

Медицинский вестник Башкортостана

Научно-практический журнал
Том 12, № 4 (70) Июль-Август 2017 г.

Редакционная коллегия

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

Заместители главного редактора: проф. А.А. Бакиров; акад. АН РБ, проф. А.Б.Бакиров;
чл.-кор. АН РБ, проф. Ф.Х.Камилов, чл.-кор. РАН, 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); проф. В.Зельман (США), проф. М.Клейн (США), чл.-кор. РАН, проф. В.Л.Коваленко (Челябинск); акад. РАН, проф. Г.П.Котельников (Самара); акад. РАН, проф. О.Б.Лоран (Москва); проф. Э.Р.Мулдашев (Уфа); проф. Р.Б.Мумладзе (Москва); чл.-кор. НАМН Украины, проф. Л.В.Новицкая-Усенко (Украина), акад. РАН, проф. В.В.Новицкий (Томск); проф. Л.М.Рошаль (Москва), чл.-кор. АН РБ, проф. В.Г.Сахаутдинов (Уфа); проф. Н.С.Стрелков (Ижевск); проф. А.К.Усович (Белоруссия), проф. Р.А.Хасанов (Уфа); акад. РАН, проф. Е.И.Чазов (Москва); акад. РАН, проф. В.А.Черешнев (Екатеринбург); проф. А.А.Чиркин (Белоруссия), акад. РАН, проф. А.Г.Чучалин (Москва); акад. РАН, проф. В.Б.Шадлинский (Азербайджан).

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

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

Зав. редакцией -
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: 30.08.2017
Формат 60×84 ¹/₈
Условных печатных листов – 17,55
Заказ № 52
Тираж 500 экз.
12+
Цена 583,33 руб.

Зарегистрирован федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор) – свидетельство о регистрации средства массовой
информации ПИ № ФС77-69728 от 5 мая 2017

Подписной индекс в каталоге «Почта России» **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 12, Number 4 (70), July-August, 2017

Editorial Board:

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

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

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. V.Zelman (USA); 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, academician 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.Chereshev, academician of the Russian Academy of Sciences, (Ekaterinburg); Prof. A.A.Chirkin (Belarus); Prof. A.G.Chuchalin, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. V.B.Shadlinskiy, academician of the Russian Academy of Sciences (Azerbaijan).

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

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

Editorial Office:

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

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

ISSN 1999-6209

© BSMU Publishing House, 2017

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

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- М.В. Тимербулатов, А.В. Куляпин, Д.В. Лопатин
РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ ДИВЕРТИКУЛЯРНОЙ БОЛЕЗНИ ТОЛСТОЙ КИШКИ 5
- М.А. Нартайлаков, С.В. Соколов, В.П. Соколов, А.И. Грицаенко, И.Ф. Мухамедьянов, Р.Ю. Рисберг
АНАЛИЗ ОСЛОЖНЕНИЙ АНТЕГРАДНЫХ РЕНТГЕНО-ЭНДОБИЛИАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У БОЛЬНЫХ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ 9
- С.Х. Али, Н.А. Григорьев, Е.А. Безруков, В.С. Саенко, Х.М. Али, Г.Н. Аюбян, К.А. Мысков
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МАЛОИНВАЗИВНОЙ ПЕРКУТАННОЙ НЕФРОЛИТОТРИПСИИ И ТРАДИЦИОННОЙ ПЕРКУТАННОЙ НЕФРОЛИТОТРИПСИИ ПРИ КАМНЯХ ПОЧКИ ОТ 2 ДО 3 СМ 14
- В.Н. Павлов, А.Р. Загитов, Ф.Н. Мухамедьянов, В.З. Галимзянов, А.А. Казихинуров, Т.Р. Габдрахимов, К.Р. Хамидуллин, Д.И. Байтуллин, И.М. Шарипов, У.В. Хасанов, Р.Р. Абдуллин
КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК V СТАДИИ 17
- К.К. Яхин, А.Р. Нуртдинов, М.Э. Ситдыкова
ОСОБЕННОСТИ ЛИЧНОСТИ И ПСИХИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 21
- Э.Б. Имаева, Т.Р. Насибуллин, Я.Р. Тимашева, В.В. Эрдман, И.А. Туктарова, Л.И. Хабибрахманова, Г.Х. Мирсаева, О.Е. Мустафина
СОЧЕТАНИЯ ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ ГЕНОВ МОЛЕКУЛ АДГЕЗИИ, ХЕМОКИНОВ, ИХ РЕЦЕПТОРОВ И ГЕНА ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ЭСSENЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ 24
- И.А. Мустафина, В.Н. Павлов, В.Ш. Ишметов, Н.Ш. Загидуллин
ДИАГНОСТИКА МОРФОЛОГИИ БЛЯШКИ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ МЕТОДОМ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ 27
- А.А. Сагдатова, Р.Х. Зулкарнеев, Э.К. Хуснутдинова, А.Х. Нурғалиева, Ш.З. Загидуллин
МНОГОФАКТОРНЫЕ КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО КАЛЬКУЛЕЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТА 32
- Р.Ф. Богданова, В.Р. Амирова, А.И. Галимов
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ 35
- А.И. Булгакова, Л.Ф. Азнабаева, Р.М. Галеев
КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПОЛОСТИ РТА У ПАЦИЕНТОВ С ОРТОПЕДИЧЕСКИМИ КОНСТРУКЦИЯМИ, ВЫПОЛНЕННЫМИ ИЗ РАЗЛИЧНЫХ КОНСТРУКЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ 39
- З.М. Сигал, О.В. Сурнина
УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ПАТОТОПОГРАФИЯ КОЛЕННОГО СУСТАВА 43
- А.И. Фатыхова, В.В. Викторов, Р.Н. Валеева, Г.М. Абдуллина, Р.Х. Мухамедова, Н.Р. Скляр, А.А. Шестопалов
РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ПАЛИВИЗУМАБ У НОВОРОЖДЕННЫХ ИЗ ГРУППЫ РИСКА ПО РАЗВИТИЮ РЕСПИРАТОРНО-СИНТИЦИАЛЬНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ 48
- М.В. Тимербулатов, А.В. Куляпин, Д.В. Лопатин
A RETROSPECTIVE ANALYSIS OF THE TREATMENT OF PATIENTS WITH INFLAMMATORY COMPLICATIONS OF DIVERTICULAR DISEASE OF THE COLON
- М.А. Nartaylakov, S.V. Sokolov, V.P. Sokolov, A.I. Gritsaenko, I.F. Mukhamedyanov, R.Yu. Risberg
ANALYSIS OF COMPLICATIONS OF ANTEGRADE X-RAY ENDOVASCULAR INTERVENTIONS IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE JAUNDICE
- S.Kh. Ali, N.A. Grigoryev, E.A. Bezrukov, V.S. Saenko, Kh.M. Ali, G.N. Akopyan, K.A. Myskov
COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE EFFECTIVENESS OF MINIMALLY INVASIVE PERCUTANEOUS NEPHROLITHOTRIPSY (MIP) AND TRADITIONAL PERCUTANEOUS NEPHROLITHOTRIPSY WITH KIDNEY STONES FROM 2 TO 3 CM IN SIZE
- V.N. Pavlov, A.R. Zagitov, F.N. Mukhamedyanov, V.Z. Galimzyanov, A.A. Kazikhinurov, T.R. Gabdrakhimov, K.R. Khamidullin, D.I. Baytullin, I.M. Sharipov, U.V. Khasanov, R.R. Abdullin
COMBINED THERAPY OF ERECTILE DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC V KIDNEY DISEASE
- K.K. Yakhin, A.R. Nurtidinov, M.E. Sitdykova
FEATURES OF PERSONALITY AND MENTAL STATE OF PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA
- E.B. Imaeva, T.R. Nasibullin, Ya.R. Timasheva, V.V. Erdman, I.A. Tuktarova, L.I. Khabibrakhmanova, G.Kh. Mirsaeva, O.E. Mustafina
COMBINATIONS OF ADHESION MOLECULES, CHEMOKINS, THEIR RECEPTORS AND VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR A GENE POLYMORPHISMS AS POTENTIAL PREDICTORS OF ESSENTIAL HYPERTENSION
- I.A. Mustafina, V.N. Pavlov, V.Sh. Ishmetov, N.Sh. Zagidullin
IDENTIFICATION OF PLAQUE MORPHOLOGY IN ACUTE CORONARY SYNDROME BY OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY
- A.A. Sagdatova, R.Kh. Zulkarneev, E.K. Khusnutdinova, A.Kh. Nurgalieva, Sh.Z. Zagidullin
MULTIFACTORIAL CLINICAL AND GENETIC MODEL FOR THE DEVELOPMENT OF ACUTE AND CHRONIC CALCULOUS CHOLECYSTITIS
- R.F. Bogdanova, V.R. Amirova, A.I. Galimov
PECULIARITIES OF PREGNANCY IN WOMEN WITH CARDIOVASCULAR DISEASE
- A.I. Bulgakova, L.F. Aznabaeva, R.M. Galeev
CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL ASSESSMENT OF ORAL HEALTH IN PATIENTS WITH ORTHOPEDIC RESTORATIONS MADE OF VARIOUS CONSTRUCTIONAL MATERIALS
- Z.M. Sigal, O.V. Surnina
ULTRASONIC PATHOLOGICAL TOPOGRAPHY OF THE KNEE JOINT
- A.I. Fatyhova, V.V. Victorov, R.N. Valeeva, G.M. Abdullina, R.Kh. Mukhamedova, N.R. Sklyar, A.A. Shestopalov
THE RESULTS OF PALIVIZUMAB USAGE IN NEWBORNS AT RISK FOR HUMAN RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS DEVELOPMENT

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

- Ю.Г. Афанасьева, Г.Г. Шайдуллина, Р.Р. Фархутдинов, В.А. Афанасьев, М.С. Золотарев, А.Р. Ахметьянова
АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ СУХИХ ЭКСТРАКТОВ ИЗ ЛИСТЬЕВ СМОРОДИНЫ ЧЕРНОЙ 53
- А.Г. Галеева, О.М. Капулер, Л.М. Саптарова, Ф.Х. Камилов
ВЛИЯНИЕ ИНТЕРДЕРМАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТА ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ГИАЛУРОНАНА НА УРОВЕНЬ НЕКОТОРЫХ ФАКТОРОВ РОСТА 56
- А.В. Шумадалова
СИНТЕЗ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ТИЕТАНСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ ТИОПИРИМИДИНА 59
- Yu.G. Afanasyeva, G.G. Shaydullina, R.R. Farkhutdinov, V.A. Afanasyev, M.S. Zolotarev, A.R. Akhmetyanova
ANTIOXIDANT ACTIVITY OF DRY EXTRACTS FROM BLACK CURRANT LEAVES
- A.G. Galeeva, O.M. Kapuler, L.M. Saptarova, F.Kh. Kamilov
INFLUENCE OF INTERDERMAL INJECTION OF A HIGH-MOLECULAR HYALURONAN ON THE LEVEL OF SOME GROWTH FACTORS
- A.V. Shumadalova
SYNTHESIS OF NEW BIOLOGICALLY ACTIVE THIETHANE CONTAINING DERIVATIVES OF THIOPYRIMIDINE

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

- | | |
|--|---|
| <p>Л.Р. Ахмадеева, С.Ш. Хайрулаева, Э.М. Харисова, Х.П. Деревянко
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БОТУЛИНИЧЕСКОГО НЕЙРОПРОТЕИНА ТИПА А В ЛЕЧЕНИИ ФОКАЛЬНЫХ МЫШЕЧНЫХ ДИСТОНИЙ</p> <p>Д.Р. Гимазиев, Д.Э. Байков, Р.Р. Нуриахметов, В.В. Кудряшов, Д.А. Ким, А.З. Усманова
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА ПОЧКИ</p> <p>М.Г. Давыдович, В.Н. Павлов, В.А. Катаев, Д.Э. Байков, Л.А. Насырова, А.А. Загидуллин, М.Ш. Кашаев, А.Р. Габбасов
ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ</p> <p>Р.А. Ибатуллин, Р.В. Магжанов, А.И. Давлетова, В.Ф. Туник
СЛУЧАЙ КОЖЕВНИКОВСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ В ЭНДЕМИЧНОМ ПО КЛЕЩЕВОМУ ЭНЦЕФАЛИТУ РАЙОНЕ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН</p> <p>М.Ш. Кашаев, Ф.Ф. Фархутдинов, И.А. Таймасова, Р.Ф. Сафин, Р.Ф. Фаттахов, И.Р. Каримов, А.Ф. Нуриманшин, С.М. Губайдуллин
ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН НА ФОНЕ ГЕПАРИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ</p> <p>А.М. Сулейманов, А.Н. Питюк, Г.А. Файзуллина, М.Б. Убайдуллаев, Ю.В. Ярыш
ПЕРВИЧНЫЙ СПОНТАННЫЙ ПНЕВМОТОРАКС И ПОДКОЖНАЯ ЭМФИЗЕМА – ОСЛОЖНЕНИЕ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ПОСОБИЯ?</p> <p>Р.Р. Хасанов
ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА КОРОТКОЙ КИШКИ У ДЕТЕЙ</p> <p>Э.Р. Хасанова, К.З. Бахтиярова
НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ</p> | <p>63</p> <p>66</p> <p>70</p> <p>76</p> <p>79</p> <p>83</p> <p>87</p> <p>90</p> |
| <p>L.R. Akhmadeeva, S.Sh. Khairulayeva, E.M. Kharisova, Kh.P. Derevyanko
USE OF BOTULINUM NEUROPOTEPIN TYPE A IN TREATMENT OF FOCAL MUSCULAR DYSTONIAS</p> <p>D.R. Gimaziev, D.E. Baikov, R.R. Nuriakhmetov, V.V. Kudryashov, D.A. Kim, A.Z. Usmanova
ASSESSMENT OF THE TRANSPLANT KIDNEY USING COMPUTED TOMOGRAPHY (A CLINICAL CASE)</p> <p>M.G. Davydovich, V.N. Pavlov, V.A. Kataev, D.E. Baykov, L.A. Nasyrova, A.A. Zagidullin, M.Sh. Kashaev, A.R. Gabbasov
HYPERPARATHYROIDISM: DIAGNOSIS AND TREATMENT</p> <p>R.A. Ibatullin, R.V. Magzhanov, A.I. Davletova, V.F. Tunik
CASE OF KOZHEVNIKOV EPILEPSY IN ENDEMIC AREA OF THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN</p> <p>M.Sh. Kashaev, F.F. Farkhutdinov, I.A. Taymasova, R.F. Safin, R.F. Fattakhov, I.R. Karimov, A.F. Nurimanshin, S.M. Gubaydullin
THE CASE OF DEEP VEIN THROMBOSIS TREATMENT AGAINST HEPARIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA</p> <p>A.M. Suleymanov, A.N. Pityuk, G.A. Fayzullina, M.B. Ubaydullaev, Yu.V. Yarysh
PRIMARY SPONTANEOUS PNEUMOTHORAX AND SUBCUTANEOUS EMPHYSEMA: A COMPLICATION OF ANESTHESIA?</p> <p>R.R. Khasanov
FEATURES OF DEVELOPMENT OF SHORT BOWEL SYNDROME IN CHILDREN</p> <p>E.R. Khasanova, K.Z. Bakhtiyarova
NEUROLOGICAL DISORDERS AFTER INTERNAL ORGANS TRANSPLANTATION</p> | <p>L.R. Akhmadeeva, S.Sh. Khairulayeva, E.M. Kharisova, Kh.P. Derevyanko
USE OF BOTULINUM NEUROPOTEPIN TYPE A IN TREATMENT OF FOCAL MUSCULAR DYSTONIAS</p> <p>D.R. Gimaziev, D.E. Baikov, R.R. Nuriakhmetov, V.V. Kudryashov, D.A. Kim, A.Z. Usmanova
ASSESSMENT OF THE TRANSPLANT KIDNEY USING COMPUTED TOMOGRAPHY (A CLINICAL CASE)</p> <p>M.G. Davydovich, V.N. Pavlov, V.A. Kataev, D.E. Baykov, L.A. Nasyrova, A.A. Zagidullin, M.Sh. Kashaev, A.R. Gabbasov
HYPERPARATHYROIDISM: DIAGNOSIS AND TREATMENT</p> <p>R.A. Ibatullin, R.V. Magzhanov, A.I. Davletova, V.F. Tunik
CASE OF KOZHEVNIKOV EPILEPSY IN ENDEMIC AREA OF THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN</p> <p>M.Sh. Kashaev, F.F. Farkhutdinov, I.A. Taymasova, R.F. Safin, R.F. Fattakhov, I.R. Karimov, A.F. Nurimanshin, S.M. Gubaydullin
THE CASE OF DEEP VEIN THROMBOSIS TREATMENT AGAINST HEPARIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA</p> <p>A.M. Suleymanov, A.N. Pityuk, G.A. Fayzullina, M.B. Ubaydullaev, Yu.V. Yarysh
PRIMARY SPONTANEOUS PNEUMOTHORAX AND SUBCUTANEOUS EMPHYSEMA: A COMPLICATION OF ANESTHESIA?</p> <p>R.R. Khasanov
FEATURES OF DEVELOPMENT OF SHORT BOWEL SYNDROME IN CHILDREN</p> <p>E.R. Khasanova, K.Z. Bakhtiyarova
NEUROLOGICAL DISORDERS AFTER INTERNAL ORGANS TRANSPLANTATION</p> |

