличается от природного аналога настолько, что можно говорить о появлении нового класса наркотических средств [2]. Условно их можно разделить на три большие группы:

1. Дизайн-амфетамины. 2. Синтетические катиноны. 3. Синтетические каннабиомиметики (или синтетические каннабиноиды).

К дизайнерским амфетаминам относится большая группа веществ, включающая ме-

тиловые производные амфетамина – метамфетамин (первитин, метедрин, «лед», «speed»); 2,5-диметокси-4-метиламфетамин (СТП); 3,4-метилendioксиамфетамин (тенамфетамин, МДА, «наркотик любви»); 3,4-метилendioксиметамфетамин (МДМА, «экстази»); 4-бром-2,5-диметоксиамфетамин (ДОБ); 4-метоксиметамфетамин (РММА, 4ММА, метилМА) [2]. Механизмы токсичности данных соединений определяются в основном их сродством к серотониновым рецепторам первого-третьего подтипов – 5-HT₁–5-HT₃-рецепторы [2,3]. Клиника отравления меняется по мере увеличения токсической дозы: стимулирующие эффекты при использовании малых доз → появление галлюцинаций на фоне роста дозы, сопровождающиеся двигательным возбуждением со склонностью к агрессивным поступкам и действиям, → развитие делириозных состояний, гипертермия, судороги, отек легких, сердечно-сосудистая недостаточность и иные осложнения из-за накопления токсичного действия на организм вплоть до летального исхода [6,16].

В другую обширную группу синтетических наркотиков входят синтетические катиноны. Природные катиноны (норэфедрон) – алкалоиды, впервые выделенные из каты, кустарника семейства бересклетовых. По токсическому действию катиноны сходны с амфетаминами и потому иногда распространяются под их видом. Синтетические катиноны можно разделить на следующие группы: производные фенилэтиламина (метилendioксипировалерон (MDPV), альфа-PVP, альфа-PVT, MHPH и др.) и катиноны – β-кетоны (метилон, этилон, мефедрон и др.) [4]. Общий принцип действия катинонов, по мнению D.B. Murray (2012), основан на блокаде обратного захвата и стимуляции выделения норадреналина, серотонина и дофамина в нервных окончаниях. Клиника острого отравления характеризуется выраженным делирием, паранояльным состоянием, тревогой. При этом основными токсическими проявлениями являются тошнота, выраженная головная боль, немотивированные приступы страха, диссоциативные симптомы [2,6].

Родоначальниками третьей группы – синтетические каннабиноиды (СК) – следует считать вещества HU-210, полученные в Иерусалимском университете (HU – Hebrew University – Еврейский Университет) в 1988 г. под руководством профессора R. Mechoulam [14]. Огромный вклад в синтез синтетических каннабиноидов внесли исследовательские группы под руководством профессоров J.W.Huffman [11,12] и A. Makriyannis [14]. Согласно общепринятой идентификации разработанные ими вещества, получили название в виде соответствующих аббревиатур: «JWH» и «AM». К ним относятся, например: JWH-018; JWH-081; JWH-250; AM-2202; AM-2201 – часто выявляемые лабораториями всего мира в образцах курительных смесей «Spice» [2,4,9,10,15]. СК представляют собой вещества различной химической структуры, объединенные способностью воздействовать на каннабиноидные рецепторы, – CB1 и CB2, аналогичные природным каннабиноидам. Стимулирующее воздействие рецепторов CB1 в центральной нервной системе приводит к выраженным психотропным эффектам (седация, релаксация, нарушения сознания) [2]. Отмечено, что стимуляция рецепторов CB2 в клетках иммунной системы вызывает иммуномодулирующие эффекты с противовоспалительным действием [5].

Что касается эпидемиологической ситуации в Республике Башкортостан, то можно отметить, что в период 2013-2015 гг. наблю-

далось появление ряда новых синтетических каннабимиметиков и их аналогов. По химической структуре эти синтетические каннабимиметики можно разделить на две группы: первая – синтетические каннабимиметики, являющиеся сложными эфирами 8-гидрооксихинолина и производными алкилиндолы: PB-22, PB-22F, BB-22, FUB-PB-22; вторая – амиды валина и производные алкилиндазола, представленные четырьмя наименованиями: AB-PINACA, 5F-AB-PINACA, AB-FUBINACA, AB-CHMINACA [1].

Следует отметить, что в последнее время на территории Республики Башкортостан большое распространение получили индол-3-карбоксилаты и индазол-3-карбоксамиды. Представителями этих классов соединений на незаконном рынке наркотических средств и психотропных веществ являются хинолин-8-ил-1-пентил-1H-индол-3-карбоксилат (PB-22F) и N-(1-карбомаил-2-метилпропил)-1-(циклогексилметил)-1H-индазол-3-карбоксаимид (AB-Chminaca) [1].

Таким образом, психиатры-наркологи Республики Башкортостан все чаще сталкиваются с переходом пациентов на парентеральный прием синтетических дизайнерских наркотических средств нового поколения. Соответственно, происходит патоморфоз клинической картины в сторону утяжеления, обуславливающий необходимость коррекции диагностических, прогностических и терапевтических мероприятий.

Клинический случай. Пациент 1990 года рождения (25 лет), житель города Уфы. По направлению амбулаторной службы был госпитализирован в 1-е стационарное отделение Республиканского наркологического диспансера №1 г. Уфы.