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- | | |
|--|--|
| <p>А.Р. Асадуллин, А.В. Анцыборов
НОВЫЕ ПСИХОАКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА: КОНЕЦ ЭВОЛЮЦИИ НАРКОТИКОВ ИЛИ ПЕРВАЯ СТУПЕНЬ?</p> <p>Т.И. Биккузин
ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК В ЛЕЧЕНИИ РОГОВИЧНОЙ ДИСТРОФИИ ГЛАЗА</p> <p>О.Н. Зайнуллина, Д.В. Печкуров, З.Р. Хисматуллина
ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА И ЕГО РОЛЬ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ У ДЕТЕЙ</p> <p>Э.Т. Идиятуллина, В.Н. Павлов
СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА</p> <p>А.А. Мавлиханова, В.Н. Павлов, Б. Ян, В.А. Катаев, Н.Ван, Э.Ф. Аглетдинов, Д. Ху
ГАНГЛИОЗИДЫ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В РАЗВИТИИ И ФУНКЦИОНИРОВАНИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ</p> <p>Ш.В. Тимербулатов, В.М. Тимербулатов, Р.С. Абдуллин, А.М. Саргсян
АРТЕРИОМЕЗЕНТЕРИАЛЬНАЯ ДУОДЕНАЛЬНАЯ КОМПРЕССИЯ</p> <p>Г.М. Тугузбаева, В.Н. Павлов
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ МИГРАЦИОННЫХ И ИНВАЗИВНЫХ СВОЙСТВ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК</p> <p>Р.Р. Хасанов
УДЛИНЯЮЩИЕ КИШЕЧНИК ОПЕРАЦИИ ПРИ СИНДРОМЕ КОРОТКОЙ КИШКИ У ДЕТЕЙ</p> | <p>98</p> <p>104</p> <p>109</p> <p>115</p> <p>121</p> <p>126</p> <p>134</p> <p>137</p> |
| <p>A.R. Asadullin, A.V. Antsyborov
NEW PSYCHOACTIVE SUBSTANCES: THE END OF DRUG EVOLUTION OR THE FIRST STEP?</p> <p>T.I. Bikkuzin
STEM CELLS USE PERSPECTIVES IN TREATMENT OF HUMAN CORNEAL DYSTROPHY</p> <p>O.N. Zainullina, D.V. Pechkurov, Z.R. Khismatullina
ROLE AND FEATURES OF THE INTESTINAL MICROBIOTICENOSIS IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS</p> <p>E.T. Idiyatullina, V.N. Pavlov
MODERN ASPECTS OF EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF COLORECTAL CANCER</p> <p>A.A. Mavlikhanova, V.N. Pavlov, B. Yang, V.A. Kataev, N. Wang, E.F. Agletdinov, J. Hu
GANGLIOSIDES AND THEIR SIGNIFICANCE IN THE DEVELOPMENT AND FUNCTIONING OF THE NERVOUS SYSTEM</p> <p>Sh.V. Timerbulatov, V.M. Timerbulatov, R.S. Abdullin, A.M. Sargsyan
ARTERIO-MESENTERIC DUODENAL COMPRESSION</p> <p>G.M. Tuguzbaeva, V.N. Pavlov
EXPERIMENTAL METHODS OF STUDYING MIGRATIVE AND INVASIVE FEATURES OF CANCER CELLS</p> <p>R.R. Khasanov
BOWEL LENGTHENING SURGERY FOR SHORT BOWEL SYNDROME IN CHILDREN</p> | <p>A.R. Asadullin, A.V. Antsyborov
NEW PSYCHOACTIVE SUBSTANCES: THE END OF DRUG EVOLUTION OR THE FIRST STEP?</p> <p>T.I. Bikkuzin
STEM CELLS USE PERSPECTIVES IN TREATMENT OF HUMAN CORNEAL DYSTROPHY</p> <p>O.N. Zainullina, D.V. Pechkurov, Z.R. Khismatullina
ROLE AND FEATURES OF THE INTESTINAL MICROBIOTICENOSIS IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS</p> <p>E.T. Idiyatullina, V.N. Pavlov
MODERN ASPECTS OF EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF COLORECTAL CANCER</p> <p>A.A. Mavlikhanova, V.N. Pavlov, B. Yang, V.A. Kataev, N. Wang, E.F. Agletdinov, J. Hu
GANGLIOSIDES AND THEIR SIGNIFICANCE IN THE DEVELOPMENT AND FUNCTIONING OF THE NERVOUS SYSTEM</p> <p>Sh.V. Timerbulatov, V.M. Timerbulatov, R.S. Abdullin, A.M. Sargsyan
ARTERIO-MESENTERIC DUODENAL COMPRESSION</p> <p>G.M. Tuguzbaeva, V.N. Pavlov
EXPERIMENTAL METHODS OF STUDYING MIGRATIVE AND INVASIVE FEATURES OF CANCER CELLS</p> <p>R.R. Khasanov
BOWEL LENGTHENING SURGERY FOR SHORT BOWEL SYNDROME IN CHILDREN</p> |

ЮБИЛЕЙ

- | | |
|--|----------------------------------|
| <p>Е.Г. Степанов, А.А. Казак, А.С. Жеребцов, Н.Х. Давлетнуров
СТАНОВЛЕНИЕ И ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН</p> <p>ИБАДИЛЬДИН АМАНГЕЛЬДЫ СЕИТКАЗЫВОВИЧ
(К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)</p> <p>ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК БАШКОРТОСТАНА»</p> | <p>141</p> <p>147</p> <p>149</p> |
|--|----------------------------------|

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.344-007.64-002-036.11-089

© М.В. Тимербулатов, А.В. Куляпин, Д.В. Лопатин, 2017

М.В. Тимербулатов¹, А.В. Куляпин², Д.В. Лопатин^{1,2} РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ ДИВЕРТИКУЛЯРНОЙ БОЛЕЗНИ ТОЛСТОЙ КИШКИ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница № 21», г. Уфа

Представлен анализ опыта диагностики и лечения больных с дивертикулярной болезнью толстого кишечника в ГКБ № 21 (г. Уфа) за период с 2000 по 2016 гг. по критериям возрастного и гендерного распространений, формам осложнений и рецидивов заболевания и летальности. Обсуждаются вопросы диагностики и лечения пациентов с воспалительными осложнениями дивертикулярной болезни (острый дивертикулит, паракишечный инфильтрат, перфоративный дивертикулит).

Ретроспективный анализ лечения пациентов с дивертикулярной болезнью толстой кишки, находящихся в городской клинической больнице № 21, и сравнение его результатов с ведением больных с данной патологией в других медицинских учреждениях показал общие тенденции: рост заболеваемости пациентов трудоспособного возраста; гендерные различия с преобладанием больных женского пола; преобладание острого дивертикулита среди осложнений острого воспалительного характера; снижение послеоперационной летальности; рост эффективности консервативного лечения.

Ключевые слова: дивертикулярная болезнь толстой кишки, воспалительные осложнения дивертикулярной болезни толстой кишки, толстая кишка.

M.V. Timerbulatov, A.V. Kulyapin, D.V. Lopatin A RETROSPECTIVE ANALYSIS OF THE TREATMENT OF PATIENTS WITH INFLAMMATORY COMPLICATIONS OF DIVERTICULAR DISEASE OF THE COLON

The paper presents the analysis of the experience of diagnosis and treatment of patients with diverticular disease of the colon in City Clinical Hospital № 21 (Ufa) over the period of 2000 to 2016, according to the criteria of age and gender distribution of forms, complications and relapses of disease and mortality. The study discusses the issues of diagnosis and treatment of patients with inflammatory complications of diverticular disease (acute diverticulitis, extracolonic infiltration, perforated diverticulitis).

Retrospective analysis of patients with diverticular disease of the colon, being treated in the City Clinical Hospital № 21 and comparison of the results with management of patients in other healthcare institutions showed some common patterns: increase in morbidity rate among people of working age, gender differences with prevalence of female patients, prevalence of acute diverticulitis among acute inflammatory complications, postoperative mortality decrease, increasing efficacy of conservative treatment.

Key words: diverticular disease of the colon, inflammatory complications of diverticular disease of the colon, the colon.

В мировой и отечественной практике накоплен большой опыт диагностики и лечения дивертикулярной болезни толстой кишки (ДБТК). По разным источникам распространенность дивертикулеза достигает 10% среди людей относительно молодого возраста (до 40 лет) и более 60% среди лиц старше 70 лет [2-5]. Дивертикулез превалирует среди женского населения [7,8]. Несмотря на то, что дивертикулёз обычно протекает бессимптомно, его выявляемость составляет 5-30% [13,14]. Около 10-25% людей с данной патологией имеют признаки симптоматического дивертикулита в большинстве случаев неосложненной формы [7,8,16]. Такие пациенты, как правило, хорошо реагируют на консервативное лечение с назначением курса пероральных антибиотиков [3,7,8]. Вместе с тем примерно 15% больных имеют симптомы осложнений воспалительного характера (абсцесс, перфорация, свищи, кишечная непроходимость), а также толстокишечные кровотечения [3,5,8]. Развитие такого

осложнения, как образование внутрибрюшного абсцесса или перитонита, составляет 3,5-4 случая на 100 тысяч человек в год [8]. Перфорация дивертикула является четвертой причиной экстренного хирургического вмешательства после острого аппендицита, перфоративной гастродуоденальной язвы и кишечной непроходимости и третьей среди причин наложения колостом. Толстокишечные кровотечения развиваются у 3-15% пациентов [16].

При дивертикулярной болезни (ДБ) смертность в первые 30 дней составляет 4,8%. От осложнений в течение года умирают 9,8% больных [13]. Если относительная выживаемость пациентов с неосложненной формой дивертикулита на протяжении первых 100 дней составляет 97% (доверительный интервал от 95 до 99), то с образованием абсцесса – 79% (доверительный интервал от 62 до 89), гнойного перитонита – 84% (доверительный интервал от 69 до 92), калового перитонита – 44% (доверительный интервал от 10 до 74),

кишечной непроходимости – 80% (доверительный интервал от 38 до 96) [15].

Как следует из практики многолетнего наблюдения диагностика и лечение ДБ не теряют своей актуальности, а изучение накопленного опыта в оказании медицинской помощи населению с данной патологией позволяет выявить проблемные аспекты и сконцентрировать на них внимание специалистов.

Цель исследования – провести ретроспективный анализ лечения пациентов с ДБТК в ГKB № 21 (г. Уфа) и сравнить полученные результаты с опытом ведения больных с данной патологией в других медицинских учреждениях.

Материал и методы

Поиск информации о пациентах, поступивших в период с 2000 по 2016 гг. в отделение колопроктологии ГKB № 21 (г. Уфа), был проведен на основании архивных материалов с клиническим кодом «дивертикулит» в соответствии с Международной классификацией болезней десятого пересмотра (МКБ-10, 1992 г.). При анализе учитывались следующие основные характеристики: возраст и пол пациента, количество предыдущих госпитализаций, связанных с ДБ и осложнениями дивертикулеза результаты клиничко-диагностического и инструментального обследований, данные консервативного лечения и оперативных вмешательств.

Из историй болезней 1300 пациентов для анализа была отобрана медицинская документация только 1048 пациентов по причине недостающей информации или в связи с расхождением в постановке первичного и заключительного диагнозов. Пациенты дневного стационара или лица, получавшие лечение амбулаторно, не рассматривались.

Все больные были госпитализированы в экстренном порядке по направлениям врачей скорой медицинской помощи, амбулаторного звена или переведены из других медицинских организаций, в которых отсутствуют специализированные отделения данного профиля. Диагностика и лечебная тактика при ослож-

ненной ДБ основывались на разработанных в клинике протоколах оказания неотложной хирургической помощи.

При первичном приеме 1048 пациентов имели симптомы обострения: ДБ, боль в левой подвздошной области и внизу живота, лихорадка, лейкоцитоз. Для подтверждения диагноза использовались методы компьютерной томографии (300 пациентов), колоноскопии (912), ирригографии (748), лапароскопии или лапаротомии (202).

Число рецидивных случаев фиксировалось исходя из анамнеза пациентов с подтверждением архивными данными. В 377 случаях рецидивы были диагностированы на основе клинических признаков заболевания с использованием методов компьютерной томографии (75), колоноскопии (314), ирригографии (202), лапароскопии или лапаротомии (70).

Смертность учитывалась за 30-дневный период наблюдения. Причины летального исхода были подтверждены информацией из регистра данных и записей аутопсии.

Средний возраст пациентов составил 60 ± 12 лет (диапазон 27-91 год). По гендерному признаку преобладали женщины – 62%.

Сравнительный анализ проводился в четырех возрастных группах (до 40 лет, от 41 года до 60 лет, от 61 года до 70 лет и старше 71 года) с учетом гендерного подхода за 5-летние периоды наблюдения (2000-2005, 2006-2010, 2011-2016 гг.).

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью критерия Фишера. Значения P менее 0,05 рассматривались как статистически значимые различия.

Результаты и обсуждение

Из 1048 исследованных госпитализаций 859 (82%) были экстренного и 189 (18%) планового поступления. Гендерное распределение пациентов составило 62% ($n = 650$) женщин и 38% ($n = 398$) мужчин. В табл. 1 представлены данные о распределении больных с ДБТК по возрастному критерию за пятилетние сроки наблюдения.

Таблица 1

Распределение больных с ДБТК по возрастному критерию								
Возраст пациентов	Число пациентов по срокам наблюдения						Итого	
	2000-2005 гг.		2006-2011 гг.		2012-2016 гг.			
	п	%	п	%	п	%	п	%
До 40 лет	20	5,8	23	6,5	24	6,9	67	6,5
41-60 лет	141	41,4	146	42,0	148	42,1	435	41,5
61-70 лет	111	32,7	108	30,9	111	31,3	330	31,4
Старше 70 лет	69	20,1	72	20,6	75	19,7	216	20,6
Итого...	341	100	349	100	358	100	1048	100

Из табл. 1 видно, что практически каждый второй пациент с ДБ находится в активном трудовом возрасте (до 60 лет). Отмечает-

ся тенденция роста заболеваемости до 40 лет с 5,8 (2000-2005 гг.) до 6,9% (2012-2016 гг.) ($p > 0,1$). По другим возрастным категориям забо-

леваемость ДБТК оставалась практически на одном уровне. Полученные данные согласуются с результатами аналогичного исследования, проведенного сотрудниками кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (г. Уфа) за период 1993-2012 гг.: до 40 лет – 6,8%, 41-60 лет – 42, 6%, от 61-70 лет – 30,3%, старше 70 лет – 20,1% [8, с. 192], а также с наблюдениями специалистов американской медицинской ассоциации [10,17]. Так, Hossein Masoomi за период наблюдения 2002-2007 гг. отмечает рост числа госпитализированных пациентов с ДБТК до 29,6% в возрасте младше 50 лет [17]. В сообщении D.A. Etsioni и соавт. приводятся данные о росте заболеваемости ДБ у пациентов относительно молодого возраста – от 18

до 44 лет [10]. Помимо общепринятых причин дивертикулита (погрешности в питании, малоактивный образ жизни, отягощенность вредными привычками) специалисты акцентируют внимание на генетическую предрасположенность [18], влияние нестероидных противовоспалительных препаратов и аспирина [14], комбинацию факторов возраста, диеты, особенностей анатомии и моторики ободочной кишки [14,18]. Констатируется значение таких факторов, как старение населения, распространение колоноскопического скрининга, а также улучшение методов диагностики [10,12].

Распределение пациентов по формам проявления ДБ за пятилетний период наблюдения проводилось согласно классификации Ю.А. Шелыгина с соавт. [9] (табл. 2).

Таблица 2

Распределение пациентов по формам проявления ДБ за пятилетние периоды наблюдения

Воспалительные осложнения ДБ	Периоды наблюдения						Всего	
	2000-2005		2006-2010		2011-2016		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Острый дивертикулит	209	68	232	65	241	63	682	65
Острый паракишечный инфильтрат	40	13	49	14	57	15	146	14
Перфоративный дивертикулит	57	19	77	21	86	22	220	21
Итого...	306	100	358	100	384	100	1048	100

Из табл. 2 видно, что среди осложненных форм ДБ превалирует острый дивертикулит (65%). Причем наблюдается незначительное снижение частоты проявления данной формы за период 2000-2016 гг. – с 68 до 63%. Выявляемость перфоративного дивертикулита и острого паракишечного инфильтрата составила соответственно 21% и 14%. Результаты проведенного анализа согласуются с общей

картиной распределения рассмотренных форм ДБ в отечественных и зарубежных публикациях. Так, по данным некоторых авторов [1,5,8], острый дивертикулит – это наиболее часто встречающееся воспалительное осложнение ДБ. В структуре клинических проявлений на его долю приходится 25-30% [8]. Результаты диагностики ДБ с учетом возраста и пола пациентов представлены в табл. 3.

Таблица 3

Распределение пациентов с диагнозом ДБ по гендерному и возрастному признакам

Форма ДБ	Средний возраст, лет	Диапазон возраста, лет	Пол				Итого	
			мужской		женский			
			п	%	п	%	п	%
Воспалительные осложнения: острый дивертикулит	58±14	33-91	195	49	374	56	569	54
острый паракишечный инфильтрат	61±12	40-88	72	18	124	20	196	19
Перфоративный дивертикулит	64±11	45-84	131	33	152	24	283	27
Итого...	60±12	33-88	398	100	650	100	1048	100

Средний возраст пациентов составил 60±12 лет (диапазон 33-88 лет). Как видно из табл. 3, такие формы проявления воспалительных осложнений ДБ, как острый дивертикулит и острый паракишечный инфильтрат, превалируют среди женщин. Перфоративный дивертикулит диагностирован у каждого третьего мужчины и каждой пятой женщины.

Все пациенты, поступившие с обострением ДБ, получали комплекс консервативной терапии: щадящий физический и пищевой режим, неограниченность жидкости per os, назначение антибиотиков широкого спектра

действия, спазмолитическая и симптоматическая терапия. Положительный ответ на комплекс консервативной терапии получен в 73% случаев. Средняя продолжительность пребывания в стационаре составила 18±5 дней.

Для исключения перфорации при наблюдении 146 больных с перидивертикулярным инфильтратом было выполнено 63 (43,15%) диагностических лапароскопии. Из них в 20 случаях производилось наложение разгрузочных колостом. В 11 (7,5%) случаях потребовалось расширенное хирургическое лечение: резекция сигмовидной кишки была

проведена у 7 больных, левосторонняя гемиколэктомия – у 4 пациентов. При диагностике перидивертикулярного абсцесса (220 больных) были выявлены внутрибрюшная, внутрибрыжеечная и забрюшинная локализации. Хирургическая тактика при внутрибрыжеечных абсцессах (81 случай) заключалась в резекции толстой кишки с абсцессом единым блоком. При внутрибрюшной локализации абсцесса (129 случаев) и забрюшинных абсцессах (10 случаев) проводились лапаротомии, вскрытие, санация и дренирование абсцессов с наложением разгрузочной колостомы. Хирургическая тактика при перфоративном дивертикулите зависела от стадии перитонита и решения вопроса о необходимости программных санаций брюшной полости.

В целом за период наблюдения в отделении было проведено 240 хирургических вмешательств: лапаротомия, санация и дренирование брюшной полости с наложением разгрузочной колостомы (121); лапаротомия, санация и дренирование брюшной полости с резекцией по типу операции Гартмана (29 случаев); лапаротомия, санация и дренирование брюшной полости с резекцией левого фланга ободочной кишки (17); экстериоризация перфоративного сегмента с формированием колостомы (35); лапароскопия, санация и дренирование брюшной полости с наложением разгрузочной колостомы (31), прочие (7). Второй этап оперативного вмешательства после наложения колостомы проводился спустя 4-6 месяцев.

Показатель смертности при осложненном дивертикулите за период 2000-2016 гг. снизился с 7,8 до 6,5%. В большинстве случаев летальный исход был вызван абдоминальной инфекцией и сепсисом. Самый высокий уровень смертности наблюдался у пациентов с перитонитом III и IV стадий (по классификации Hinchey) несмотря на применяемое агрессивное хирургическое лечение инфекци-

онного источника. Большинство специалистов в области абдоминальной хирургии основную причину смертности усматривают в системных проявлениях сепсиса [2,8,9,11,17].

В ходе анализа установлено, что 26 % больных в течение первых двух лет были госпитализированы повторно с острой атакой ДБ, а 18% – более двух раз. Больным с двумя и более рецидивами рекомендовалось плановое хирургическое лечение через 8-12 недель после выписки.

Выводы

Результаты проведенного анализа лечения больных с ДБ в условиях ГКБ № 21 (г. Уфа) показали, что каждый второй пациент находился в трудоспособном возрасте (до 60 лет). За период 2000-2016 гг. наблюдается тенденция роста заболеваемости ДБТК у пациентов до 40 лет с 5,8 до 6,9%. В других возрастных категориях изменений в частоте диагностирования ДБТК не наблюдалось.

Преобладающей формой осложнений воспалительного характера был острый дивертикулит (65%). Перфоративный дивертикулит и острый паракишечный инфильтрат диагностированы соответственно у 21% и 14% больных. По гендерному признаку острый дивертикулит и острый паракишечный инфильтрат преобладают у женщин. Перфоративный дивертикулит выявлен у каждого третьего мужчины и каждой пятой женщины.

Для постановки заключительного диагноза наряду с лабораторными методами исследования широко использовались современные методы визуализации (УЗИ, КТ, МРТ, видеолапароскопия). Консервативное лечение оказалось эффективным для 73% больных. В экстренной и плановой хирургической помощи нуждались соответственно 28% и 26% больных. Первичные резекции в экстренном порядке были выполнены 19% оперируемых больных. Послеоперационная летальность составила менее 6,5%.

Сведения об авторах статьи:

Тимербулатов Махмуд Вилевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультативной хирургии с курсом колопроктологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, ул. Ленина, 3.

Куляпин Андрей Владиславович – к.м.н., зав. отделением колопроктологии ГБУЗ РБ ГКБ № 21. Адрес: 450071, г. Уфа, Лесной проезд, 3.

Лопатин Денис Валерьевич – врач-колопроктолог отделения колопроктологии ГБУЗ РБ ГКБ 21, аспирант кафедры факультативной хирургии с курсом колопроктологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, ул. Ленина, 3. E-mail: akb21_2010@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болихов К.В. Острые воспалительные осложнения дивертикулярной болезни ободочной кишки (клиника, диагностика, лечение): автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М.: ГНЦК, 2006. – 30 с.
2. Лечебная тактика при дивертикулите толстой кишки / Г.И. Воробьев [и др.] // Хирургия. – 1993. – № 10. – С. 46-52.
3. Определение границ резекции ободочной кишки при дивертикулите / Г.И. Воробьев [и др.] // Хирургия. – 2001. – № 1 – С. 80-86.
4. Способ интраоперационной ультразвуковой диагностики состояния стенки ободочной кишки при хронических воспалительных осложнениях дивертикулярной болезни. Патент РФ на изобретение № 2306103 от 20.09. 07 / Воробьев [и др.] // Бюллетень ФГУ «Федеральный институт промышленной собственности Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам». – 2007. – № 26 – С. 555.

5. Гончарик, И.И. Модель протокола ведения больных с осложнениями дивертикулярной болезни ободочной кишки // Медицинский журнал. – 2008. – № 1. – С. 67-69.
6. Москалев А.И. Клинико-морфофункциональные параллели при хронических осложнениях дивертикулярной болезни: дис. ... канд. мед. наук. – М.: ГНЦК, 2007. – 155 с.
7. Опыт лечения острого дивертикулита толстой кишки / В.М. Тимербулатов [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2009. – № 3. – С. 54-58.
8. Дивертикулярная болезнь толстой кишки: монография / В.М. Тимербулатов [и др.]. – М., Медицинская книга, 2016. – 215 с.
9. Шелыгин, Ю.А. Лапароскопический доступ при плановом хирургическом лечении дивертикулярной болезни / Ю.А. Шелыгин, С.И. Ачкасов, А.И. Москалев // Колопроктология. – 2014. – № 4 (50). – С. 5-13.
10. Diverticulitis in the United States: 1998-2005: changing patterns of disease and treatment / D.A. Etsioni [et al.] // Enn Surg. – 2009. – Vol. 249 (2). – P. 210-217.
11. Miangolarra C.J. Divertikulit right colon: khirurgicheskaya important issue / C.J. Miangolarra // Ann Surg. – 1961. – Vol. 153. – P. 861-870.
12. Comparison of etiology of right-sided diverticula in japinees elevating diverticulum on the West / S. Nakaji [et al.] // Int J ko-lorektal'nogo Dis. – 2002. – Vol. 17. – P. 365-373.
13. Recurrent left colonic episodes: more Severe than the initial diverticulitis? / O. Pittet [et al.] // World J Surg. – 2009. – Vol. Mar;33(3). – P. 547-552.
14. The use of aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drugs increases the risk of diverticulitis and diverticular bleeding / LL Streyt [et al.] // Gastroenterologii. – 2011. – Vol. 140 (5). – P. 1427-1433.
15. Survival after acute colon diverticulitis treated in hospital / Tom-Harald Edna [et al.] Accepted: 22 June 2014 / Published online: 3 July 2014.
16. Risk Factors for Colonic Diverticular Hemorrhage: Japanese Multicenter Study / K. Suzuki [et al.] // Digestion. – 2012. – P. 261-265.
17. Trends in Diverticulitis Management in the United States From 2002 to 2007 / Hossein Masoomi [et al.] // Gastroenterology. – Jun 11, 2016. – Vol. 87(9). – P. 612-20.
18. Practice for the treatment of sigmoid diverticula accompanying documents. Task force on standards. American society of colon and rectal surgery / WD Wong [et al.] // Dis colon rectum. – 2000. – Vol. 43. – P. 290-297.
19. Germer CT. Sigmoid diverticulitis. Surgical indications and timing / CT Germer, HJ Bur // Chirurg. – 2002. – Vol. 73. – P. 681-689.
20. Genetic influence on diverticulitis study / J. Granlund [et al.] // Aliment Pharmacol Ther. – 2012. – Vol. 35 (9). – P. 1103-1107.

УДК 616.381-089

© Коллектив авторов, 2017

М.А. Нартайлаков¹, С.В. Соколов², В.П. Соколов³,
А.И. Грицаенко¹, И.Ф. Мухамедьянов⁴, Р.Ю. Рисберг³
**АНАЛИЗ ОСЛОЖНЕНИЙ АНТЕГРАДНЫХ РЕНТГЕНОЭНДОБИЛИАРНЫХ
ВМЕШАТЕЛЬСТВ У БОЛЬНЫХ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ**
¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа
²ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», г. Уфа
³ГБУЗ «Республиканский кардиологический центр», г. Уфа
⁴ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница № 21», г. Уфа

Рассмотрен опыт билиарной декомпрессии, проведенной у 265 больных с синдромом механической желтухи. В зависимости от причины возникновения механической желтухи пациенты были разделены на 3 группы: 1-ю группу составили 47 пациентов, у которых механическая желтуха была вызвана холангиокарциномой (опухолью Клатскина) или метастазами в область ворот печени; 2-ю – 41 пациент со злокачественной опухолью головки поджелудочной железы и первичной опухолью желчного пузыря; 3-ю группу составили 177 пациентов с механической желтухой, вызванной желчно-каменной болезнью или постхолецистэктомическим синдромом. Представлены результаты анализа осложнений, возникших во время проведения эндобилиарной декомпрессии и в раннем послеоперационном периоде. Чрескожные чреспеченочные рентгеноэндобилиарные вмешательства (ЧЧРЭБВ) сопровождаются сравнительно невысоким уровнем опасных для жизни осложнений и низким показателем летальности. Проведение ЧЧРЭБВ у больных с желчно-каменной болезнью и последствиями ее лечения в некоторых случаях сопровождается меньшим числом осложнений, чем у больных с механической желтухой злокачественного генеза.

Ключевые слова: эндобилиарные вмешательства, механическая желтуха, чрескожная чреспеченочная холангиостомия, дренирование желчных путей, осложнения декомпрессии желчных путей.

M.A. Nartaylakov, S.V. Sokolov, V.P. Sokolov,
A.I. Gritsaenko, I.F. Mukhamedyanov, R.Yu. Risberg
**ANALYSIS OF COMPLICATIONS OF ANTEGRADE X-RAY ENDOVASCULAR
INTERVENTIONS IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE JAUNDICE**

The paper views the experience of biliary decompression conducted in 265 patients with the syndrome of obstructive jaundice. According to the cause of jaundice patients were divided into 3 groups: 1st - 47 patients with obstructive jaundice syndrome which was caused by cholangiocarcinoma (a Klatskin tumor) or metastases to the liver gate; 2nd - 41 patients with malignant tumors of the pancreatic head and the primary tumor of the gallbladder; 3rd - 177 patients with obstructive jaundice caused by gallstones or postcholecystectomy syndrome. The work presents the results of analysis of complications occurred during endobiliary decompression in the early postoperative period. Percutaneous transhepatic X-ray endobiliary interventions are accompanied by a comparatively low level of life-threatening complications and low mortality rate. Percutaneous transhepatic X-ray endobiliary interventions in patients with cholelithiasis and consequences of its treatment in some cases are accompanied by less number of complications, than in patients with obstructive jaundice of malignant genesis.

Key words: endobiliary interventions, obstructive jaundice, percutaneous transhepatic cholangiostomy, drainage of the biliary tract, biliary tract decompression complications.

Лечение больных с механической желтухой остается актуальной проблемой абдоминальной хирургии. По данным Э.И. Гальперина (2001), до 10% населения мира страдают данной патологией, при этом показатель заболеваемости в каждом последнем десятилетии возрастает примерно в 2 раза. При наличии обтурации желчных путей, холангита и печеночной недостаточности оперативное лечение является весьма рискованным и сопровождается высокой летальностью. Послеоперационная летальность среди больных с неопухолевой желтухой составляет 5,6-6,3%, а у больных с опухолевой желтухой – 10,6-25,7% [5,11].

Хирургические вмешательства в условиях механической желтухи, холангита и печеночной недостаточности весьма рискованны и сопровождаются большой частотой послеоперационных осложнений и высокой летальностью, достигающей 50%. В то же время при операциях, выполняемых после устранения механической желтухи, послеоперационные осложнения наблюдаются значительно реже, значительно ниже показатель послеоперационной летальности [3,9,7]. Таким образом, механическая желтуха как ведущее и наиболее угрожающее жизни больного проявление заболевания требует проведения срочной декомпрессии билиарной системы [4].

Эффективная декомпрессия билиарной системы достигается чрескожной чреспеченочной холангиостомией (ЧЧХС), которая в современных специализированных клиниках стала рутинной процедурой, выполняемой как на дооперационном этапе, так и как самостоятельное вмешательство в неоперабельных случаях [1,7,8].

Чрескожные чреспеченочные рентгеноэндобилиарные вмешательства (ЧЧРЭБВ) относятся к малоинвазивной хирургии, но им, как и любым хирургическим вмешательствам, свойственен ряд осложнений, встречающихся по сводным данным в 7 – 53% случаев [2,10]. Выделяют две основные группы осложнений ЧЧРЭБВ: тяжелые и менее тяжелые.

К тяжелым осложнениям после выполнения ЧЧРЭБВ относят:

- геморрагические осложнения;
- желчеистечение в брюшную полость без развития перитонита;
- желчеистечение в брюшную полость с развитием перитонита;
- гнойный холангит, сепсис [12,13].

Частота менее тяжелых осложнений (холангит, гемобилия, нарушение проходимости катетера) составляет 6,1-66% [12,13]. В

отличие от тяжелых менее тяжелые осложнения не опасны для жизни, не влияют на частоту летальности, не требуют экстренных хирургических вмешательств и поддаются коррекции неинвазивными и малоинвазивными способами лечения.

Возникающие осложнения ЧЧРЭБВ в значительной степени ухудшают качество жизни, а тяжелые осложнения сопровождаются высокой смертностью. Так, при желчном перитоните в сочетании с кровотечением в брюшную полость, развившемся после ЧЧРЭБВ, смертность достигает 50-100% [6].

В последнее десятилетие отмечается тенденция к значительному снижению госпитальной смертности от осложнений ЧЧРЭБВ, что связано с улучшением диагностических возможностей, совершенствованием техники выполнения интервенционных дренирующих эндобилиарных процедур и послеоперационного ведения больных. Несмотря на это, удельный вес осложнений остается достаточно высоким.

В этой связи изучение причин развития осложнений при ЧЧРЭБВ у больных, поиск и внедрение в практику способов их предупреждения и лечения остаются актуальными.

Материал и методы

Проведено наблюдение за 265 больными, перенесшими чрескожные чреспеченочные эндобилиарные вмешательства по поводу механической желтухи как опухолевого, так и доброкачественного генеза в ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова» в период с 2009 по 2013 гг. Возраст больных находился в интервале от 28 до 88 лет (средний возраст $58 \pm 12,3$ года). Клинически все обследованные больные были разделены на три группы: 1-ю группу составили 47 (17,7%) пациентов с холангиокарциномой (опухоль Клатскина), метастазами в область ворот печени, 2-ю – 41 (15,5%) пациент со злокачественной опухолью головки поджелудочной железы и первичной опухолью желчного пузыря, в 3-ю группу вошли 177 (66,8%) пациентов, страдающих желчно-каменной болезнью и с осложнениями.

Длительность желтушного периода к моменту выполнения ЧЧХС находилась в довольно широком временном интервале: от 7 до 40 дней (в среднем – $23,5 \pm 3,4$ дня). Уровень билирубинемии – от 89,3 до 557,4 мкмоль/л (в среднем – $323,4 \pm 25,6$ мкмоль/л). Все случаи желтухи, включенные в анализ, различались по уровню механического блока желчевыводящих путей. Различия в клинических проявлениях заболевания и в особенностях диагностической

и лечебной тактики определялись тем, на каком уровне протоковой системы локализовалось механическое препятствие желчеоттоку: в проксимальных или в дистальных отделах.

Вне зависимости от причины, вызвавшей механическую желтуху, лечение начиналось с выполнения антеградного наружного дренирования желчных протоков. В ряде случаев при наличии легко преодолимой стриктуры желчных протоков одномоментно выполнялось бужирование стриктуры и формирование наружновнутреннего дренирования. После уменьшения протоковой гипертензии наружное дренирование желчных протоков переводилось в режим наружновнутреннего дренирования. Одновременно при помощи других способов визуализации (УЗИ, КТ, МРТ, холангиография) определялись характер поражения, его протяженность и др. Совокупность полученной диагностической информации позволяла выработать оптимальную лечебную тактику.

Больным с постхолецистэктомическим синдромом (3-я группа) при рубцовых стриктурах даже с нитевидным сохранением проходимости после успешного проведения дренирования ежемесячно выполнялась смена

транспеченочного дренажа для формирования гепатодуоденального канала. Смену проводили на протяжении от полугода до года в зависимости от конкретного случая. Пациентам, у которых не удалось сформировать канал нужного диаметра, выполнялась реконструктивная операция.

Результаты и обсуждение

У 92 (34,7%) из 265 больных развились различные по характеру и причинам, их обусловившим, и тяжести осложнения ЧЧРЭБВ, которые были разделены на следующие группы:

- нарушения проходимости системы дренирования желчных протоков;
- инфекционные осложнения;
- геморрагические осложнения;
- желчеистечение в брюшную полость с развитием или без развития желчного перитонита.

Осложнения в виде нарушения проходимости системы дренирования протоков были представлены двумя вариантами: дислокацией и обтурацией дренажного катетера – и являются наиболее частыми осложнениями ЧЧРЭБВ – у 63 (23,7%) из 265 больных. Дислокация дренажа отмечена в 38 (14,3%), обтурация катетера – в 25 (9,4%) случаях (табл. 1).

Таблица 1

Осложнения ЧЧРЭБВ, обусловленные нарушением проходимости дренажных систем, в группах больных

Осложнения	1-я группа			2-я группа			3-я группа			Всего	
	n (p ₁)	N ₁ (%)	N ₂ (%)	n (p ₂)	N ₁ (%)	N ₂ (%)	n (p ₃)	N ₁ (%)	N ₂ (%)	n	N ₂ (%)
Дислокация	7	14,9	2,6	6	14,6	2,3	25	14,1	9,4	38	14,3
Обтурация	8	17	3	7	17	2,6	10	5,6	3,8	25	9,4
Всего...	15	31,9	5,6	13	31,4	4,9	35	19,7	13,2	63	23,7

Примечание. N₁ – % от числа больных в группе, N₂ – % от общего числа больных.

Если сравнивать частоту осложнений по группам, то дислокация дренажа составила 14,9%, 14,6%, 14,1%, а обтурация – 17%, 17% и 5,6% в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно. При этом статистически значимое отличие имеет 3-я группа пациентов по сравнению с 1- и 2-й группами при обтурации дренажного катетера ($p_{1-3} < 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$), что связано с менее длительным периодом пребывания дренажа у пациентов 3-й группы. Статистически значимых отличий между 1- и 2-й группами в случаях дислокации и обтурации нет ($p_{1-2} > 0,05$). В наших наблюдениях нарушение проходимости катетера стало причиной тяжелых осложнений у 21

(7,9%) больного, в том числе из-за дислокации – у 19 (7,2%), обтурации катетера – у 2 (0,7%) больных.

Инфекционные осложнения после ЧЧРЭБД выявлены у 42 (15,8%) из 265 больных. У 19% (у 8 из 42 больных) осложнения были тяжелыми (холангит, осложненный формированием абсцессов печени, сепсисом, абсцессы брюшной полости). У 81% (у 34 из 42 больных) от их общего числа осложнения были менее тяжелыми и представляли собой неосложненный холангит. Холангит был наиболее частым инфекционным осложнением ЧЧРЭБВ и встречался в 12,8% (у 34 из 265 больных) случаев (табл. 2).