Анамнез. Наследственность нервно-психическими заболеваниями отягощена алкоголизмом по линии отца. Единственный ребенок в семье. Беременность и роды протекали без осложнений. В возрасте 9 месяцев перенес серьезный менингит, последствием которого были эпизодические тонико-клонические судороги, продолжающиеся до 4-летнего возраста. Рос и развивался соответственно возрасту. Проживал в частном доме с удобствами на улице. Мать эпизодически проживала с разными мужчинами. В 9-летнем возрасте в результате ДТП был госпитализирован с переломами и черепно-мозговой травмой (на учете у невролога не состоит). Дважды перенес операцию под общим наркозом на тазовые кости с промежутком в 1 год. В 11-летнем возрасте под общим наркозом

была проведена аппендэктомия. После смерти матери переехал к её родителям в благоустроенную квартиру. В связи с этим пришлось сменить школу. В новой школе отношения не сложились, школьную программу при этом не усваивал и эпизодически прогуливал занятия. Начал бродяжничать, попробовал курить, был поставлен на учет Комиссией по делам несовершеннолетних. С 14-ти лет пристрастился к вдыханию паров клея «Момент», паров бензина. Был поставлен на наркологический учет с диагнозом «Употребление летучих растворителей». Закончил 9 классов, затем поступил в колледж по специальности «мастер технического обслуживания». Через год обучения был отчислен за пропуски занятий. Проживает с бабушкой, дедушка умер от инфаркта миокарда, после смерти которого пациент «почувствовал абсолютную свободу». С 15-ти лет стал употреблять алкоголь, преимущественно пиво и вино.

Анамнез заболевания. Наркотическое средство анашу (ингаляционно) впервые попробовал в 17-летнем возрасте. Основным мотивом первого употребления называет любопытство. Ощущения не помнит. Далее употребление марихуаны было с периодичностью 3-4 раза в месяц в течение 5-6 лет. В этот же период 3 – 4 раза ингаляционно пробовал героин, 1 раз – парентерально. С его слов, ощущения не понравились, присутствовала выраженная тошнота, вялость, отсутствие каких-либо положительных эффектов. С 22-х лет (2012 г.) начал ингаляционное употребление солей вплоть до ежедневного приема. Впервые попробовать курить синтетический наркотик «соль» предложил дилер, так как марихуану с его слов, не было возможности «достать». Ощущения при пробе сразу понравились: ощутил чувство радости, прилив сил, эротическое возбуждение, хотелось общаться, двигаться. Отмечал усиление сухости во рту, потоотделение, нечеткое зрение, сердцебиение, слабое головокружение. Такие ощущения длились несколько часов. Ночь провел без сна, наутро резко снизилось настроение и пропал аппетит, не мог «ничего делать». Состояние стабилизировалось только через сутки. Стал употреблять наркотическое средство для получения сексуальной энергии и понравившихся ощущений. Прекращение приема наркотического средства сопровождалось астенодепрессивным синдромом. Кроме того, присоединились нарастающие поражения дыхательной системы. По мере увеличения дозы наркотического средства возникли галлюцинаторно-параноидные явления. Больного ста-

ли посещать мысли о том, «что его пытаются отравить и по этой причине за ним периодически начинают следить различные люди». Привычная доза наркотического средства «соли» уже не помогала, употребление наркотика стало ежедневным. В это же время попал под следствие по статье 228.1 Уголовного кодекса РФ. Первый опыт длительного употребления описывает так: «...проснулся, наверное, после трехдневного потребления, головы нет, тела нет, порошка осталось в пакетиках по краешку, на раз точно не хватало...». С его слов, водой из крана (5-7 мл) промыл пакетики, и этот раствор пытался ввести в вену. Не помнит получилось или нет, так как «...очнулся в отделении токсикореанимации». После выписки из стационара психотропные вещества не употреблял около месяца. Затем вновь стал эпизодически употреблять ингаляционно, а с февраля перешел на внутривенное употребление. При парентеральном употреблении отмечал наплыв выраженных интенсивных ощущений, при этом в начале введения был резкий выдох, иногда отмечал даже небольшой вскрик, появился «...какой-то вкус во рту, как будто пластмасса жженная или солянка», чувствовал выраженное сердцебиение, «...резко стало хорошо», потом возникало «...сильное сексуальное возбуждение». Попытки «покурить» уже не приносили облегчения. В связи с этим пациент полностью перешел на внутривенный прием наркотического средства. За три месяца приема «соли» похудел на 11 кг. Последний прием наркотика был в ночь перед поступлением в стационар.

При осмотре. Сознание не нарушено. Контакт доступен. Правильно ориентирован в собственной личности, времени, месте нахождения. Крайне истощен, в астеническом состоянии, неопрятен. Во время осмотра старается лечь на кушетку, перестает говорить или переходит на шепот. Реагирует только на громкий голос. Периодически дергает одежду, подтягивает брюки, расстегивает и застегивает пуговицы. Во время разговора меняется фон настроения, становится вспыльчивым, однако тут же расслабляется. На вопросы отвечает односложно после побуждения, но по существу, после значительной паузы. Требуется постоянная вербальная стимуляция. В паузах во время опроса монотонно повторяет «что я тут делаю...что я тут делаю». Словарный запас достаточный. Себя характеризует спокойным, адекватным. На момент осмотра психопродуктивной симптоматики, бредовых идей не обнаруживает. Пробы на скрытые галлюцинации отрицательны. Суицидальные тенденции не обнаруживает. Внима-

ние привлекается, но легко истощается при возрастающих нагрузках. Тест по Крепелину выполняется с ошибками. Мышление в замедленном темпе. Запас школьных знаний посредственный. Запас общежитейских знаний достаточный. В суждениях поверхностен, сосредоточен на своих переживаниях. Заявляет, что очень хочет употребить наркотик, но «...он его не «берет», доколотся уже...».