Таблица 2

Инфекционные осложнения ЧЧРЭБВ в группах больных

Осложнения	1-я группа			2-я группа			3-я группа			Всего	
	n (p ₁)	N ₁ (%)	N ₂ (%)	n (p ₂)	N ₁ (%)	N ₂ (%)	n (p ₃)	N ₁ (%)	N ₂ (%)	n	N ₂ (%)
Тяжелые осложнения	3	6,4	1,1	2	4,9	0,8	3	1,7	1,1	8	3
Холангит	9	19,2	3,4	8	19,5	3	17	9,6	6,4	34	12,8
Всего...	12	31,9	4,5	10	31,4	3,8	20	19,7	7,5	42	15,8

Примечание. N₁ – % от числа больных в группе, N₂ – % от общего числа больных.

Как видно из табл. 2, статистически значимое отличие имеет 3-я группа пациентов по сравнению с 1- и 2-й группами по частоте развития холангита ($p_{1-3} < 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$), что, как и при обтурации катетера, связано с менее длительным периодом пребывания дренажа у пациентов 3-й группы. Статистически значимых отличий между 1- и 2-й группами нет ($p_{1-2} > 0,05$).

Клинические проявления геморрагических осложнений были разнообразными: наблюдались гемобилия различной интенсивности, боль в проекции правого латерального канала, усиление желтушности кожных по-

кровов и слизистых оболочек, мелена. В случаях массивных кровотечений отмечалось снижение уровня гемоглобина крови.

Геморрагические осложнения ЧЧРЭБВ выявлены у 31 (11,7%) из 265 больных, перенесших эндобилиарные вмешательства. Тяжелые формы таких осложнений имели место у 3,8% (у 10 из 265 больных): кровотечение в брюшную полость – 0,8% (у 2 больных), внутривенечные кровотечения – 3% (у 8 больных). Гемобилия, не потребовавшая принятия экстренных мер, имела место в 7,9% (у 21 больного) случаев (табл. 3).

Таблица 3

Геморрагические осложнения ЧЧРЭБВ в группах больных											
Осложнения	1-я группа			2-я группа			3-я группа			Всего	
	n (p ₁)	N ₁ (%)	N ₂ (%)	n (p ₂)	N ₁ (%)	N ₂ (%)	n (p ₃)	N ₁ (%)	N ₂ (%)	n	N ₂ (%)
Кровотечение в брюшную полость	0	-	-	2	4,9	0,8	0	-	-	2	0,8
Внутривенечное кровотечение	5	10,6	1,9	2	4,9	0,7	1	0,6	0,4	8	3
Гемобилия	4	8,5	1,5	3	7,3	1,1	14	7,9	5,3	21	7,9
Всего...	9	19,1	3,4	7	17,1	2,6	15	8,5	5,7	31	11,7

Примечание. N₁ – % от числа больных в группе, N₂ – % от общего числа больных.

Тяжелые осложнения развиваются преимущественно в 1- и 2-й группах с равной частотой, менее тяжелые осложнения – во всех трех группах с приблизительно равной частотой. Статистически значимое отличие от 1- и 2-й групп имеет 3-я группа пациентов при развитии тяжелых геморрагических осложнений ($p_{1-3} < 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$). Как правило, это связано с высокой васкуляризацией злокачественного образования и его травмирования при проведении процедуры. Статистически значимых отличий между 1- и 2-й группами нет ($p_{1-2} > 0,05$).

Основными симптомами желчеистечения в брюшную полость были: болезненность

в проекции правого латерального канала, появление симптомов раздражения брюшины, наличие свободной жидкости в брюшной полости по данным УЗИ. Косвенными признаками, указывающими на желчеистечение в брюшную полость, были: уменьшение или прекращение выделения желчи по дренажному катетеру, протекание желчи наружу мимо катетера, дислокация катетера.

Желчеистечение в брюшную полость после выполнения ЧЧРЭБВ развилось у 17 (6,4%), в том числе желчеистечение с развитием перитонита у 5 (1,9%) из 265 больных (табл. 4).

Таблица 4

Желчные осложнения ЧЧРЭБВ в группах больных											
Осложнения	1-я группа			2-я группа			3-я группа			Всего	
	n (p ₁)	N ₁ (%)	N ₂ (%)	n (p ₂)	N ₁ (%)	N ₂ (%)	n (p ₃)	N ₁ (%)	N ₂ (%)	n	N ₂ (%)
Желчеистечение в брюшную полость	4	8,5	1,5	2	4,9	0,8	6	3,4	2,3	12	4,5
Желчеистечение с развитием перитонита	3	6,4	1,1	2	4,9	0,8	0	-	-	5	1,9
Всего...	7	14,9	2,6	4	9,8	1,5	6	3,4	2,3	17	6,4

Примечание. N₁ – % от числа больных в группе, N₂ – % от общего числа больных.

Достоверное отличие имеет 3-я группа пациентов по сравнению с 1- и 2-й группами в случае желчеистечения с развитием перитонита ($p_{1-3} < 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$), что в свою очередь является осложнением дислокации и обтурации дренажного катетера.

Смертность от желчеистечений в брюшную полость и развития желчного перитонита составила 1,1% (3 из 265 больных).

Экстренные хирургические вмешательства по поводу желчного перитонита выпол-

нены в 80% случаев (у 4 из 5 больных, или 1,5% из 265 больных, перенесших ЧЧРЭБВ), одному больному хирургическое вмешательство не было выполнено в связи с крайне тяжелым состоянием.

Осложнений, связанных со сменой транспеченочного дренажа больным 3-й группы, не отмечалось.

Смертность от разных осложнений наружного дренирования желчных протоков составила 2,6% (7 из 265 больных).

Выводы

1. ЧЧРЭБВ являются эффективным, малоинвазивным способом купирования механической желтухи как доброкачественного, так и злокачественного генеза. Антеградные способы билиарной декомпрессии, выполняемые у больных с механической желтухой, предпочтительны перед другими (хирургическим, эндоскопическим), так как позволяют:

- в кратчайшие сроки, эффективно и с меньшим количеством осложнений выполнить декомпрессию желчных протоков;
- создать условия и обеспечить возможность проведения в последующем хирургического, комбинированного, комплексного или специального лечения;
- улучшить качество оставшейся жизни больных, у которых ЧЧРЭБВ были методом выбора и выполнены с симптоматической целью;
- улучшить качество жизни больных, излеченных от опухолевого заболевания, в

случаях, когда ЧЧРЭБВ были применены для устранения развившихся осложнений.

2. ЧЧРЭБВ сопровождаются сравнительно невысоким уровнем опасных для жизни осложнений и низким показателем летальности. Проведение ЧЧРЭБВ у больных с желчно-каменной болезнью и последствиями ее лечения в некоторых случаях сопровождаются меньшим числом осложнений, чем у больных с механической желтухой злокачественного генеза. В то же время при ЧЧРЭБВ возможно развитие таких серьезных и тяжелых осложнений, как кровотечение и желчеистечение в брюшную полость, холангиогенный сепсис, но частота их возникновения несоизмеримо меньше, чем при хирургических вмешательствах, выполняемых при аналогичных обстоятельствах. Как правило, осложнения ЧЧРЭБВ могут быть успешно устранены с помощью тех же ЧЧРЭБВ или иных малоинвазивных вмешательств.

Сведения об авторах статьи:

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

Соколов Сергей Владимирович – врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению отделения РХМДиЛ № 1 ГБУЗ РКЦ. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Ст. Кувыкина, 96.

Соколов Владимир Петрович – к.м.н., зав. отделом организации высокотехнологической медицинской помощи ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова. Адрес: 450005, г. Уфа, ул. Достоевского, 132.

Грицаенко Андрей Иванович – к.м.н. доцент кафедры общей хирургии с курсом лучевой диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Мухамедьянов Ильшат Фанисович – к.м.н., зав. отделением РХМДиЛ ГБУЗ РБ Городской клинической больницы № 21. Адрес: 450071, г. Уфа, Лесной проезд, 3.

Рисберг Роман Юрьевич – к.м.н., врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению отделения РХМДиЛ №1 ГБУЗ РКЦ. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Ст. Кувыкина, 96. E-mail: risberg@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахаладзе, Г.Г. Холангиогенные абсцессы печени / Г.Г. Ахаладзе, И.Ю. Церетели // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2006. – Т. 11, № 2. – С. 30-35.
2. Борисов, А.Е. Диагностика и лечение гемобилии / А.Е. Борисов, Н.А. Борисова, С.Л. Непомнящий // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2005. – Т. 10, № 1. – С. 40-45.
3. Гальперин, Э.И. Темп декомпрессии желчных протоков при механической желтухе опухолевой этиологии / Э.И. Гальперин, А.Е. Котовский, О.Н. Момунова // *Хирургия*. – 2011. – № 8. – С. 33-40.
4. Эндобилиарная интервенционная онкорadiология / Б.И. Долгушин [и др.] – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2004. – 224 с.
5. Ившин, В.Г. Чрескожные диагностические и лечебные вмешательства у больных механической желтухой: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2001. – 49 с.
6. Касаткин, В.Ф. Опыт чрескожных желчеотводящих вмешательств у пациентов с механической желтухой опухолевой этиологии / В.Ф. Касаткин, О.И. Кит, Д.С. Трифанов // *Сибирский онкологический журнал* – 2008. – Т. 28, № 4. – С. 51-54.
7. Кононенко, С.Н. Диагностика механической желтухи и пути повышения эффективности мининвазивных технологий, направленных на ее ликвидацию / С.Н. Кононенко, С.В. Лимончиков // *Хирургия*. – 2011. – № 9. – С. 4-10.
8. Выбор способа дренирования желчных протоков при механической желтухе опухолевого генеза / Кубачев К.Г. [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2009. – Т. 14, № 3. – С. 56-62.
9. Кулезнева, Ю.В. Тактика антеградной билиарной декомпрессии при механической желтухе опухолевого генеза / Ю.В. Кулезнева, Р.Е. Израйлов, В.И. Капустин // *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.Н. Пирогова*. – 2010. – Т. 5, № 2. – С. 39-42.
10. Антеградные методы декомпрессии желчных протоков: эволюция и спорные вопросы / Ю.В. Кулезнева [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2011. – Т. 16, № 3. – С. 35-43.
11. Эффективность применения гепатопротектора Гепапрал в комплексном лечении больных с механической желтухой / М.А. Нартайлаков [и др.] // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2009. – № 8. – С. 102-107.
12. Hepatic arterial injuries after percutaneous biliary interventions in the era of laparoscopic surgery and liver transplantation: Experience with 930 patients / N. Fidelman [et al.] // *Radiology*. – 2008. – Vol. 247, № 3. – P. 880-886.
13. Kucukav, F. Percutaneous biliary intervention for primary sclerosing cholangitis in a patient with situs inversus totalis / F. Kucukav, R.S. Okten, T. Cumhur // *J. Turk. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 22, № 6. – P. 636-640.

С.Х. Али¹, Н.А. Григорьев², Е.А. Безруков¹,
В.С. Саенко¹, Х.М. Али¹, Г.Н. Акопян¹, К.М. Мысков¹
**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭФФЕКТИВНОСТИ
МАЛОИНВАЗИВНОЙ ПЕРКУТАННОЙ НЕФРОЛИТОТРИПСИИ
И ТРАДИЦИОННОЙ ПЕРКУТАННОЙ НЕФРОЛИТОТРИПСИИ
ПРИ КАМНЯХ ПОЧКИ ОТ 2 ДО 3 СМ**

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

²АО «Европейский медицинский центр», г. Москва

Проведен сравнительный анализ больных с единичным камнем почки размером от 2 до 3 см, которым выполнены чрескожная нефролитотрипсия (ЧНЛТ) и мини-чрескожная нефролитотрипсия (мини-ЧНЛТ) на базе клиники урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

В исследовании участвовали 55 больных, из них 27 пациентам была выполнена операция по методике ЧНЛТ, а 28 – по методике мини-ЧНЛТ. Проводилась оценка продолжительности операции, скорости разрушения и эвакуации камня, снижения уровня гемоглобина, способа завершения операции, послеоперационного количества койко-дней, интра- и послеоперационных осложнений.

Средняя продолжительность мини-ЧНЛТ составила 47,5 мин, ЧНЛТ – 60 мин. Скорость разрушения и эвакуации камня при мини-ЧНЛТ составила 75,2 мм³/мин, а при ЧНЛТ – 157,5 мм³/мин. При мини-ЧНЛТ уровень снижения гемоглобина составил 2,11±1,1 г/л, при ЧНЛТ – 7,7±1,6 г/л. Безнефростомное завершение операции применялось в 32,1% случаев в мини-ЧНЛТ, при ЧНЛТ не применялось. Нефростомия при ЧНЛТ составила 85,7%, при мини-ЧНЛТ – 66,7% случаев. Средняя продолжительность послеоперационной госпитализации после мини-ЧНЛТ составила 5 койко-дней, при ЧНЛТ – 7. Таким образом, мини-ЧНЛТ является эффективной и безопасной методикой при солитарном камне почки размером от 2 до 3 см и может заменить традиционную ЧНЛТ.

Ключевые слова: мини-перк, мини-перкутанная нефролитотрипсия, малоинвазивная перкутанная нефролитотрипсия, ЧНЛТ, чрескожная нефролитотрипсия.

S.Kh. Ali, N.A. Grigoryev, E.A. Bezrukov,
V.S. Saenko, Kh.M. Ali, G.N. Akopyan, K.M. Myskov
**COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE EFFECTIVENESS
OF MINIMALLY INVASIVE PERCUTANEOUS NEPHROLITHOTRIPSY (MIP)
AND TRADITIONAL PERCUTANEOUS NEPHROLITHOTRIPSY
WITH KIDNEY STONES FROM 2 TO 3 CM IN SIZE**

The study comparatively analyses patients with a single kidney stone from 2 to 3 cm in size after percutaneous nephrolithotripsy (PCNL) and minimally invasive percutaneous nephrolithotripsy (MIP) on the basis of the urology clinic of the First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov.

The investigation included 55, 27 of them underwent PCNL surgery, and 28 - MIP. We evaluated operation time, the rate of destruction and evacuation of the stone, reduction of the hemoglobin level, the procedure for completing the operation, postoperative hospital stay and intra- and postoperative complications.

Mean duration time of MIP was 47.5 min, PCNL – 60 min. The rate of destruction and evacuation of the stone at MIP was 75.2 mm³ / min, and at PCNL – 157.5 mm³ / min. At MIP, the level of hemoglobin decrease was 2.11±1.1 g / l, at PCNL 7.7±1.6 g / l. At MIP, the non-infective operation termination was applied in 32.1%, at PCNL - not applied. Nephrostomy at PCNL – 85,7%, at MIP – 66,7%. At MIP the average duration of postoperative hospital stay was 5 days, at PCNL – 7 days. Thus, MIP is an effective and safe technique for a solitary kidney stone from 2 to 3 cm in size and can replace conventional PCNL.

Key words: Mini-Perc, minipercutaneous nephrolithotripsy, minimally invasive percutaneous nephrolithotripsy, PCNL, percutaneous nephrolithotripsy.

На сегодняшний день мочекаменная болезнь (МКБ) остается актуальной проблемой, а среди стационарных больных урологического профиля пациенты с МКБ составляют от 25 до 41,5% [1,3,7]. Не менее важен факт медико-социальной значимости МКБ, так как в 11% случаев оперативное лечение данного заболевания заканчивается нефрэктомией, а смертность в послеоперационном периоде достигает 1,3%. В общей структуре причин инвалидности среди урологических больных МКБ составляет 6-14,4%. Кроме того, проблема усугубляется рецидивирующим течением болезни, длительными сроками реабилитации и

потерей трудоспособности в результате утраты функции почки [2,3,4,6,8].

Перкутанная хирургия как самостоятельный метод удаления крупных камней почки нередко в комбинации с дистанционной ударноволновой литотрипсией (ДУВЛ) на сегодняшний день считается наиболее оптимальной [4,8,9,10]. Однако при внутривидеальном расположении лоханки, при крупных камнях и отсутствии расширения чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) применение указанных методов может сопровождаться значительными техническими трудностями, высокой потенциальной травматичностью и

длительным сроком лечения до полной санации почки от конкрементов [11-14].

Перкутанная нефролитотрипсия уже прочно вошла в повседневный арсенал урологической практики, что позволяет быстро и эффективно удалять крупные и кораллоподобные камни почек. Техническое совершенствование метода в сочетании с ростом объема знаний и опыта в этом направлении привело к достижению максимально возможных показателей эффективности и безопасности. В то же время риск развития осложнений, прежде всего кровотечения, несмотря на использование всех инновационных достижений в технологии создания доступа, остается на весьма высоком уровне. Одним из вариантов достижения минимальной травматизации внутрипочечных структур, приводящих к развитию геморрагических осложнений, является уменьшение размеров перкутанного доступа за счет миниатюризации инструмента. Применение нефроскопов для выполнения контактной нефролитотрипсии с диаметром наружного кожуха менее 18 СН классифицируется как минимально инвазивная перкутанная нефролитотрипсия (МИП) или мини-перк. Массовое применение мини-перка в эндоурологической практике сначала было ограничено. Дело в том, что ввиду технических особенностей, обусловленных размерами рабочего канала мини-нефроскопов, не превышающими 5 СН, эффективность дезинтеграции крупных камней была лимитирована. Во многом это было связано с использованием в качестве контактных литотриптеров пневматических, ультразвуковых и электрокинетических источников энергии, которые при соответствующем размере зонда уже не могли дать той высокой производительности, необходимой для работы с большим объемом каменной нагрузки. Кроме того, отсутствовал эффект лапаксии, обуславливающий эффективный клиренс мелких фрагментов. Однако внедрение в урологическую практику гольмиевых лазеров, как высокоэффективного источника и средства дезинтеграции конкрементов с успехом позволило преодолеть все сложности, и мини-перк получил «второе дыхание» [6,8,14].

Несмотря на большие достижения в применении малоинвазивных эндоурологических методов лечения сложных форм камней почек, остается актуальным большинство вопросов, связанных с критерием выбора методики ЧЛНТ (показания, противопоказания и техническое обеспечение). В должной степени не освещены преимущества и недостатки

мини-перкутанной по сравнению со стандартной перкутанной методикой лечения МКБ, а также не определены лечебные мероприятия, направленные на повышение ее эффективности и снижение послеоперационных осложнений [6,8,13].

Данные обстоятельства диктуют дальнейший поиск путей повышения безопасности и эффективности перкутанной хирургии мочекаменной болезни.

Целью нашего исследования стала сравнительная оценка эффективности и безопасности традиционной чрескожной нефролитотрипсии и методики мини-перкутанной нефролитотрипсии при солитарном камне в почке от 2 до 3 см.

Материал и методы

В основу нашей работы лег анализ результатов обследования и лечения 55 пациентов с камнем почки от 2 до 3 см в диаметре, находившихся в урологической клинике Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в период 2013-2016 гг. Данным пациентам выполнено 55 первичных оперативных вмешательств.

Первым этапом работы стало проведение комплекса клинико-лабораторных исследований, а также исследований с помощью современных методов лучевой диагностики, включая УЗИ и мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) с дальнейшим трехмерным моделированием и определением зональной плотности камня. Для эффективного применения литотрипсии в режиме Dusting необходимо понимать не только структурную плотность камня, но и распределение зональной плотности.

Оценка зональной плотности нами проводилась следующим образом. Конкремент разделялся на 3 зоны (периферическая, промежуточная и ядро), в каждой зоне плотность оценивалась в 4-х различных вокселях. При этом по данным анализа интра- и послеоперационных осложнений критерием в пользу высокой вероятности хорошего Dusting-эффекта относили камни с разбросом плотности менее 200 НУ. Тогда как при разбросе структурной плотности камня больше 200НУ была высокой вероятностью формирования крупных фрагментов.

На втором этапе анализировали результаты оперативного лечения с применением разных методик чрескожной нефролитотрипсии.

Результаты и обсуждение

При анализе продолжительности оперативного пособия было отмечено, что среднее время операции в группе МИП 47,5 мин (31,3; 67,5) было меньшим, чем при ЧНЛТ – 60 мин

(50; 65,0) ($p < 0,05$). При этом скорость разрушения и эвакуации камня при МИП составила 75,2 мм³/мин (42,3; 123,4), а при ЧНЛТ – 157,5 мм³/мин (97,5; 216,0).

Из описанных выше данных интраоперационной манипуляции следует, что время проведения стандартной ЧНЛТ с диаметром кожуха 30 Ch достоверно превышало скорость очищения почки от камня при МИП с внутренним диаметром кожуха 16,5Ch ($p > 0,05$). Логичным был бы вывод о большей эффективности ЧНЛТ перед МИП при камнях 2-3 см. Однако обращает на себя внимание общая продолжительность оперативных пособий. Время операции при МИП достоверно меньше, чем при ЧНЛТ. Одним из кардинальных отличий этих двух систем является так называемый гидродинамический эффект, наблюдаемый при МИП, – эффект «пылесоса». Эффект возникает за счет технических особенностей характеристик системы МИП, что экспериментально подтверждено.

Оценка снижения уровня гемоглобина продемонстрировала, что в группе наблюдений МИП уровень снижения был достоверно меньшим по сравнению с традиционной ЧНЛТ ($2,11 \pm 1,1$; $7,7 \pm 1,6$ соответственно; $p > 0,05$).

При анализе методик заключительных этапов операции обращает на себя внимание, что безнефростомное дренирование ЧЛС применялось чаще при МИП (32,1%), при проведении которой операция завершалась установкой катетера-стента с внутренним дренированием в 5 наблюдениях, однопетлевого мочеточникового катетера с наружным выведением – в 4 наблюдениях. При ЧНЛТ такая методика применялась только в одном наблюдении. Нефростомия применялась чаще при ЧНЛТ – 85,7%, чем при МИП – 66,7 %. Методика завершения операции оказала влияние и на послеоперационные сроки пребывания пациентов в стационаре. Так при МИП средняя продолжительность послеоперационной госпитализации составила 5 койко-дней (4,5; 9,0) и оказалась достоверно меньшей, чем при ЧНЛТ, – 7 койко-дней (7,0; 9,0); ($p > 0,05$). При этом отмечена линейная связь между послеоперационными койко-днями и видом завершения оперативного пособия.

Проведенный анализ показывает, что МИП с меньшим диаметром кожуха сохраняет эффективность за счет особенностей конструкции кожуха, сокращает время пребывания больного в стационаре из-за более вероятного завершения операции с помощью методики безнефростомного дренирования ЧЛС и меньшего снижения уровня гемоглобина.

Полученные данные свидетельствуют о том, что МИП более эффективный и безопасный метод лечения камней почек от 2 до 3 см по сравнению со стандартной ЧНЛТ.

По нашему мнению, на основании вышеприведенных статистически достоверных данных при выборе перкутанного пособия с запланированным на дооперационном этапе формированием одного доступа при камне почки от 2 до 3 см приоритетной является методика МИП вне зависимости от расположения камня и его плотности. Выбор данного вмешательства будет способствовать более короткому послеоперационному периоду.

При МИП лихорадка в послеоперационном периоде встречалась в 2 (4,1%) наблюдениях, интраоперационное кровотечение – в 1 (2%), конфликт с плеврой – в 1 (2%), резидуальные фрагменты – в 1 (2%), Secondlook nephroscopy – в 1 (2%) случае. Общее количество осложнений при МИП составило 12,1% (6 случаев из 48).

При ЧНЛТ в раннем послеоперационном периоде кровотечения встречались в 2 (4,2%) наблюдениях, лихорадка – в 2 (4,2%), резидуальные фрагменты – в 2 (4,2%), Secondlook nephroscopy – в 2 (4,2%) наблюдениях, что суммарно составило 16,8% (8 случаев из 48).

Таким образом, полученные данные говорят о МИП, как о более эффективном и безопасном методе лечения камней почек от 2 до 3 см по сравнению со стандартной ЧНЛТ.

Оценив сравнительные характеристики обеих методик при статистически равных исходных параметрах камня (размер, плотность и время операции), мы установили равную эффективность лечения пациентов как при ЧНЛТ, так и при МИП. Однако уровень снижения гемоглобина в группе МИП относительно группы ЧНЛТ меньше. Анализ видов завершения операций показал, что методика безнефростомного дренирования ЧЛС позволяет добиться меньшего срока пребывания в стационаре. В нашем исследовании при размерах камней от 2 до 3 см описанная методика применялась только при МИП. По нашему мнению, это связано с тем, что меньший диаметр инструмента приводит к меньшей травме паренхимы почки и тем меньше вероятность клинически незначимого капиллярного кровотечения. Данный вид кровотечения не приводит к серьезным осложнениям, однако может послужить источником формирования сгустков крови в ЧЛС, которые в послеоперационном периоде могут мигрировать в мочеточник и вызвать его обструкцию.

Заключение

На основании вышеприведённых статистически достоверных данных в выборе перкутанного пособия с запланированным на дооперационном этапе формированием одного доступа при камне почки от 2 до 3 см при-

оритетным должно быть использование методики МИП вне зависимости от расположения камня и его плотности. Выбор данной методики обуславливает эффективность и безопасность операции и короткий послеоперационный период.

Сведения об авторах статьи:

Али Станислав Хусейнович – к.м.н., врач-уролог 1 урологического отделения Клиники урологии УКБ № 2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Адрес: 119991, г. Москва, ул. Б. Пироговская, 2, стр. 1.

Григорьев Николай Александрович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой урологии Медицинской школы АО «Европейский медицинский центр». Адрес: 129090, г. Москва, ул. Щепкина, 35.

Безруков Евгений Алексеевич – д.м.н., профессор кафедры урологии, зав. 1 урологическим отделением Клиники урологии УКБ №2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Адрес: 119991, г. Москва, ул. Б. Пироговская, 2, стр. 1.

Саенко Владимир Степанович – д.м.н., профессор кафедры урологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Адрес: 119991, г. Москва, ул. Б. Пироговская, 2, стр. 1.

Али Хусейн Махмуд – к.м.н., ассистент кафедры урологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Адрес: 119991, г. Москва, ул. Б. Пироговская, 2, стр. 4.

Акопян Гагик Нерсесович – к.м.н., доцент кафедры урологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Адрес: 119991, г. Москва, ул. Б. Пироговская, 2, стр. 1.

Мысков Константин Михайлович – клинический ординатор кафедры урологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Адрес: 119991, г. Москва, ул. Б. Пироговская, 2, стр. 1. E-mail: info@urologypro.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аляев, Ю.Г. Растительный препарат канефрон Н в лечении больных мочекаменной болезнью / Ю.Г. Аляев [и др.] // Урология. – 2012. – № 6. – С. 22-25.
2. Аполихин, О.И. Мочекаменная болезнь как новый компонент метаболического синдрома / О.И. Аполихин, А.А. Камалов, Д.А. Гусакова, Е.А. Ефремов // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 2. – С. 117.
3. Глыбочко, П.В. Диагностика и лечение мочекаменной болезни. Что изменилось за последние 20 лет? / П.В. Глыбочко, Н.А. Лопаткин, Ю.Г. Аляев, Н.Д. Ахвледиани // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2011. – Т. 1, № 3. – С. 6-20.
4. Мартов, А.Г. Перкутанная эндохирургия коралловидного нефролитиаза / А.Г. Мартов, А.А. Лисенок, А.С. Андронов, С.А. Серебряный // Медицинский вестник Эрбуни. – 2008. – № 4. – С. 17-18.
5. Мартов, А.Г. Эффективность и перспективы современной эндоурологии / А.Г. Мартов, Н.А. Лопаткин // Материалы X съезда российских урологов. Москва, 1-3 октября 2002 г. – М., 2012. – С. 675-679.
6. The "all-seeing needle": initial results of an optical puncture system confirming access in percutaneous nephrolithotomy / MJ Bader [et al.] // European urology. – 2011. – Vol. 59. – P. 1054-1059.
7. First clinical experience with extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves / C Chaussy [et al.] // J Urol. – 1982. – Vol. 127. – P. 417-420.
8. Cracco CM. ECIRS (endoscopic combined intrarenal surgery) in the galdakao- modified supine valdivia position: a new life for percutaneous surgery? / CM Cracco // World J Urol. – 2011. – Vol. 29(6). – P. 821-827. doi: 10.1007/s00345-011-0790-0.
9. A novel technique of ultra- mini-percutaneous nephrolithotomy: introduction and an initial experience for treatment of upper urinary calculi less than 2 cm / J Desai [et al.] // BioMed research international. – 2013. – Vol. 2013. – P. 790-793.
10. Duty B. The debate over percutaneous nephrolithotomy positioning: a comprehensive review / Duty B. // J Urol. – 2011. – Vol. 186(1). – P. 20-25.
11. Factors affecting stone free rate and complications of percutaneous nephrolithotomy for treatment of staghorn stone / AR El-Nahas [et al.] // Urology. – 2012. – Vol. 79, № 6. – P. 1236-1241.
12. Galvin DJ. The contemporary management of renal and ureteric calculi / DJ Galvin, MS Pearle // BJU Int. – 2006. – Vol. 98(6). – P. 1283-1288.
13. Méndez Probst CE. Preoperative indications for percutaneous nephrolithotripsy in 2009 / CE Méndez Probst // J Endourol. – 2009. – Vol. 23(10). – P. 1557-1561.
14. Ganpule AP. Multiperc versus single perc with flexible instrumentation for staghorn calculi / AP. Ganpule // J Endourol. – 2009. – Vol. 23(10). – P. 1675-1678.
15. Factors affecting fever following percutaneous nephrolithotomy: a prospective clinical study / M. Gonen [et al.] // J Endourol. – 2008. – Vol. 22(9). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18811569>.

УДК 612.612: 616.61-008.64

© Коллектив авторов, 2017

В.Н. Павлов, А.Р. Загитов, Ф.Н. Мухамедьянов, В.З. Галимзянов,
А.А. Казихинуров, Т.Р. Габдрахимов, К.Р. Хамидуллин,
Д.И. Байтуллин, И.М. Шарипов, У.В. Хасанов, Р.Р. Абдуллин
**КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ
У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК V СТАДИИ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

Эректильная дисфункция (ЭД) остается актуальной проблемой у мужчин с хронической болезнью почек (ХБП) V стадии. Использование ингибиторов ФДЭ-5 в комплексе с упражнениями для мышц дна таза позволяет добиться хороших результатов в лечении ЭД у пациентов с ХБП V стадии после трансплантации почки (ТП). Однако есть часть пациентов, у

которых неэффективна любая пероральная фармакотерапия. Метод терапии локальным отрицательным давлением (ЛОД) полового члена у данной категории пациентов позволяет добиться физиологической эрекции без применения каких-либо инвазивных манипуляций.

Ключевые слова: эректильная дисфункция, хроническая болезнь почек V стадии, терапия локальным отрицательным давлением.

V.N. Pavlov, A.R. Zagitov, F.N. Mukhamedyanov, V.Z. Galimzyanov,
A.A. Kazikhinurov, T.R. Gabdrakhimov, K.R. Khamidullin,
D.I. Baytullin, I.M. Sharipov, U.V. Khasanov, R.R. Abdullin

COMBINED THERAPY OF ERECTILE DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC V KIDNEY DISEASE

Erectile dysfunction (ED) remains an urgent problem in men with chronic V kidney disease. The use of PDE-5 inhibitors in combination with exercises for the pelvic floor muscles allows to achieve good results in the treatment of ED in patients with V stage CKD after kidney transplantation (TP). However, there are some patients for whom any oral pharmacotherapy is ineffective. The method of therapy with local negative pressure (LOD) of the penis in this category of patients can help to achieve a physiological erection without the use of any invasive manipulation.

Key words: erectile dysfunction, V stage chronic kidney disease, local negative pressure therapy.

На сегодняшний день во всем мире насчитывается более 2,5 млн. больных с хронической болезнью почек (ХБП) [1-4]. Ежегодный прирост больных с ХБП V стадии в среднем составляет 10-12% [5]. По данным различных авторов от 40 до 70% пациентов с ХБП V стадии предъявляют жалобы на нарушение эректильной функции (ЭФ). Более 30% пациентов с ХБП V стадии составляют лица молодого возраста, и для них очень важно после трансплантации почки (ТП) восстановление ЭФ [6, 7]. Лечение больных с эректильной дисфункцией (ЭД) после ТП продолжает оставаться сложной и во многом нерешенной задачей. Существующие на сегодняшний день зарегистрированные в РФ пероральные ингибиторы ФДЭ-5 позволяют получить положительные результаты у 60-70% больных. Однако имеются пациенты, у которых неэффективна любая пероральная фармакотерапия. В настоящее время одним из самых популярных андрологических методов в лечении ЭД является фаллодекомпрессия, основанная на воздействии локального отрицательного давления на половой член [8]. Все вышеизложенное явилось основанием для проведения данного исследования.

Целью исследования являлось улучшение диагностики и результатов лечения эректильной дисфункции у пациентов после трансплантации почки.

Материал и методы

Проспективное исследование проведено на репрезентативной выборке, основанной на результатах комплексного обследования и лечения пациентов с ХБП V стадии в период с сентября 2013 г. по февраль 2016 г. в клинике урологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России на базе отделения урологии, гемодиализа и хирургического отделения № 5 (отделение трансплантации органов) Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова МЗ РБ. Нами проанализированы 28 пациентов с

функционирующим трансплантатом почки, которым сосудистый анастомоз артерии трансплантата производился с наружной подвздошной артерией по типу конец-в-бок.

Первичной причиной развития ХБП V стадии у изучаемых больных являлся хронический гломерулонефрит. Пациенты с другими заболеваниями: поликистоз почек, хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь, системная красная волчанка, сахарный диабет – были исключены из исследования. Пациенты были сопоставимы по возрасту и сопутствующим заболеваниям.

Все пациенты в зависимости от вида лечения были разделены на 2 группы:

1-я группа была представлена 13 пациентами, получавшими пероральные ингибиторы ФДЭ-5 (средний возраст пациентов составил $35,3 \pm 1,8$ года); 2-я группа – 15 пациентов, получавших комплексное лечение – пероральные ингибиторы ФДЭ-5, ЛОД-терапию и упражнения для мышц дна таза (средний возраст пациентов составил $36,3 \pm 2,1$ года).

Критерии включения в исследование: мужчины с сохранной ЭФ, наличием постоянного полового партнера, стабильной функцией трансплантата, отсутствием сопутствующих заболеваний в стадии обострения или декомпенсации (сахарный диабет и артериальная гипертензия II-III стадий и др.), перенесшие ТП в правую подвздошную область. Все участники исследования давали информированное подписанное согласие.

Анализ анамнестических и клинических данных оценки эректильной и сексуальной функций проводили по шкале Международного индекса эректильной функции (МИЭФ-5). Для диагностики гемодинамики сосудов полового члена использовали ультразвуковое исследование с доплерографией артерий полового члена, которое выполняли до и после интракавернозной фармакологической нагрузки.

В исследовании использовался ультразвуковой доплеровский детектор кровотока «SonoScape SSI-8000» (Китай).

Критерии пенильного кровотока определялись по результатам обследования груп-

пы контроля, состоящей из 25 здоровых добровольцев в возрасте 21 года – 35 лет без жалоб на нарушение ЭФ. Показатели гемодинамики при физиологической норме отражены в табл. 1.

Таблица 1

Средние показатели кровотока в кавернозных артериях в норме при ультразвуковой доплерографии (n=25)		
Показатели кровотока при доплерографии	Кавернозные артерии справа и слева	
	в покое	с фарм. нагрузкой
V_{max} , см/с	12,0±1,9	35,0±3,3
V_{min} , см/с	3,0±1,7	3,0±1,8
RI	0,87±0,06	0,87±0,08

В лечении ЭД у пациентов через месяц после ТП мы применяли препараты первой линии ингибиторов ФДЭ-5 (тадалафил 5мг перорально ежедневно в течение 2 месяцев, далее индивидуально подбирали дозировку от 5 до 20 мг в сутки), специальный комплекс упражнений для мышц дна таза для улучшения кровоснабжения пениса, а также ЛОД-терапию в первые 10 дней ежедневно в течение 10-15 минут, далее 3 раза в неделю.

Результаты и обсуждение

Нами проведена оценка ЭФ у 28 пациентов после трансплантации почки в зависи-

мости от вида лечения. Сроки наблюдения составили 12 месяцев.