Получал инфузионную терапию, транквилизаторы, метаболиты, гепатопротекторы, витаминотерапию, проведена индивидуальная психотерапия. Назначены консультации узких специалистов. В отделении после поступления находился в пределах постели, сон поверхностный, слегка возбужден, ночью спал, был астенизирован. На обходах жаловался на некоторую тревожность, «шевеления внутри тела», просил, наконец, выключить «...это шоу, знаю, что снимают Дом-2, но я отказываюсь...», высказывал идеи, которые объяснить был не в состоянии. За 4 дня стационарного лечения состояние и настроение значительно улучшились, сон нормализовался. Сохранялась только незначительная астеническая симптоматика. С интересом принимал лечение, просил назначить «внутривенные препараты». За время наблюдения режим не нарушал, лечение принимал, влечение к психоактивным веществам отрицал. Выписан на 14-е сутки в связи с переводом в реабилитационный центр. Сожалел о приеме наркотиков.

Объективно: состояние относительно удовлетворительное, АД 130/90, Ps 102, ЧД 30, t 37,7⁰C. В позе Ромберга пошатывание, стоит с поддержкой, тремор пальцев рук, Зрачки D=S, рефлексы D=S, с верхних конечностей умеренно повышены.

Результаты анализов. ОАК, ОАМ – без патологии. Биохимический анализ крови при поступлении: АЛТ 228 Ед/л, АСТ 171 Ед/л, ГГТП 175 Ед/л. RW, ВИЧ – отрицательные. При рентгенологическом исследовании обнаружены изменения, типичные для поражения легких. Выраженность рентгенологических изменений коррелирует с тяжестью дыхательных нарушений. Визуализируется усиление легочного рисунка, летучие эозинофильные инфильтраты, симптом "матового стекла", эмфизема и признаки пневмосклероза. Проявления интерстициального фиброза в легких. В моче методом иммунохроматографического анализа обнаружены вещества группы амфетилпирвалерона (a-mpv). ЭКГ при поступлении: ритм синусовый, ЧСС 43 уд/мин.

Результаты компьютерной томографии головного мозга (КТ). По КТ картине:

мелкие лакунарные кисты в проекции базальных ядер, лобных и теменных долях с обеих сторон. Картина умеренной глобальной кортикальной атрофии.

Результаты УЗИ органов брюшной полости. Печень: размеры увеличены +2см, контуры четкие, ровные, эхогенность умеренно повышена, структура диффузно неоднородная. Сосудистый рисунок без особенностей. Желчный пузырь: объем средний, контуры четкие, ровные, толщина стенки до 3 мм, в просвете без патологических структур. Селезенка: без особенностей. Поджелудочная железа: умеренно отечна, контуры четкие, ровные, эхогенность повышена, структура диффузно неоднородна. Проток не расширен.

Заключительный диагноз: F.15.242 F15.3 Синдром зависимости от стимуляторов средней степени тяжести, фаза обострения. Абстинентный синдром средней степени тяжести.

Анализ клинического случая. Наследственность отягощена алкоголизмом отца. Раннее развитие и детский период сопровождались неоднократными токсическими и механическими поражениями головного мозга. Рос и развивался в условиях гипоопеки, без отца, в условиях эмоциональной депривации – у матери постоянно менялись сожители. Провоцирующим фактором начала заболевания могли служить психотравмирующие моменты (гибель матери и переезд на новое место проживания), пубертатный кризис. Вначале был период поискового полинаркотизма: пробы различных психоактивных веществ с 12 лет, включая алкоголь, табак, каннабиноиды, девиантное и делинквентное поведение (бродяжничество, кражи). С 14-15 лет отмечается систематический характер приема психоактивных веществ с формированием симптомов психической и физической зависимости. При употреблении наркотических средств преобладает атарактический мотив. Последний год перешел на внутривенное систематическое употребление психостимуляторов. Обнаруживает проявления анозогнозии, отсутствие критики заболевания.

Данный клинический случай демонстрирует формирование синдрома зависимости от синтетического наркотика метилendioксипирвалерона a-mpv («соль») при его внутривенном использовании. При развитии зависимости от стимуляторов прослеживаются быстрая прогрессивность заболевания, ускоренный рост толерантности к наркотическому средству, более выраженный, яркий, но короткий по времени, психостимулирующий эффект в короткие сроки (более чем в 5-6 раз), тяжелые соматические последствия (повреждение ды-

хательных путей), агрессивные тенденции. В клинике интоксикации при внутривенном введении метилendioксипировалерона отмечалась выраженная прогрессивность течения заболевания, его скоротечность и злокачественность, сопровождающиеся интенсивным психомоторным возбуждением, с усилением идеаторного компонента, повышением сексуального влечения, снижением потребности в приеме пищи, воды, сне, выраженными соматовегетативными проявлениями, формированием паранойяльного синдрома с истерическими компонентами. На фоне систематического внутривенного введения наркотика отмечалось ускоренное развитие психической и физической зависимости. Абстинентные проявления были представлены выраженным астенодепрессивным синдромом с преобладанием тревоги,

страха, аносмией, паранойяльными и истерическими проявлениями на фоне мощной актуализации влечения к наркотику. Характерными были выраженные неврологические и соматические симптомы: тремор, выраженные вегетативные расстройства, нистагм, резкое снижение массы тела, гипертензия, тахикардия. Обращение за медицинской помощью было обусловлено проявлениями выраженных абстинентных проявлений с психотическими включениями. Вызывает сомнение, что лечение в условиях наркологического стационара рекомендованными стандартными методами приведет к достижению терапевтической ремиссии, поэтому требуется длительная комплексная психотерапевтическая, фармакологическая, психосоциальная коррекция в условиях реабилитационного центра.

Сведения об авторах статьи:

Асадуллин Азат Раилевич – к.м.н., доцент кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии с курсами ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: droar@yandex.ru.

Юлдашев Владимир Лабирович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии с курсами ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: uvlprof@gmail.ru.