До лечения, согласно результатам анкетирования, у пациентов 1-й группы легкая степень ЭД по шкале МИЭФ-5 наблюдалась у 4 (30,7%) пациентов, средняя – у 5 (38,6%) и тяжелая степень – у 4 (30,7%) пациентов. Во 2-й группе легкая степень ЭД была у 3 (20,0%), средняя – у 7 (46,6%) и тяжелая – у 5 (33,3%) пациентов.

Динамика показателей шкалы МИЭФ – 5 в различные сроки у пациентов после ТП представлена на рисунке.

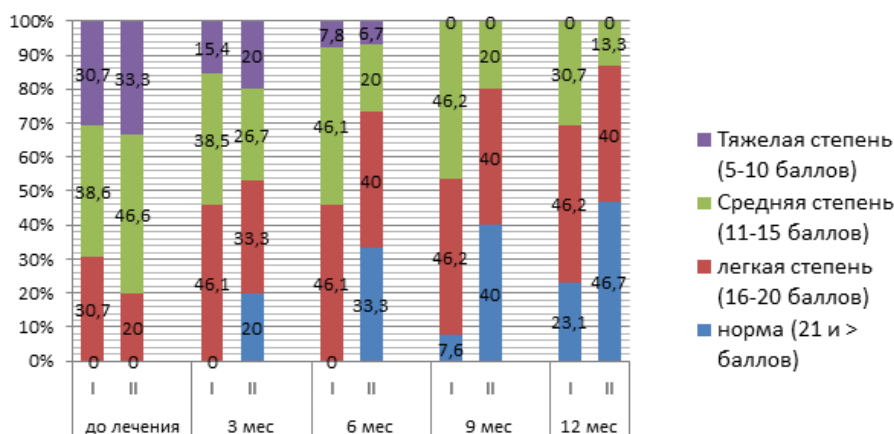


Рис. Динамика тяжести ЭД в течение 12 месяцев после трансплантации почки по данным шкалы МИЭФ-5 (n=28); достоверность различий до лечения, через 3, 6, 9 и 12 месяцев лечения – $P < 0,05$

При комплексной оценке субъективного статуса по данным шкалы МИЭФ-5 в 1-й группе через год после ТП нормальная ЭФ отмечалась у 3 (23,1%) больных, легкая степень ЭД выявлена у 6 (46,2%), средняя степень – у 4 (30,7%) больных. Пациентов с тяжелой степенью ЭД не было. Таким образом, к концу года после ТП 9 (69,3%) пациентов из 1-й группы были удовлетворены половой жизнью по данным шкалы МИЭФ-5.

У пациентов 2-й группы по данным шкалы МИЭФ-5 через год после трансплантации почки нормальная ЭФ отмечалась у 7 (46,7%) больных, легкая степень ЭД выявлена у 6 (40,0%), средняя степень – у 2 (13,3%) больных. Пациентов с тяжелой степенью к

концу лечения не отмечалось. Таким образом, к концу года после ТП с последующей пенильной реабилитацией 13 (86,7%) пациентов 2-й группы были удовлетворены половой жизнью по данным шкалы МИЭФ-5.

Результаты ультразвуковой доплерографии сосудов полового члена у пациентов после ТП представлены в табл. 2.

Через месяц после ТП по данным максимальной систолической скорости кровотока в правой кавернозной артерии у пациентов 1- и 2-й групп отмечается снижение артериального притока до $27,4 \pm 2,24$ см/с и $28,2 \pm 2,31$ см/с соответственно, что говорит о недостаточной артериальной перфузии полового члена.

Показатели ультразвуковой доплерографии сосудов полового члена у пациентов после ТП через 12 месяцев (n=28)

Группы	Показатели кровотока при доплерографии	Кавернозные артерии			
		правая		левая	
		в покое	с фарм. нагрузкой	в покое	с фарм. нагрузкой
1-я	V _{max} , см/с	13,12±3,66	32±3,44	13,32±3,77	33±3,56*
	V _{min} , см/с	2,14±0,69*	5,1±2,11	2,34±0,72	5,2±2,23*
	RI	0,76±0,12	0,77±0,15	0,80±0,11	0,80±0,14*
2-я	V _{max} , см/с	15,72±2,46	40,1±2,66	16,22±2,16	40,0±2,77
	V _{min} , см/с	2,43±0,89*	4,6±1,46	2,24±0,91	4,7±1,36*
	RI	0,85±0,15	0,85±0,14	0,85±0,14	0,86±0,16

* P < 0,05 – различия между показателями микроциркуляции до лечения и через 12 месяцев лечения.

Через 12 месяцев после ТП максимальная систолическая скорость кровотока в правой кавернозной артерии в 1-й группе составила 32,0±3,44 см/с, а во 2-й группе – 40,1±2,66 см/с (табл. 3). Разница значений артериального притока на 8 см/с свидетельствует об артериальной недостаточности перфузии полового члена у пациентов 1-й группы. Таким образом, в ходе проведенного лечения через год после ТП у пациентов 2-й группы

показатели УДС полового члена оказались достоверно выше, чем у пациентов 1-й группы и приблизились к значениям группы сравнения.

Заключение

Локальное компрессионное-декомпрессионное баровоздействие при ЭД у пациентов после ТП может быть применено в сочетании с ингибиторами ФДЭ-5 и позволит улучшить результаты лечения данной категории пациентов.

Сведения об авторах статьи:

Павлов Валентин Николаевич – чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой урологии с курсом ИДПО, ректор ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: vpavlov3@yandex.ru.

Загитов Артур Раусович – д.м.н., профессор кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: artur.zagitov@inbox.ru.

Мухамедьянов Фаил Низаметдинович – аспирант кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: muchamedjanov@yandex.ru.

Галимзянов Виталий Захитович – д.м.н., профессор кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Казихинуров Альберт Альфредович – д.м.н., профессор кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Габдрахимов Тимур Ринатович – врач-уролог ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Республике Башкортостан». Адрес: 450000 г. Уфа, ул. Карла Маркса, 59

Хамидуллин Камиль Ринатович – аспирант кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Байтуллин Денис Ильдарович – клинический ординатор кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Шаринов Ильяс Маратович – клинический ординатор кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Хасанов Урал Вакилевич – клинический ординатор кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Абдуллин Раиль Равилович – клинический ординатор кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бикбов, Б.Т. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью методами перитонеального диализа и трансплантации почки в Российской Федерации в 1998-2011 гг. / Б.Т. Бикбов, Н.А. Томилина // Нефрология и диализ. – 2014. – Т. 16, № 2. – С. 192-227.
2. Томилина, Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1999-2005 гг. / Н.А. Томилина // Нефрология и диализ. – 2007. – № 1. – С. 3-45.
3. Navaneethan, S.D. Prevalence and correlates of self-reported sexual dysfunction in CKD: a meta-analysis of observational studies/ S.D. Navaneethan, M. Vecchio, D.W. Johnson, V. Saglimbene, Graziano G [et al.]// Am J Kidney Dis. – 2010. – Vol. 56. – P. 670-85.
4. Prevalence and determinants of erectile dysfunction in hemodialysis patients/ S.E. Rosas [et al.]// Kidney Int. 2001. – Vol.59. – P. 2259-66.
5. Iglesias P. Gonadal dysfunction in men with chronic kidney disease: clinical features, prognostic implications and therapeutic options. / P. Iglesias, J.J. Carrero, J.J. Díez // J. Nephrol. – 2012. – № 25(1). – P.31-42.
6. Malavaud B. High prevalence of erectile dysfunction after renal transplantation/ B. Malavaud, L. Rostaing, P. Rischmann, J.P. Sarraon, D. Durand // Transplantation. – 2000. – Vol. 69. – P. 2121-2124.
7. Renal transplantation does not improve erectile function in hemodialysed patients / V. Mirone [et al.] // Eur Urol. – 2009. – Vol. 56. – P. 1047-1054.
8. Effect of the use of internal iliac artery for renal transplantation of penile vascularity and erectile function: a prospective study/ M.S. El-Bahnasawy [et al.] // J Urol. – 2004. – Vol.172. – P. 2335-2339.
9. Hefty T.B. Complications of renal transplantation: the practising urologist's role/ T.B. Hefty// AUA Update. – 1991. – Vol.10(lesson 8). – P. 58-63.

К.К. Яхин, А.Р. Нуртдинов, М.Э. Ситдыкова
**ОСОБЕННОСТИ ЛИЧНОСТИ И ПСИХИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ
С ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
*ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Казань*

Среди урологической патологии у мужчин пожилого и старческого возраста доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является самой распространенной. Целью исследования явилось выявление особенностей личности и психического состояния пациентов с ДГПЖ, приверженных и не приверженных к хирургическому лечению.

В исследование включены 80 пациентов с ДГПЖ, из которых 42-м выполнена чреспузырная аденомэктомия, а 38 пациентов отказались от оперативного вмешательства. Обследование проводили с помощью стандартного диагностического алгоритма. Все пациенты были разделены на 2 группы: прооперированные (аденомэктомия) и отказавшиеся от хирургического лечения. Особенности личности и психического ее состояния исследовали с помощью анкетирования пациентов. Результаты проведенных исследований по изучению психосоматического состояния пациентов позволяют заключить, что у пациентов, согласившихся на радикальную операцию (аденомэктомию), выявлен астено-вегетативный синдром, а у пациентов, отказавшихся от оперативного лечения и отдавших предпочтение медикаментозной терапии, отмечены нарушения в психическом состоянии – тревожно-депрессивный синдром.

Ключевые слова: аденомэктомия, особенность личности и психическое состояние.

K.K. Yakhin, A.R. Nurtdinov, M.E. Sitdykova
**FEATURES OF PERSONALITY AND MENTAL STATE
OF PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA**

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is the commonest urologic pathology among male patients of old and senile age. The study aimed to determine features of personality and mental state of patients with BPH treated and not treated surgically.

The study included 80 patients with BPH, 42 of which underwent intravesical adenectomy, 38 – refused surgical intervention. The survey included a standard diagnostic algorithm. All patients were divided into 2 groups: operated (adenectomy) and those who refused surgical treatment. All patients were examined for personality characteristics and mental state by getting through questionnaire. The conducted researches on studying psychosomatic condition of patients allow to conclude that in patients who agreed to a radical operation - adenectomy, the main manifestations were based on the symptomatology of the underlying disease (astheno-vegetative syndrome); patients who refused surgical treatment and gave preference to medical therapy, revealed violations in the mental state in the form of an anxiety-depressive syndrome.

Key words: adenectomy, personality peculiarity and mental state.

Среди урологической патологии у мужчин пожилого и старческого возраста доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является самой распространенной [8].

В настоящее время для лечения ДГПЖ применяются медикаментозная терапия, которая является лишь симптоматической, а также эндоскопические методы лечения и аденомэктомия [1,2,4,10,12,13].

Радикальным методом лечения больных с ДГПЖ является аденомэктомия, позволяющая устранить инфравезикальную обструкцию и ирритативную симптоматику [3,5,8,9]. Однако не всегда пациенты соглашаются на хирургическое лечение, откладывая его на неопределенный срок, принимая препараты в рамках симптоматической терапии.

Цель исследования – выявить особенности личности и психического состояния пациентов с ДГПЖ, приверженных и не приверженных к хирургическому лечению.

Материал и методы

В исследовании приняло участие 80 пациентов с установленным диагнозом ДГПЖ 2-й стадии. Из них 42 больных подверглись радикальной аденомэктомии (1-я группа), а 38

(2-я группа) отказались от оперативного вмешательства и отдали предпочтение медикаментозной терапии.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (EAU), все пациенты были обследованы с использованием стандартного диагностического алгоритма, включающего:

1. Обязательные методы исследования – анализ жалоб пациента по Международной системе оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы (IPSS) в баллах, анализ качества жизни QoL в баллах, физикальное обследование, пальцевое ректальное обследование предстательной железы и семенных пузырьков, общий анализ мочи, оценка функционального состояния почек по определению уровня сывороточного креатинина, анализ сыворотки крови для определения уровня простатического специфического антигена (ПСА).

2. Рекомендуемые методы исследования – урофлоуметрия, ультразвуковое определение количества остаточной мочи.

3. Факультативные методы исследования – трансабдоминальное и трансуретральное УЗИ (ТРУЗИ), экскреторная урография.

У всех обследованных пациентов были показания к открытому хирургическому вмешательству. Однако 38 пациентов на момент осмотра и установки диагноза от хирургического лечения воздержались, хотя понимали, что в будущем такой вид лечения неизбежен. Для определения причин, по которым пациенты 2-й группы откладывали операцию, нами была поставлена задача изучить клинические проявления ДГПЖ и особенности личности и психического состояния пациентов обеих групп после

получения их согласия на дополнительное обследование психосоматического статуса.

Для решения этой задачи использовали методики определения психосоматического состояния, включающие опросник невротизации Яхина–Менделевича [14] и стандартизированный многопрофильный опросник личности (СМОЛ) [6, 7].

Результаты и их обсуждение

Результаты проведенного обследования пациентов обеих групп представлены в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика клинических проявлений основного заболевания – ДГПЖ			
Показатели	1-я группа, М±m	2-я группа, М±m	P
Оценка тяжести заболевания (IPSS), балл	23,58±0,95	16,05±0,86	<0,001
Индекс качества жизни (IPSS), балл	4,68±0,17	3,45±0,16	<0,001
Умакс, мл/с	7,64±0,40	8,5±0,76	<0,001
Уср, мл/с	4,06±0,45	5±0,10	<0,001
Объем предстательной железы, см ³	67,23±2,38	67,8±3,58	>0,05
Объем остаточной мочи, мл	61,3±8,8	68,2±5,16	<0,001

P – коэффициент достоверности изменений по сравнению с группой пациентов без симптомов ДГПЖ.

Сравнительный анализ полученных результатов обследования пациентов с ДГПЖ показал, что у пациентов обеих групп были абсолютные показания к хирургическому вмешательству, так как у них имели место снижение скорости мочеиспускания (7,64±0,40 и 8,5±0,76 мл/с соответственно), высокая оценка тяжести заболевания (23,58±0,95 и 16,05±0,86 балла соответственно) и низкий уровень качества жизни (4,68±0,17 и 3,45±0,16 балла соответственно). Кроме того, по данным объективного обследования у всех 80 пациентов были установлены: увеличенный объем предстательной железы (67,23±2,38 см³; 67,8±3,58 см³) и объем остаточной мочи

(61,3±8,8 мл; 68,2±5,16 мл), что также обосновывает показания к хирургическому лечению.

Для выявления связи отказа от хирургического лечения с предположительно имеющимися особенностями психосоматического статуса нами был использован опросник невротизации Яхина–Менделевича (1979), который позволил выявить предикторы выбора метода лечения. Анкетирование проводилось с согласия пациентов после полного стандартного обследования по поводу ДГПЖ, обоснования диагноза и показаний к хирургическому лечению. Анкета содержала перечень состояний, которые пациенты отмечали у себя (табл. 2).

Таблица 2

Психологические и психические предикторы выбора оперативного и неоперативного вмешательства (опросник невротизации Яхина–Менделевича), %			
Состояние самочувствия пациентов за последний период времени	1-я группа	2-я группа	P
Поверхностный и беспокойный сон	55	40	<0,001
Затрудненное засыпание	62,50	20	<0,001
Повышенная утомляемость, усталость	75	50	<0,001
Снижение работоспособности	50	25	<0,001
Рассеянность и невнимательность	55	40	<0,001
Снижение потребности в интимной жизни	90	75	<0,001
Раздражительность и вспыльчивость	35	55	<0,001
Неспособность радоваться жизни и получать удовольствие	50	10	<0,001
Тревога и беспокойство	75	100	<0,001
Потливость	52,5	20	<0,001
Обидчивость	57,5	20	<0,001
Стремление к одиночеству	25	50	<0,001
Скованность и неуверенность в незнакомой обстановке	45	65	<0,001
Частые головные боли	62,5	20	<0,001
Красные пятна на лице при волнениях и расстройствах	60	30	<0,001
Перепады настроения	55	40	<0,001
Чувство вины	40	70	<0,001

P – коэффициент достоверности различий между пациентами 1- и 2-й групп.

Анализ результатов анкетирования показал, что для группы пациентов, отказавшихся от хирургического лечения (2-я группа), основными показателями нарушения психо-

соматического статуса были: тревога, повышенная утомляемость, скованность, неуверенность, стремление к одиночеству, чувство вины. Для пациентов, согласившихся на опе-

ративное вмешательство, проявления нарушений психосоматического статуса основывались на симптоматике основного заболевания ДГПЖ (поверхностный сон, затрудненное засыпание, головные боли, усталость, раздражительность в связи симптоматикой заболевания, потребность в интимной жизни).

Для личностной характеристики пациентов использовался стандартизированный многопрофильный опросник (СМОЛ), результаты анкетирования по которому представлены в табл. 3.

Анализ результатов анкетирования по СМОЛ показал, что для группы пациентов, отказавшихся от хирургического лечения (2-я группа), основными показателями нарушения психосоматического статуса были депрессия

(неспособность принимать решения самостоятельно, неуверенность в себе, склонность к тревогам, отчаянность), истерия (склонность к неврологическим защитным реакциям конверсионного типа, при которых пациенты используют симптомы соматического заболевания как средство избегания ответственности и все проблемы решают «уходом в болезнь»). Основными показателями для пациентов, согласившихся на операцию аденомэктомии, были паранойяльность (склонность к формированию «сверхценных» идей, агрессивность, злопамятность), шизоидность (повседневные радости и горести не вызывают эмоционального отклика), гипомания (приподнятое настроение, активность, энергичность, но интересы поверхностные).

Таблица 3

Личностная характеристика пациентов (по СМОЛ), балл

Шкалы, отражающие определенное свойство личности	1-я группа	2-я группа	P
Ипохондрия	58,0±1,3	59,55±1,44	>0,05
Депрессия	43,2±1,4	46,45±1,39	<0,05
Истерия	40,79±1,77	44,8±1,73	<0,05
Психопатия	38,73±1,62	37,55±1,01	>0,05
Паранойяльность	36,8±1,45	27,2±1,29	<0,001
Психастения	56,8±1,67	56,55±1,19	>0,05
Шизоидность	53,2±1,24	51,4±0,96	<0,05
Гипомания	39,1±1,61	36,75±1,06	<0,05

P – коэффициент достоверности различий между пациентами 1- и 2-й групп.

Анализ результатов анкетирования показал, что у пациентов 1-й группы выявлен астеновегетативный синдром, однако это не препятствовало выбору хирургического лечения и подтверждало способность пациента объективно оценить его необходимость.