Ахметова Эльвина Аслямовна – врач психиатр-нарколог ГБУЗ РНД №1 МЗ РБ. Адрес: 450005 г. Уфа, ул. Пушкина, 119/1. E-mail: aea1202@yandex.ru.

Халиков Сирень Алтынович – главный врач филиала ФГБУЗ РНД МЗ РТ «Альметьевский наркологический диспансер». Адрес: 423440, Альметьевский район, р. п. Нижняя Мактама, ул. Промышленная, 1А. E-mail: siren.halikov@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахметова, Э.А. Особенности распространенности и потребления новейших синтетических «дизайнерских» наркотических средств на территории Республики Башкортостан / Э.А. Ахметова, Е.Х. Галеева, А.Р. Асадуллин, И.В. Николаев, М.В. Илларионов // Первые Корниловские чтения. Современные подходы к оказанию специализированной психиатрической помощи населению Сибирского региона: сборник тезисов межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 85-летию со дня рождения профессора А. А. Корнилова (Кемерово, 14 апреля 2016 г.) / под ред. Н. А. Бохана. – Томск; Кемерово: Изд-во «Иван Федоров», 2016. – 300 с.
2. Бохан, Н.А. Клиническая типология психопатологических расстройств у потребителей синтетических каннабиноидов (спайсов) / Н.А. Бохан, Г.Ю. Селиванов // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – Томск, 2015. № 4 (89). – С. 18-23.
3. Головкин, А.И. Терминологические парадоксы феномена «дизайнерские наркотики» / А.И. Головкин, Е.Ю. Бонитенко // Наркология. – 2015. – № 1. – С. 69-83.
4. Доклад о наркоситуации в Республике Башкортостан по итогам 2014 года. Утвержден протоколом заседания антинаркотической комиссии Республики Башкортостан от 19.03.2015 № 36. – Уфа: Издательство «Здравоохранение Башкортостана», 2015. – 222 с.
5. Каклюгин, Н.В. «Синтетическая» Россия: прогрессирующее самоубийство наркотизирующейся молодежи / Н.В. Каклюгин // Медицина. – 2014. – № 4 – С. 1-27.
6. Менделевич, В.Д. Психотические расстройства в результате употребления наркотиков: современное состояние проблемы / В.Д. Менделевич // Наркология. – 2014. – № 7. – С. 93-100.
7. Чайковская, И.Л. Острые отравления каннабиномиметиками / И.Л. Чайковская, Т.Х. Уразаев, К.М. Брусин // Роль токсикологических центров в обеспечении химической безопасности на региональном уровне: тезисы науч.-практ. конф. Уральского федерального округа по клинической токсикологии с международным участием (13-15 октября 2011 г., Екатеринбург) / под ред. В.Г. Сенцова. – Екатеринбург: Издательство УГМА, 2011. – С.119-120.
8. Цели и мишени первичной профилактической программы «Здоровая семья» / В.Л. Юлдашев [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2015. – № 4. – С. 5-9.
9. Acute kidney injury associated with smoking synthetic cannabinoid / G.L. Buser [et al.] // Clinical Toxicology. – 2014. – Vol. 52. №7. – P.664-673.
10. Discriminative stimulus functions of methanandamide and Δ^9 -THC in rats: tests with aminoalkylindoles (WIN55,212-2 and AM678) and ethanol / T.U. Järbe [et al.] // Psychopharmacology (Berl). – 2010. – Vol. 208, № 1. – P. 87-98.
11. Synthesis and pharmacology of 1-deoxy analogs of CP-47,497 and CP-55,940 / J.W. Huffman [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2008. – Vol. 16, № 1. – P. 322-335.
12. Structure-activity relationships for 1-alkyl-3-(1-naphthoyl)indoles at the cannabinoid CB1 and CB2 receptors: steric and electronic effects of naphthoyl substituents. New highly selective CB2 receptor agonists / J.W. Huffman [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2005. – Vol. 13, № 1. – P. 89-112.
13. Synthetic Cathinones: A New Public Health Problem / L. Karila [et al.] // Curr Neuropharmacol. – 2015. – № 13. – P. 12-20.
14. Makriyannis A., Deng H. Cannabimimetic indole derivatives, United States Patent US20080090871A1. – 2007.
15. Death by spice: A case report of mortality following synthetic cannabinoid use Heather / T. Streich [et al.] // Clinical Toxicology. – 2014. – Vol.52. – P. 365.
16. Schifano F. et al. Novel psychoactive substances of interest for psychiatry //World Psychiatry. – 2015. – Т. 14. – №. 1. – С. 15-26.

С.В. Мовержоз, А.А. Андаров, Д.И. Горин
**КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОЙ НЕВРИЛЕММОМЫ
БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА**

Медицинский центр ООО «Медсервис», г. Салават

В работе описывается клинический случай лечения пациентки с неврилеммой блуждающего нерва с распространением на парафарингеальное пространство и основание черепа. Неврилеммома (невринома, шваннома) – это доброкачественная опухоль, развивающаяся из шванновских клеток оболочек нервов. Встречается практически в любом возрасте, чаще у женщин. Неврилеммома блуждающего нерва – сравнительно редкое доброкачественное новообразование. При анализе литературных данных и собственных наблюдений статистика опухолей шеи нейроэктодермального происхождения такова: 30% шейный симпатический ствол или его ветви, 27% спинно-мозговые корешки, ствол шейного и плечевого сплетений. Реже опухоли исходят из блуждающего и подъязычного нервов.

В результате проведенной операции у пациентки возник односторонний паралич гортани с ухудшением голосовой функции в связи с пересечением блуждающего нерва (n.Vagus), из которого происходила опухоль. В последующем хирургическим методом путем введения силиконового трансплантата фирмы Medtronic (тиреопластика I типа) удалось восстановить голосовую функцию.