В то время как пациенты, отказавшиеся от хирургического лечения, в силу выраженности симптомов невротизации не воспринимали объективное убеждение в необходимости хирургического лечения ни в одном из случаев. Все пациенты с тревожно-депрессивным синдромом продолжали медикаментозное лечение.

Углубленное обследование показало, что предикторами согласия на хирургическое лечение или отказ от лечения являются две группы факторов. Первая группа обусловлена клиническими проявлениями ДГПЖ, которые по всем показателям, кроме объема предстательной железы, достоверно отличаются у лиц, отказавшихся от хирургического лечения, более тяжелыми проявлениями клинической симп-

томатики (тяжесть заболевания (IPSS), качество жизни (IPSS), V_{макс.}, V_{ср.} предстательной железы, объем остаточной мочи).

Вторая группа факторов обусловлена особенностями личности и текущего психического состояния обследованных. У пациентов, согласившихся на оперативное вмешательство, выявлен астеновегетативный синдром, который основывался на симптоматике основного заболевания. У пациентов, отказавшихся от хирургического лечения, основными показателями нарушений психосоматического статуса был тревожно-депрессивный синдром.

Таким образом, оценка психического состояния пациентов с ДГПЖ, приверженных и не приверженных к хирургическому лечению, и определение особенностей личности методом анкетирования (с согласия пациента) позволяют специалисту-урологу по результатам беседы с пациентом о методах лечения по поводу ДГПЖ предположить выбор пациента и обоснованно назначить симптоматическую терапию.

Сведения об авторах статьи:

Яхин Каусар Камилевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой психиатрии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Адрес: 420012, г. Казань, ул. Волкова, 80. Тел./факс: 8(843)264-32-73. E-mail: psychiatry-kgmu@mail.ru.

Нуртдинов Айрат Робертович – аспирант кафедры урологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49. E-mail: ayratik-88@mail.ru.

Ситдыкова Марина Эдуардовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой урологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49. Тел./факс: 8(843)236-76-47. E-mail: sitdikovaM@telebit.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аляев, Ю.Г. Комбинированное применение тамсозина и финастерида перед трансуретральной резекцией простаты / Ю.Г. Аляев, Л.М. Рапопорт, Д.Г. Цариченко // Эффективная фармакотерапия в урологии. – 2010. – № 3. – С. 6-8.
2. Как можно предотвратить прогрессирование заболевания? / Ю.Г. Аляев [и др.] // Consilium medicum. – 2008. – Т. 10, № 4. – С. 22-24.
3. О выборе способа аденомэктомии / О.И. Братчиков [и др.] // Пленум Всероссийского научного общества урологов : тез. докл. – Курск, 1993. – С. 26-27.
4. Винаров А.З. Медикаментозное лечение больных гиперплазией предстательной железы: дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1999. – 273 с.
5. Винаров, А.З. Гиперплазия предстательной железы. Современное лечение / А.З. Винаров, Э.Г. Асламазов // Материалы X Российского съезда урологов. – М., 2002. – С. 33-42.
6. Зайцев, В.П. Вариант психологического теста Mini-Mult / В.П. Зайцев // Психологический журнал. – 1981. – № 3. – С. 118-123.
7. Зайцев, В.П. Психологический тест СМОЛ / В.П. Зайцев // Актуальные вопросы восстановительной медицины. – 2004. – № 2. – С. 17-19.
8. Современные аспекты оперативного лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы / А.А. Камалов [и др.] // Урология. – 2004. – № 1. – С. 30-34.
9. Наш опыт хирургического лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы / Б.К. Комяков [и др.] // Материалы X Российского съезда урологов. – М., 2002. – С. 125-126.
10. Лопаткин, Н.А., Доброкачественная гиперплазия предстательной железы / под ред. Н.А. Лопаткина. – М., 1999. – 216 с.
11. Лопаткин, Н.А. Урология. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2004. – 335 с.
12. Мартов, А.Г. Опыт применения дутастерида (Аводарт) перед трансуретральной резекцией доброкачественной гиперплазии простаты больших размеров / А.Г. Мартов, Д.В. Ергаков // Первый Российский конгресс по эндокринологии: тез. докл. – М., 2008. – С. 64-65.
13. Пушкар, Д.Ю. Современный алгоритм обследования и лечения больных аденомой предстательной железы / Д.Ю. Пушкар, П.И. Раснер // Урология. – 2007. – № 3. – С. 87-94.
14. Яхин, К.К. Клинический опросник для выявления и оценки невротических состояний / К.К. Яхин, Д.М. Менделевич // Клиническая и медицинская психология: практическое руководство. – М., 1998. – 563 с.

УДК 575.174.015.3

© Коллектив авторов, 2017

Э.Б. Имаева¹, Т.Р. Насибуллин¹, Я.Р. Тимашева¹, В.В. Эрдман¹,
И.А. Туктарова¹, Л.И. Хабибрахманова¹, Г.Х. Мирсаева², О.Е. Мустафина^{1,3}
**СОЧЕТАНИЯ ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ ГЕНОВ МОЛЕКУЛ АДГЕЗИИ,
ХЕМОКИНОВ, ИХ РЕЦЕПТОРОВ И ГЕНА ФАКТОРА РОСТА
ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ
ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

¹ФГБУН «Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН», г. Уфа²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

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

Эссенциальная гипертензия (ЭГ) – многофакторное полигенное заболевание, развитие которого обусловлено сложным взаимодействием множества средовых и генетических факторов. В настоящем исследовании проведен анализ ассоциаций с ЭГ сочетаний полиморфных маркеров rs5498 (K469E) гена *ICAM1*, rs3917010 (c.w928+420A>C), гена *VCAM1*, rs1024611 (–2518A>G), гена *CCL2*, rs1799864 (V64I), гена *CCR2*, rs3732378 (T280M) гена *CX3CR1*, rs333 (Δ32 I/D) гена *CCR5* и rs35569394 (–2549(18)I/D) гена *VEGFA*. Материалом для анализа послужили 196 образцов ДНК больных ЭГ мужчин и 301 образец ДНК практически здоровых мужчин. С помощью алгоритма APSampler обнаружены сочетания аллельных вариантов генов-кандидатов, ассоциированные с повышенным риском развития ЭГ, из которых наибольший интерес представляют *CCL2*G/G+CCR2*I*, *ICAM1*E+VCAM1*C+CCR5*D+CX3CR1*M*, *CAM1*A+CCR2*I+CX3CR1*M*.

Ключевые слова: эссенциальная гипертензия, генетика, полиморфные маркеры генов-кандидатов, сочетания аллельных вариантов, алгоритм APSampler.

E.B. Imaeva, T.R. Nasibullin, Ya.R. Timasheva, V.V. Erdman,
I.A. Tuktarova, L.I. Khabibrakhmanova, G.Kh. Mirsaeva, O.E. Mustafina
**COMBINATIONS OF ADHESION MOLECULES, CHEMOKINS,
THEIR RECEPTORS AND VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR
A GENE POLYMORPHISMS AS POTENTIAL PREDICTORS
OF ESSENTIAL HYPERTENSION**

Essential hypertension (EH) is a multifactorial disease, caused by complex interaction between genetic and environmental factors. In this study we performed an analysis of the associations between EH and polymorphic markers in candidate genes: *ICAM1* rs5498 (K469E), *VCAM1* rs3917010 (c.w928+420A>C), *CCL2* rs1024611 (–2518A>G), *CCR2* rs1799864 (V64I), *CX3CR1* rs3732378 (T280M), *CCR5* rs333 (Δ32 I/D) and *VEGFA* rs35569394 (–2549(18)I/D). For genotyping we used 196 DNA samples of men with EH and 301 DNA samples of almost healthy men. Using the APSampler algorithm, combinations of polymorphic markers associated with an increased risk of developing EH have been obtained, of which the most interesting are *CCL2*G/G+CCR2*I*, *ICAM1*E+VCAM1*C+CCR5*D+CX3CR1*M*, *VCAM1*A+CCR2*I+CX3CR1*M*.

Key words: essential hypertension, genetics, polymorphic markers of candidate genes, combinations of allelic variants, APSampler algorithm.

Артериальная гипертензия является общепризнанным и независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, обуславливающих более половины всех случаев инвалидизации и смертности населения. В России высокое артериальное давление встречается среди 40% взрослого населения [2]. Подавляющее большинство случаев артериальной гипертензии приходится на эссенциальную гипертензию (ЭГ, первичная гипертензия или гипертоническая болезнь).

ЭГ – многофакторное полигенное заболевание, развитие которого определяется совместным вкладом множества сложно взаимодействующих генов и факторов внешней среды. При этом вклад каждого из генов в отдельности в формирование такой патологии может быть небольшим. Более того, поскольку многие гены обладают плеiotропными эффектами, один и тот же аллельный вариант гена в зависимости от сопутствующих факторов может как способствовать развитию заболевания, так и оказывать противоположное влияние по отношению к изучаемому фенотипу. Возможным решением данной проблемы является исследование ассоциаций с изучаемой патологией сочетаний нескольких факторов. При этом, поскольку увеличение количества факторов сопровождается экспоненциальным ростом возможных их комбинаций и, как следствие, снижением частоты встречаемости таких комбинаций, более рациональным представляется ограничивать количество факторов на основе уже известных данных о патогенезе заболевания.

Согласно современным представлениям, в патогенезе ЭГ важную роль играют локальное и системное воспаления [9]. Адгезия лейкоцитов к сосудистой стенке и их миграция из сосудистого русла в очаг воспаления контролируются молекулами адгезии и хемокинами. Соответственно, аллельные варианты генов молекул адгезии и хемокинов оцениваются как потенциальные гены-кандидаты ЭГ. Ранее нами была показана роль отдельных аллелей (полиморфных маркеров) генов молекул адгезии [7] и хемокинов [1] в формировании наследственной предрасположенности к ЭГ. Цель настоящего исследования состояла в исследовании молекулярно-генетических основ наследственной предрасположенности к ЭГ у мужчин с помощью анализа ассоциаций с заболеванием сочетаний полиморфных маркеров генов ICAM1 (rs5498, K469E), VCAM1 (rs3917010, c.w928+420A>C), CCL2 (rs1024611, -2518A>G), CCR2 (rs1799864, V64I), CX3CR1 (rs3732378, T280M), CCR5

(rs333, Δ32 I/D) и VEGFA (rs35569394, -2549(18)I/D).

Материал и методы

Материалом для исследования послужили образцы ДНК 497 мужчин, татар по этнической принадлежности, постоянно проживающих на территории Республики Башкортостан. У всех 497 человек было получено письменное информированное согласие на использование персональных данных для проведения исследования. Основная группа больных состояла из 196 мужчин, у которых манифестация заболевания отмечена в возрасте от 25 до 30 лет (средний возраст составил $42,45 \pm 6,17$ года), а длительность заболевания составила не менее года. Диагноз ЭГ устанавливался на основании Национальных рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии второго пересмотра (2009 г.). Все больные прошли обследование, которое включало сбор жалоб и анамнеза, физикальную диагностику, общий и биохимический анализы крови и мочи, ЭКГ в 12-ти стандартных отведениях, эхокардиографическое и доплеровское исследования, а также велоэргометрию и холтеровское мониторирование по показаниям. В выборку не включались больные с сахарным диабетом, с выраженными сопутствующими заболеваниями легких, желудочно-кишечного тракта, печени, почек, с заболеваниями крови и нарушениями обмена веществ. Обследование проводилось на базе Республиканского кардиологического центра города Уфы. В контрольную группу были отобраны 301 мужчина без признаков сердечно-сосудистых и других хронических заболеваний, средний возраст которых на момент забора биологического материала составил $43,58 \pm 7,13$ года.

Образцы ДНК были получены из 6-8 мл цельной венозной крови стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Процедура генотипирования по полиморфным маркерам генов-кандидатов описана ранее [1,7].

Анализ ассоциаций сочетаний аллелей/генотипов с ЭГ осуществлялся с помощью программы APSampler 3.6.1 (<http://sourceforge.net/projects/apsampler/>). Основной алгоритм описан в статье А.В. Фаворова с соавт. [3]. В качестве поправки на множественность сравнений использовался перестановочный тест (permutation test), статистически значимыми принимались различия при $P_{perm} < 0.05$.

Результаты и обсуждение

Ранее нами был осуществлен анализ распределений частот аллелей и генотипов

каждого из анализируемых полиморфных маркеров в выборках больных ЭГ и здоровых мужчин [1,7]. В данном исследовании с помощью программы APSampler 3.6.1 проведен поиск возможных сочетаний аллелей и/или генотипов, дана оценка их частот в сравниваемых выборках и анализ ассоциаций с заболеванием. Было обнаружено 900 возможных сочетаний, из которых информативными в качестве маркеров риска оказались только 8 сочетаний (см. таблицу). В сочетаниях в том или ином виде представлены в качестве составных элементов аллели генов молекул адгезии (VCAM1, ICAM1), хемокина CCL2 и взаимодействующего с ним рецептора CCR2, рецептора к факталкину CX3CR1, хемокинового рецептора CCR5 и васкулярного фактора А роста эндотелия VEGFA, что подтверждает важную роль белковых продуктов этих генов в патогенезе ЭГ.

Значительный интерес представляет обнаружение ассоциаций с ЭГ сочетаний, включающих аллельные варианты гена CCL2 и име-

ющих как протективную (CCL2*G/A+ICAM1*K/K, OR=0,31), так и предрасполагающую значимость (CCL2*G/G+CCR2*I, OR=10/84). Согласно литературным данным, с более высокими показателями экспрессии гена CCL2 ассоциирован аллель *G (rs1024611), который является элементом как сочетаний-маркеров повышенного риска развития заболевания, так и сочетаний-маркеров пониженного риска ЭГ [12]. Этот результат проведенного нами исследования демонстрирует функциональную значимость полиморфизма rs1024611 гена CCL2, неоднозначность его эффектов при сочетаниях с аллельными вариантами разных генов, а также и неоднозначную роль самого хемокина CCL2 в этиологии и патогенезе ЭГ. Установлено, что хемокин CCL2 может стимулировать пролиферацию гладкомышечных клеток артерий и тем самым способствовать сужению просвета артерий, но ингибирование экспрессии CCL2 может вызывать повышение артериального давления, в частности у спонтанно гипертензивных крыс [11].

Таблица

Результаты анализа ассоциаций эссенциальной гипертензии с сочетаниями аллелей/генотипов полиморфных маркеров генов-кандидатов

Сочетания аллелей/генотипов	Частота, %		p (p _{perm})	OR (CI)
	контроль	ЭГ		
CCL2*G/A+ICAM1*K/K	15,89	5,50	0,0001	0,31 (0,16-0,61)
VCAM1*A+CCR2*I+CX3CR1*M	4,64	13,07	0,0005	3,09 (1,57-6,08)
VEGFA*D+CCR2*V/V	61,92	47,96	0,0019	0,57 (0,39-0,82)
CCR2*I+CX3CR1*M	5,94	13,30	0,0153	2,42 (1,30-4,54)
CCL2*G+ICAM1*K/K	17,55	9,00	0,0197	0,46 (0,26-0,82)
VCAM1*A+VEGFA*I+CCR2*I	14,62	24,48	0,0201	1,89 (1,2-3,0)
ICAM1*E+VCAM1*C+CCR5*D+CX3CR1*M	1,00	5,05	0,0214	5,28 (1,44-19,44)
CCL2*G/G+CCR2*I	0,33	3,47	0,0223	10,84 (1,32-88,8)

Примечание: p – уровень значимости различий; (p_{perm}) – уровень значимости с поправкой на множественность сравнений; OR (odds ratio) – показатель соотношения шансов; CI – 95% доверительный интервал показателя соотношения шансов.

Нами установлено, что в составе сочетаний, являющихся маркерами повышенного риска ЭГ, присутствуют аллели CCR5*D (rs333) и CX3CR1*M (rs3732378), ICAM1*E (rs5498), VCAM1*C и VCAM1*A (rs3917010). Полученные данные соответствуют результатам исследования других авторов, которые подтверждают, что функционально не активный аллель CCR5*D ассоциирован с повышенным артериальным давлением [6]. Также обнаружена ассоциация аллеля CX3CR1*M с показателями толщины комплекса интимамедиа сонных артерий [4]. Как показал анализ литературных данных, у носителей аллеля ICAM1*E (rs5498) наблюдаются более высокие показатели sICAM1 в плазме крови в сравнении с носителями генотипа ICAM1*K/K [8]. Генотип VEGFA*D/D (rs35569394) ассоциирован с более тяжелым течением преэклампсии [10]. Аллель VCAM1*C (rs3917010) ассоции-

рован с пониженным риском ожирения, которое является одним из основных факторов риска ЭГ [5]. Можно полагать, что его присутствие в составе сочетания, являющегося маркером повышенного риска ЭГ, указывает на значимость остальных маркеров такого сочетания для выявления риска ЭГ у мужчин с нормальной массой тела.

Заключение. Полученные нами данные подтверждают предположение о существенной роли полиморфизма генов ICAM1, VCAM1, CCL2, CCR2, CX3CR1, CCR5, VEGFA в формировании предрасположенности к ЭГ. Полученные результаты нуждаются в подтверждении на независимой выборке и в случае их подтверждения могут служить основой для создания теста по идентификации лиц с высоким риском развития ЭГ и последующей разработки подходов к профилактике осложнений заболевания.

Сведения об авторах статьи:

Имаева Эльвира Богдановна – заочный аспирант ФГБУН ИБГ УНЦ РАН. Адрес: 450054, г. Уфа, пр. Октября, 71. E-mail: anmareg@mail.ru.

Набибуллин Тимур Русланович – к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУН ИБГ УНЦ РАН. Адрес: 450054, г. Уфа, пр. Октября, 71. E-mail: anmareg@mail.ru.

Тимашева Янина Римовна – к.м.н., научный сотрудник ФГБУН ИБГ УНЦ РАН. Адрес: 450054, г. Уфа, пр. Октября, 71. E-mail: anmareg@mail.ru.

Эрдман Вера Викторовна – к.б.н., научный сотрудник ФГБУН ИБГ УНЦ РАН. Адрес: 450054, г. Уфа, пр. Октября, 71. E-mail: anmareg@mail.ru.

Туктарова Ильясия Авхатовна – к.б.н., старший научный сотрудник ФГБУН ИБГ УНЦ РАН. Адрес: 450054, г. Уфа, пр. Октября, 71. E-mail: anmareg@mail.ru.

Хабибрахманова Лилия Ирековна – соискатель ФГБУН ИБГ УНЦ РАН. Адрес: 450054, г. Уфа, пр. Октября, 71. E-mail: anmareg@mail.ru.