Ключевые слова: опухоль парафарингеального пространства, неврилеммома блуждающего нерва, тиреопластика I типа.

S.V. Movergoz, A.A. Andarov, D.I. Gorin
CLINICAL CASE OF THE ADVANCED NEURILEMMOMA OF THE VAGUS NERVE

This paper describes a clinical case of treatment of a female patient with neurilemmoma of vagus nerve with the expansion to the parapharyngeal space and the skull base. Neurilemmoma (or neurinoma, schwannoma) is a benign tumor developing out of neurilemma cells. It is more frequent in women. Neurilemmoma of vagus nerve is a rare benign neoplasm. Literature data analysis and our own observations show the following statistics for cervical tumors of neuroectodermal origin occurrence: 30% cervical sympathetic trunk or its branches, 27% cerebrospinal roots, cerebral and brachial plexus trunks. Less often tumors develop out of vagus and sublingual nerves.

Conducted surgery resulted in unilateral laryngeal paralysis with deterioration in voice function due to transection of vagus nerve. Later, the surgical method (type I thyroplasty) has succeeded to restore the voice function.

Key words: tumor of the parapharyngeal space, neurilemmoma of the vagus nerve, type I thyroplasty.

Несмотря на развитие новых технологий, проблемы диагностики и лечения онкологических заболеваний остаются актуальными ввиду непредсказуемого роста и распространения опухоли, особенно при поражении нервной системы. Неврилемомы – доброкачественные опухоли, растущие из шванновских клеток – наблюдаются в любом возрасте, чаще у женщин. При крупных размерах опухоли и в тех случаях, когда из-за ее расположения технически трудно выполнить оперативное вмешательство, используют лучевую терапию [2]. С целью иллюстрации возможности хирургического лечения неврилемомы блуждающего нерва с распространением на парафарингеальное пространство и основание черепа приводим клиническое наблюдение.

В 2009 году пациентке Л. 46 лет ЛОР-врачом ООО «Медсервис», диагностирована опухоль парафарингеального пространства. Результат цитологии от 27.03.2009 №756 – единичные клетки плоского эпителия, кистозная полость. От хирургического лечения на базе ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» г. Уфы пациентка воздержалась. В августе 2011 года больная Л. в связи с ухудшением состояния и увеличения образования на шее снова обратилась за консультацией в ООО «Медсервис», после чего согласилась на хирургическое лечение.



Рис. 1. Вид ротоглотки при стоматофарингоскопии

При осмотре и пальпации шеи обнаружено новообразование до 4×5 см, располагающиеся в подчелюстной области справа, распространяющееся за нижнюю челюсть в сторону ротоглотки, опухоль плотная, безболезненная, подвижность ограничена. При стоматофарингоскопии отмечается выбухание боковой стенки ротоглотки, небная миндалина смещена к средней линии (рис. 1). При трансназальной эндоскопии носоглотки торцевой оптикой наблюдается инфильтрация боковой стенки носоглотки, устье слуховой трубы свободно. При ригидной эндоскопии гортаноглотки и гортани 90-градусной оптикой обнаружено выбухание боковой стенки глотки спускающееся до уровня язычной валикулы; грушевидные синусы свободны; подвижность

гортани в полном объеме [1,2]. По данным МРТ шеи – объемное патологическое образование глубинных отделов шеи на уровне от первого до третьего шейных позвонков (С1-С3) с деформацией и компрессией прилежащих мышц носоглотки и ротоглотки (рис. 2).



Рис. 2. МРТ мягких тканей шеи

Планируемый объем оперативного вмешательства: удаление новообразования шеи, возможно, с мандибулотомией и реконструкцией нижней челюсти титановыми пластинами [3,4]. С диагнозом «опухоль парафарингеального пространства справа с распространением на основание черепа» 17.08.2011 года пациентка взята на плановую операцию. Под эндотрахеальным наркозом проведен разрез кожи шеи справа на 1 см книзу от мочки уха до подчелюстной области. При ревизии между стволом общей сонной артерии (ОСА) и внутренней яремной веной (ВЯВ) определяется нижний край опухоли эластичной консистенции, находящейся в капсуле, уходящей за горизонтальную ветвь нижней челюсти (Рис. 3). Развилка ОСА смещена к средней линии, ВЯВ – латерально под кивательную мышцу, через опухоль перекидывается истонченный подъязычный нерв (n. Hypoglossus). Опухоль исходит своим нижним краем из блуждающего нерва (n. Vagus), ход нерва краниально проследить невозможно, пересечён.

При дальнейшей ревизии установлено, что опухоль до 7,5×6×5,5 см лежит на позвоночнике, поднимается по парафарингеальному пространству до основания черепа (уровень яремного отверстия), пальпаторно не спаянно с ним. Прослежен ход ВЯВ, НСА и ВСА до входа сосудов в полость черепа. Преимущественно тупым путём удалось отойти от позвоночника, основания черепа и от сосу-

дисто-нервного пучка шеи, опухоль была отсечена. Рана ушита послойно.



Рис. 3. Ход операции. Этап мобилизации опухоли

Послеоперационный период протекал без осложнений, проводилась антибактериальная, анальгетическая и инфузионная терапия, швы сняты на 10-е сутки. Результат патолого-гистологического исследования от 18.08.2011 № 6271-72/11 неврилеммома. Больная выписана на 10-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии. ЛОР-статус при выписке – незначительный отек мягких тканей шеи. Послеоперационная рана без признаков воспаления. Дыхание свободное, голос хриплый. При ригидной ларингоскопии – голосовые складки серые, правая половина гортани неподвижна при фонации, правая голосовая складка фиксирована в парамедианном положении.

На протяжении 3 лет пациентка наблюдалась у ЛОР-врача и онколога поликлиники ООО «Медсервис», выполняла фонопедические упражнения, несмотря на которые осиплость голоса сохранялась. По результатам эндоскопического осмотра и данных МРТ рецидива опухоли не выявлено. Сохранялся паралич правой половины гортани, по поводу чего пациентке предложена операция по улучшению голоса.

18.06.2014 года в условиях ЛОР-отделения ООО «Медсервис» была выполнена операция медиализация правой голосовой складки силиконовым протезом Medtronic (тиреопластика I типа) [5]. Под седацией 1 мл Sol. Promedoli 1 % и дополнительно местная анестезия 30 мл Sol. Lidocaini 1% выполнен косой разрез кожи шеи в проекции пластинки щитовидного хряща справа длиной 5 см. Обнажены пластинка и гребень щитовидного хряща справа. Выполнена предварительная разметка по стандартной методике в нижней трети пластинки щитовидного хряща справа. Алмазным бором сделано трепанационное

окно размерами 6 × 11 мм без травмирования слизистой оболочки гортани. Подготовлен силиконовый трансплантат необходимого размера и установлен в трепанационное ложе пластинки щитовидного хряща по типу заклёпки (рис. 4).

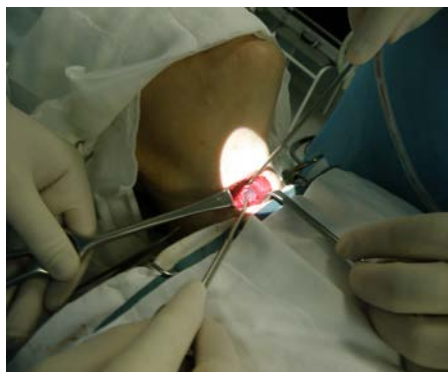


Рис. 4. Фиксация трансплантата в трепанационном окне

Интраоперационно выполнена фиброларингоскопия (K.Storz 2,7 мм Ø), которая показала, что правая голосовая складка в среднем положении, левая голосовая складка подвижная. Голос чистый. Рана на шее послойно ушита.

Послеоперационный период протекал без особенностей, проводилась общая и местная антибактериальная, анальгетическая терапия. Пациентка выписалась из отделения 27.06.2014 г. в удовлетворительном состоянии. Наблюдается у ЛОР-врача ООО «Мед-

сервис», голос чистый, рецидива опухоли не выявлено.

Выводы

1. Цитологическое исследование в предоперационном периоде у пациентов с опухолями парафарингеального пространства зачастую является малоинформативным, окончательный диагноз возможно установить только после оперативного вмешательства и патолого-гистологического исследования.

2. МРТ шеи является важным диагностическим методом при планировании оперативного вмешательства у данной группы пациентов.

3. Хирургическое лечение распространенных опухолей парафарингеального пространства возможно выполнять без мандибулотомии.

4. Операция по удалению распространенной неврилеммной блуждающего нерва несет в себе определенные риски, среди которых – нарушение функции X пары черепно-мозговых нервов, что усложняет дальнейшую тактику ведения пациента необходимостью восстанавливать утраченные функции хирургическим или иным методами.

5. Медиализация голосовой складки силиконовым имплантом является методом выбора при проведении восстановления голоса у пациентов с односторонним параличом гортани.

Сведения об авторах статьи:

Мовергоз Сергей Викторович – директор ООО «Медсервис». Адрес: 453264, г. Салават, ул. Октябрьская, 35. Тел./факс: 8(347)639-52-88. E-mail: movergoz@salavatmed.ru.

Андаров Артур Альбертович – зав. лор-отделением ООО «Медсервис». Адрес: 453264, г. Салават, ул. Октябрьская, 35. Тел./факс: 8(347)639-51-02. E-mail: andarov@mail.ru.

Горин Дмитрий Игоревич – врач-оториноларинголог оториноларингологического отделения ООО «Медсервис». Адрес: 453264, г. Салават, ул. Октябрьская, 35. Тел./факс: 8(347)639-57-59, E-mail: dmitriy_gorin1990@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Янфаза, П. Хирургическая анатомия головы и шеи / П. Янфаза [и др.] – М.: БИНОМ. – 2014. – 882 с.
2. Пачес, А.И. Опухоли головы и шеи. – М.: Медицина, 1983. – 416 с.
3. Чиссов, В.И. Онкология: клинические рекомендации. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2008. – 696 с.
4. Jatin P. Shah. Head and neck. Surgery and oncology. Third edition. Mosby. – 2003. – 732 p.
5. Robert T. Sataloff et al. Atlas of endoscopic laryngeal surgery. Jaypee. – 2011. – 263 p.

ЮБИЛЕЙ

ЗАХАРЧЕНКО ВЛАДИМИР ДМИТРИЕВИЧ (К 75-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)



Владимир Дмитриевич Захарченко родился 6 августа 1941 года в г. Уфе Башкирской АССР. После окончания 39-й средней школы работал токарем на п/я ОКБ 43. С 1959 по 1965 годы обучался в Башкирском государственном медицинском институте. В период учебы в институте активно занимался в студенческом научном кружке на кафедре нормальной физиологии под руководством профессора В.В. Петровского и доцента Г.Н. Котовой по проблеме физиология лимфообращения. Неоднократно выступал с результатами научных исследований на студенческих научных конференциях. Будучи кандидатом в мастера спорта защищал спортивную честь института по лыжным гонкам. С 1965 по 1968 годы по направлению МЗ БАССР работал в Кигинском районе Башкирской АССР. С 1965 по 1966 годы работал в качестве хирурга и главного врача Нижне-Кигинской участковой больницы, с 1966 по 1968 годы - в качестве главного врача района, районной больницы, главного хирурга района. Выполнял многочисленные неотложные оперативные вмешательства. Оказывал выездную лечебно-консультационную помощь соседним районам. В этот период проявились его организационные способности по реорганизации и укреплению материально-технической базы лечебно-профилактических учреждений района. При поддержке учителей-наставников Г.Х. Камалова и М.С. Сафина он завершил строительство районной больницы на 210 коек, им был создан флюорографический центр на базе тубдиспансера для обслуживания 5 районов северо-востока Башкирии. Будучи депутатом райсовета и членом бюро райкома КПСС, В.Д. Захарченко добился проведения комплексного медицинского осмотра с привлечением специалистов из г. Уфы на раннее выявление туберкулеза, онкологии и других патологий, за что был отмечен приказом по МЗ БАССР. На выездной коллегии МЗ БАССР Кигинский район был признан по показателям детства и родовспоможения ведущим на северо-востоке республики. За успешную работу в области сельского здравоохранения В.Д. Захарченко был аттестован как врач-организатор здравоохранения I категории и хирург I категории и награжден Почетными грамотами МЗ БАССР и МЗ РСФСР.

В 1968 году В.Д. Захарченко работал в Башкирском медицинском институте в должности ассистента, учился в аспирантуре на кафедре нормальной физиологии, где под руководством профессоров З.А. Ихсанова и В.В. Петровского продолжал начатые еще в студенческие годы научные исследования в области физиологии и патологии лимфообращения. В 1976 году защитил кандидатскую диссертацию на тему «Роль лимфатических сосудов в регуляции объема циркулирующей плазмы и крови».

С 1976 года В.Д. Захарченко ассистент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии. В эти годы, владея техникой физиологического эксперимента, под руководством завкафедрой профессора Х.С. Бикмухаметовой активно включился в научные исследования кафедры. С 1980 года доцент кафедры, в 1986 – 1995 годы – заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии Башкирского медицинского института.

Научные исследования доцента В.Д. Захарченко совместно с сотрудниками кафедры были посвящены исследованиям терминального отдела сосудистого русла при экспериментальных патологических ситуациях (кровопотеря, инфаркт, ишемия миокарда, ожоговый шок, гепатоцеллюлярные повреждения). Одновременно проводились исследования, посвященные проблеме клинической и экспериментальной лимфологии. Доцентом В.Д. Захарченко выполнена докторская диссертация на тему «Роль лимфатических сосудов в генезе расстройств кровообращения при острой ишемии миокарда». Им разрабатывался метод хирургической коррекции системных нарушений лимфообращения и гемодинамики при острой коронарной недостаточности методом новокаиновой вагосимпатикокаротидной блокады по способу Х.С. Бикмухаметовой.

Эти исследования были обобщены в методической рекомендации для практической медицины, изданной МЗ РСФСР Центральным ордена Ленина институтом усовершенствования врачей (г. Москва) и апробированной в лечебных учреждениях БАССР.

В.Д. Захарченко автор более 250 научных работ, 4 рацпредложений, изобретения, монографии, учебно-методического пособия «Топографо-анатомические особенности и оперативная хирургия детского возраста», изданного Республиканским учебно-методическим кабинетом при МЗ РСФСР.

В период работы в должности доцента и заведующего кафедрой В.Д. Захарченко привлекал к научным исследованиям талантливую молодежь и подготовил через соискательство и аспирантуру 4-х кандидатов медицинских наук, которые в последующем стали докторами медицинских наук и профессорами (завкафедрой урологии, профессор В.М. Павлов, профессор Р.А. Хасанов – директор НИИ трансплантации зубов «Витадент», профессор А.В. Кобычев – Санкт-Петербург).

В.Д.Захарченко являлся членом Президиума Ассоциации лимфологов России, членом проблемной комиссии АМН СССР «Венозное кровообращение и лимфообращение». Имеет правительственные награды.

За период работы в институте доцент В.Д. Захарченко, сочетая научно-педагогическую деятельность с многочисленными общественными и партийными поручениями (секретарь приемной экзаменационной комиссии, зам. председателя народного контроля, проректор по АХЧ, член парткома, зам. секретаря парткома по идеологической и организационной работе), активно участвовал в студенческом строительном движении (комиссар республиканских выездных ССО в Астраханскую область, на строительство БАМа). Награжден Почетными грамотами Башкирского Обкома КПСС, ВЛКСМ, Астраханского Обкома КПСС, ЦК ВЛКСМ на БАМе. За активную работу по воспитанию и подготовке кадров в 1984 году награжден значком «Отличник здравоохранения СССР».

В 2007-2011 гг. заведовал редакцией научного журнала «Медицинский вестник Башкортостана». В настоящий момент В.Д. Захарченко работает в составе редакции этого журнала.

Поздравляем Владимира Дмитриевича с юбилеем, желаем ему доброго здоровья, благополучия и новых творческих успехов.

*Ректорат, профком сотрудников БГМУ,
научно-медицинская общественность Республики Башкортостан,
редакция журнала «Медицинский вестник Башкортостана»
редакция газеты «Медик БГМУ»*

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

«Медицинский вестник Башкортостана» – регулярное рецензируемое научно-практическое медицинское издание, в котором публикуются оригинальные исследования, описания клинических случаев, научные обзоры, лекции, дискуссии, нормативные документы. Тематика всех указанных разделов отражает медицинскую специфику.

Редакция будет руководствоваться положениями «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», так называемым Ванкуверским стилем. В связи с этим к печати будут приниматься статьи, оформленные в соответствии только с этими требованиями.

В редакцию должен быть направлен пакет следующих документов:

- 1. Официальное направление от учреждения**
- 2. Статья (три экземпляра)**
- 3. Резюме и ключевые слова**
- 4. Сведения об авторах**
- 5. Иллюстрации (при их наличии в статье)**
- 6. CD-R(W) с информацией, указанной в пунктах 2-5**

Требования к оформлению документов

1. Статья должна сопровождаться направлением на имя главного редактора журнала на бланке учреждения, в котором выполнена работа.

2. Оформление статьи.

- На первой странице одного экземпляра статьи в верхнем левом углу должна быть виза руководителя подразделения («в печать»), на последней странице основного текста должны стоять подписи всех авторов. Подписи авторов под статьей означают согласие на публикацию на условиях редакции, гарантию авторами прав на оригинальность информации, соблюдение общепринятых правовых норм в исследовательском процессе и согласие на передачу всех прав на издание и переводы статьи редакции журнала «Медицинский вестник Башкортостана».

- Объем оригинальной статьи не должен превышать 8 страниц машинописи. Статья, набранная в текстовом редакторе Word, шрифт Times New Roman, 14, междустрочный интервал 1,5 пт (в таблицах междустрочный интервал 1 пт), форматирование по ширине, без переносов и нумерации страниц, должна быть напечатана на одной стороне листа бумаги размером А4, левое поле 30 мм, остальные поля – 20 мм.

- Рукопись оригинальной статьи должна включать: 1) УДК; 2) инициалы и фамилию автора(ов); 3) название статьи (заглавными буквами); 4) наименование учреждения, где выполнена работа, город; 5) резюме (рус./англ.); 6) ключевые слова (рус./англ.); 7) введение; 8) материал и методы; 9) результаты и обсуждение (возможно разделение на «Результаты» и «Обсуждение»); 10) заключение (выводы); 11) список литературы. Пункты 2-5 помещаются через пробел между ними.

- Другие типы статей, такие как описание клинических наблюдений, обзоры и лекции, могут оформляться иначе.

- Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена авторами. Исправления и пометки от руки не допускаются. Должна использоваться международная система единиц СИ.

- Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Аббревиатуры включаются в текст лишь после их первого упоминания с полной расшифровкой: например – ишемическая болезнь сердца (ИБС). В аббревиатурах использовать заглавные буквы.

- Специальные термины приводятся в русской транскрипции. Химические формулы и дозы визируются автором на полях. Математические формулы желательно готовить в специализированных математических компьютерных программах или редакторах формул типа «Equation».

- **Список литературы следует размещать в конце текста рукописи. Рекомендуется использовать не более 15 литературных источников за последние 10 лет. Ссылку на литературный источник в тексте приводят в виде номера в квадратных скобках (например [3]).**

3. Оформление резюме осуществляется на русском и английском языках, каждое – на отдельной странице (объем от 130 до 150 слов). Текст резюме на английском языке должен быть аутентичен русскому тексту. В начале страницы следует поместить название статьи, инициалы и фамилии авторов. Резюме должно быть достаточно информативным, чтобы по нему можно было судить о содержании статьи. Резюме должно отражать цели и задачи исследования, материал и методы, основные результаты (в том числе с цифровыми показателями) и выводы. Все аббревиатуры в резюме нужно раскрывать (несмотря на то, что они были раскрыты в основном тексте статьи). Под резюме после обозначения «ключевые слова» помещают от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний.

4. Сведения об авторах.

На отдельной странице нужно указать фамилию, полное имя, отчество, место работы, должность, звание, полный адрес организации (кафедры), телефоны для оперативной связи и E-mail (при наличии) каждого автора. Для удобства на этой же странице указывается название статьи.

5. Требования к иллюстрациям.

- Таблицы, диаграммы, рисунки и фотографии помещаются в текст статьи с соответствующими названиями (подрисовочными подписями), нумерацией и обозначениями. Данные, представленные в таблицах, не должны дублировать данные рисунков и текста, и наоборот.

- Иллюстрации публикуются в черно-белом варианте. Однако возможно их цветное исполнение по согласованию с редакцией. Рисунки должны быть четкими, фотографии – контрастными.

- Дополнительно фотографии, отпечатанные на фотобумаге размером 10×15 см, представляются в 2-х экземплярах. На обороте каждой иллюстрации простым карандашом без нажима указывается ФИО первого автора, название статьи, номер рисунка, верх и низ обозначаются словами «верх» и «низ» в соответствующих местах.

- Кроме того, на CD-R(W) записывается электронный вариант фотографий (с обязательной подписью и указанием номера рисунка) отдельными файлами в формате TIFF (расширение для PC - *.tif) или JPEG с минимальной компрессией (расширение *.jpg) в натуральную величину с расширением 300 dpi.

6. На CD-R(W) записывается электронная версия статьи (идентичная печатной) в формате rtf (название файла – фамилия первого автора), а также фотографии отдельными файлами.

- ✓ Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование присланных статей.

- ✓ Статьи, оформленные не в соответствии с настоящими требованиями, рассматриваться не будут, присланные рукописи не возвращаются.

- ✓ В одном номере публикуется не более двух статей одного автора.

- ✓ Стоимость публикации составляет 500 рублей за каждую полную (неполную) страницу текста формата А4. Оплата за статью производится после положительного решения редакционной коллегии и уведомления авторов со стороны редакции.

- ✓ На страницах журнала предполагается размещение рекламы о медицинских и оздоровительных организациях, сведений о лекарственных препаратах, изделиях медицинской техники.

- ✓ Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

✓ С примерами оформления статей и списка литературы можно ознакомиться на сайте <http://www.mvb-bsmu.ru>

Лицензия № 0177 от 10.06.96 г.

Дата выхода 30.08.2016 г.

Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе с оригинал-макета.
Формат 60×84 ¹/₈. Усл.-печ. л. 11,51. Тираж 500 экз. Заказ № 50.

450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России