Мирсаева Гульчагра Ханифовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3. E-mail: mirsaeva@inbox.ru.

Мустафина Ольга Евгеньевна – д.б.н., профессор ФГБУН ИБГ УНЦ РАН, профессор кафедры генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГУ. Адрес: 450054, г. Уфа, пр. Октября, 71. E-mail: anmareg@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анализ ассоциаций полиморфных маркеров генов хемокинов и хемокиновых рецепторов с эссенциальной гипертензией / Я.Р. Тимашева [и др.] // Молекулярная медицина. – 2015. – № 3. – С. 62-64.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов / И.Е. Чазова [и др.] // Системные гипертензии. – 2010. – № 3. – С. 5-26.
3. A Markov chain Monte Carlo technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in humans / A.V. Favorov [et al.] // Genetics. – 2005. – Vol. 171, № 4. – P. 2113-2121.
4. Association of V249I and T280M variants of fractalkine receptor CX3CR1 with carotid intima-media thickness in a mexican population with type 2 diabetes / R.A. Gómez-Díaz [et al.] // Gac. Med. Mex. – 2017. – Vol. 153. – P. 49-56.
5. Associations of VCAM-1 gene polymorphisms with obesity and inflammation markers / G.I. Yu [et al.] // Inflamm Res. – 2017. – Vol. 66, № 3. – P. 217-225.
6. Blood pressure regulation by CCR genes / M. Mettimano [et al.] // Clin. Exp. Hypertens. – 2006. – Vol. 28, № 7. – P. 611-618.
7. Genetic determinants of essential hypertension in the population of Tatars from Russia / Y. Timasheva [et al.] // J. Hypertens. – 2017. – Vol. 35, Suppl. 1 – P. S16-S23.
8. Polymorphisms in the ICAM1 gene predict circulating soluble intercellular adhesion molecule-1(sICAM-1) / S.J. Bielinski [et al.] // Atherosclerosis. – 2011. – Vol. 216, № 2. – P. 390-394.
9. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension / Q.N. Dinh [et al.] // BioMed Res. Int. – 2014. – Vol. 2014. – P. 1-11. – doi:10.1155/2014/406960.
10. The placental vascular endothelial growth factor polymorphisms and preeclampsia/preeclampsia severity / F. Keshavarzi [et al.] // Clin. Exp. Hypertens. – 2017. – P. 1-6. doi:10.1080/10641963.2017.1299751
11. The role of chemokines in hypertension / H. Martynowicz [et al.] // Adv. Clin. Exp. Med. – 2014. – Vol. 23, № 3. – P. 319-325.
12. The regulatory region polymorphism is associated with CCL2 allelic expression imbalance / M. H. T. Pham [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, N 11. – P. e49498. – doi: 10.1371/journal.pone.0049498.

УДК 616.12-07

© Коллектив авторов, 2017

И.А. Мустафина, В.Н. Павлов, В.Ш. Ишметов, Н.Ш. Загидуллин
**ДИАГНОСТИКА МОРФОЛОГИИ БЛЯШКИ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ
 СИНДРОМЕ МЕТОДОМ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа*

Оптическая когерентная томография (ОКТ) является методом внутрисосудистой визуализации коронарных артерий со сверхточной разрешающей способностью, эффективным в том числе и при остром коронарном синдроме (ОКС). Целью данного исследования явился сравнительный анализ морфологических характеристик разрыва и эрозии бляшки с использованием метода ОКТ у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) с подъемом сегмента ST. В исследовании участвовали 115 пациентов с ОКС, среди которых 59 пациентов с разрывом и 56 с эрозией внутрикоронарной атеросклеротической бляшки, вызвавших окклюзию. Обследование проводилось на аппарате ОКТ в частотной области (C7-XR OCT Intravascular Imaging System, St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota).

Возраст пациентов с эрозией бляшки был более молодым, чем у пациентов с разрывом бляшки (52,78±10,5 года против 57,55±9,13 года, p=0,011). Липидная бляшка и фиброатерома с тонкой фиброзной капсулой чаще диагностировались в группе пациентов с разрывом, чем у пациентов с эрозией (100% против 51,8%, p<0,001; 96,6% против 27,6%, p<0,001 соответственно). Большой угол липидного ядра, меньшая толщина фиброзной капсулы (p<0,001), присутствие макрофагальной инфильтрации и кристаллов холестерина чаще наблюдались в группе пациентов с разрывом бляшки (p<0,001).

Таким образом, по полученным данным ОКТ внутрикоронарная атеросклеротическая бляшка при ее разрыве чаще обладала признаками нестабильности, чем при эрозии.

Ключевые слова: внутрисосудистая оптическая когерентная томография; атеросклеротическая бляшка; острый коронарный синдром.

I.A. Mustafina, V.N. Pavlov, V.Sh. Ishmetov, N.Sh. Zagidullin
IDENTIFICATION OF PLAQUE MORPHOLOGY
IN ACUTE CORONARY SYNDROM BY OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY

Optical coherence tomography (OCT) is a method of intravascular imaging of coronary arteries with a superior resolution, effectively used in an acute coronary syndrome (ACS). Aim of the study was to compare characteristics of the patients with ACS caused by plaque rupture and plaque erosion using intravascular OCT. We evaluated clinical and morphological characteristics of 115 ACS patients including 59 patients in the group with plaque rupture and 56 – with plaque erosion, causing occlusion. Examination was conducted using OCT device in frequency field (C7-XR OCT Intravascular Imaging System, St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota).

Patients with plaque erosion were younger than patients in plaque rupture group (52.78 ± 10.5 years vs 57.55 ± 9.13 years, $p=0.011$); lipid plaque and thin cap fibroatheroma were more frequently found in plaque rupture than in plaque erosion group (100% vs 51.8%, $p<0.001$; 96.6% vs 27.6%, $p<0.001$; respectively); lipid arc was greater and fibrous cap thickness were thinner in plaque rupture compared to plaque erosion group ($p<0.001$); macrophage infiltration and cholesterol crystals were more often detected in plaque rupture than in plaque erosion ($p<0.001$).

Thus, according to OCT, plaque rupture has more frequent characteristics of vulnerable plaque compared to plaque erosion.

Key words: intravascular optical coherence tomography; atherosclerosis plaque; acute coronary syndrome.

Разрыв бляшки является самой частой причиной острого коронарного синдрома (ОКС) [1]. Вторым по частоте механизмом по развитию ОКС является эрозия бляшки, характеризующаяся наличием внутрисосудистого тромба без признаков разрыва бляшки [2]. При патологоанатомическом исследовании van der Wal et al. (1994) выявили, что разрыв бляшки в 60% случаев являлся причиной внезапной коронарной смерти, а причиной оставшихся 40% летальных случаев была эрозия бляшки [3]. В исследовании *in vivo* методом оптической когерентной томографии (ОКТ) частота разрыва и эрозии бляшки составляла 43,7% и 31,0% соответственно [4].

Коронароангиография признана золотым стандартом в диагностике ОКС. Однако она не способна распознавать внутрисосудистые структуры. ОКТ – метод светооптической визуализации сосудистой ткани *in vivo* со сверхвысокой разрешающей способностью 10-20 мкм. Физический принцип основан на измерении времени задержки отраженного оптического излучения инфракрасного диапазона от тканей [5]. Показано, что ОКТ способна визуализировать такие микроструктуры атеросклеротической бляшки, как фиброзная капсула, липидное ядро, тромб, кальцификация, и ОКТ-изображения сопоставимы с данными гистологии соответствующей ткани [6].

Целью данного исследования явился сравнительный анализ морфологических характеристик разрыва и эрозии бляшки методом ОКТ у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКСпST).

Материал и методы

Исследование проводилось на базе Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России в отделении рентгеноэндоваскулярных методов диагностики. Изначально в исследование было отобрано 138 пациентов с ОКС, прошедших первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), у которых при проведении ОКТ визуализировались разрыв или эрозия бляшек.

Критериями исключения были пациенты с нестабильной гемодинамикой и электри-

ческой нестабильностью сердца; с множественными бляшками, виновниками ОКС; с почечной недостаточностью (сывороточный креатинин $>2,0$ мг/дл); с выраженным поражением печени; с аллергией на контраст; с массивным тромбозом; с недостаточным качеством изображения при ОКТ.

Критериями для определения ОКСпST являлись непрекращающаяся более 30 минут загрудинная боль, прибытие в больницу в течение 12 часов с начала симптомов, подъем сегмента ST $> 0,1$ мВ в двух последовательных отведениях или новая блокада левой ножки пучка Гиса на ЭКГ, повышение кардиоферментов (креатинкиназы МВ или тропонина I).

Согласно указанным критериям в исследование включено 115 пациентов, которые были разделены на 2 группы: 1-я группа – 59 пациентов с разрывом бляшки и 2-я группа – 56 пациентов с эрозией бляшки.

Перед чрескожным вмешательством (ЧКВ) пациенты получали аспирин 300 мг, тикагрелол 180 мг, нефракционированный гепарин 100 Ед/кг. Коронароангиография была выполнена после назначения 100-200 мг нитроглицерина трансрадиальным или трансфemorальным доступами с использованием 6F или 7F проводниковых катетеров. Пациентам с 0-2 баллами по шкале TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) была выполнена аспирационная тромбэктомия. После восстановления антеградного коронарного кровотока для ОКТ-визуализации была использована система ОКТ в частотной области (C7-XR OCT Intravascular Imaging System, St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota).

Морфология коронарной бляшки была определена в соответствии с утвержденными ОКТ-критериями [7]. Эрозия бляшки определялась при отсутствии следов ее разрыва, наличии прикреплённого тромба и визуализации интактной бляшки или отсутствии тромба, но при наличии неровной интимы. Характерным признаком разрыва бляшки было наличие липидной бляшки с разрывом фиброзной капсулы, а также возможно образование полости (см. рисунок).

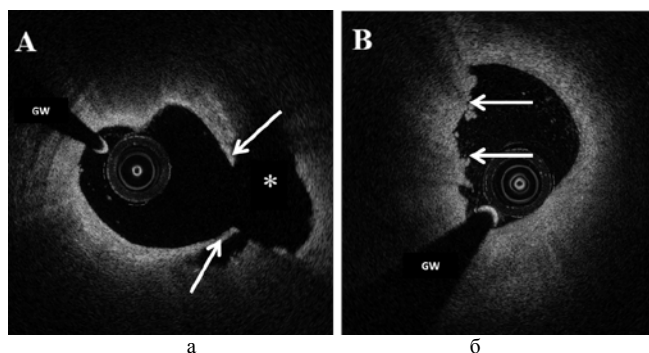


Рис. Морфология бляшки при остром коронарном синдроме:

а – разрыв бляшки: разрыв фиброзной капсулы (отмечен стрелками) и образование полости внутри бляшки (отмечено звездочкой); б – ОКТ-эрозия: неровная поверхность интимы с прикреплённым тромбом (отмечена стрелками) поверх фиброзной бляшки; GW – проводниковый катетер

Атеросклеротические бляшки были разделены на две группы: 1-я – фиброзные бляшки (на ОКТ характеризовались как гомогенные области с интенсивным сигналом) и 2-я – липидные бляшки (на ОКТ видны гомогенные области со слабым сигналом и размытыми границами). Для каждой липидной бляшки были измерены толщина фиброзной капсулы и угол липидного ядра на поперечных срезах через 1 мм. Длина липидной бляшки была измерена продольным ОКТ-изображением. Фиброатерома с тонкой фиброзной капсулой была определена как липидная бляшка с углом липидного ядра $>90^\circ$ и толщиной фиброзной покрывки ≤ 65 мкм. Инфильтрация макрофагов на ОКТ представлена яркими точками высокой интенсивности. Микрососуды отображены в виде маленьких черных точек диаметром 50-300 мкм, определяемых не менее чем в 3-х последовательных изображениях. Кристаллы холестерина представлены на ОКТ как линейные структуры высокой интенсивности сигнала. Кальцификация определена как гетерогенная область с четкими

границами с сигналом низкой интенсивности. С помощью ОКТ можно определить тромб как образование, прикреплённое к поверхности сосуда или флотирующее внутри него.

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с помощью программы SPSS version 20.0. Для оценки формы распределения признаков использовали тест Колмогорова – Смирнова. При сравнении выборок с нормальным распределением данные были представлены как среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$) с использованием парного критерия Стьюдента. При ненормальном распределении вычисляли медианы и квартильные интервалы (25 и 75%) и сравнивали независимые выборки с использованием критерия Манна-Уитни. Качественные признаки представлены как абсолютное количество и процент от общего числа – n (%). Критерием статистической достоверности был уровень $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клинические характеристики пациентов отображены в табл. 1.

Таблица 1

Демографические и клинические характеристики пациентов в группах с разрывом и эрозией бляшки

Параметр	Разрыв бляшки	Эрозия бляшки	p
n	59	56	-
Возраст, лет	57,55 $\pm$ 9,13	52,78 $\pm$ 10,53	0,011
М/Ж, n (%)	52 (88,1) / 7 (11,9)	47 (83,9) / 9 (16,1)	0,59
ОКС с подъемом сегмента ST, n (%)	59 (100)	56 (100)	1,0
Факторы риска, n (%)			
Курение	36 (62,1)	39 (69,6)	0,43
Семейный анамнез	1 (7,7)	2 (12,5)	1,0
Артериальная гипертензия	31 (52,5)	19 (33,9)	0,06
Сахарный диабет 2 типа	12 (20,3)	7 (12,5)	0,31
Гиперхолестеринемия	16 (27,1)	1 (1,8)	<0,001
Инфаркт миокарда в анамнезе	3 (5,1)	1 (1,8)	0,61
Медикаменты при выписке из стационара, n (%)			
Ингибиторы АПФ/ блокаторы рецепторов ангиотензина 2	40 (67,8)	38 (67,9)	1,0
Статины	55 (93,2)	56 (100)	0,11
Бета-блокаторы	24 (40,7)	30 (53,6)	0,19
Аспирин	56 (94,9)	56 (100)	0,24

Пациенты в группе с разрывом бляшки были старше, чем пациенты в группе с эрозией бляшки (57,55 $\pm$ 9,13 года против 52,78 $\pm$ 10,5

года, $p=0,011$). Гиперхолестеринемия чаще встречалась в группе разрыва бляшки, чем в группе эрозии бляшки (27,1% против 1,8%,

$p < 0,001$). Остальные клинические характеристики не показали статистически значимой разницы. В лабораторных показателях крови пациентов с разрывом и эрозией бляшки также не было найдено значимых отличий (табл. 2).

При разрыве бляшки окклюзия передней нисходящей артерии наблюдалась в 42,4% случаев, огибающей артерии – в 6,8%, правой коронарной артерии – 50,8% случаев; при эрозии бляшки – в 87,5%, 0%, 12,5% случаев соответственно. ОКТ-характеристики бляшек отражены в табл. 3.

В группе пациентов с разрывом бляшки длина поражения артерии была больше, а минимальная площадь сосуда меньше, чем в группе эрозии ($p < 0,001$). Липидная бляшка и фиброатерома с тонкой фиброзной капсулой чаще были диагностированы у пациентов с разрывом, чем с эрозией бляшки (100% против

51,8%, $p < 0,001$; 96,6% против 27,6% соответственно; $p < 0,001$). Максимальный и средний углы липидного ядра были больше, а минимальная и средняя толщины фиброзной капсулы были тоньше в группе разрыва, чем в группе эрозии бляшки ($p < 0,001$). Присутствие макрофагальной инфильтрации и кристаллов холестерина чаще наблюдалось в группе разрыва бляшки, чем в группе эрозии бляшки. (98,3% против 71,4%, $p < 0,001$; 88,1% против 21,4% соответственно; $p < 0,001$). В группе пациентов с разрывом бляшки чаще наблюдалась кальцификация, чем у пациентов с эрозией, однако различия не были статистически значимыми (45,8% против 26,8%, $p = 0,052$). Частота встречаемости микрососудов также не показала статистически значимых отличий между группами. Тромб визуализировался у всех пациентов, его длина не различалась между группами.

Таблица 2

Лабораторные показатели у пациентов с разрывом и эрозией бляшки

Параметр	Разрыв бляшки	Эрозия бляшки	p
n	59	56	
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	11,20 (9,40-15,40)	11,35 (9,52-15,12)	0,74
hs-C-реактивный белок, мг/л	7,25±4,57	7,47±5,04	0,82
Креатинин, мкмоль/л	80,37±20,34	76,01±24,66	0,30
Общий холестерин, ммоль/л	4,56±1,06	4,44±0,98	0,53
ЛПНП, ммоль/л	3,08±0,85	2,79±0,93	0,11
ЛПВП, ммоль/л	1,19±0,21	1,31±0,35	0,066
Триглицериды, ммоль/л	1,70±0,72	1,54±0,86	0,35
Глюкоза, ммоль/л	6,47 (5,31-9,76)	6,1 (5,11-7,36)	0,11
Креатинкиназа, Ед/л	176,0 (86,5-1203,0)	211,5 (93,0-637,0)	0,86
Креатинкиназа МВ, Ед/л	8,75 (1,32-60,12)	12,35 (1,82-65,15)	0,60
Тропонин I, нг/л	0,868 (0,138-20,593)	1,984 (0,185-17,617)	0,61

Таблица 3

Данные внутрикоронарной ОКТ в группах больных с разрывом и эрозией бляшки

Параметр	Разрыв бляшки	Эрозия бляшки	p
n	59	56	
Длина поражения, мм	21,55±6,11	17,92±4,41	<0,001
Минимальная площадь сосуда, мм^2	1,31 (0,86-1,66)	1,79 (1,29-2,48)	<0,001
Липидная бляшка, n (%)	59 (100)	29 (51,8)	<0,001
Фиброзная бляшка, n (%)	0 (0)	27 (48,2)	<0,001
Длина липидной бляшки, мм	15,10 (12,10-20,20)	8,90 (5,80-13,45)	<0,001
Средний угол липидного ядра, °	211,05±47,83	153,59±39,55	<0,001
Максимальный угол липидного ядра, °	360,0 (359,1-360)	230,0 (170,75-360)	<0,001
Минимальная толщина фиброзной капсулы, мкм	50 (40-60)	80 (60-95)	<0,001
Средняя толщина фиброзной капсулы, мкм	112,57±39,08	139,95±43,20	0,003
Фиброатерома с тонкой фиброзной капсулой, n (%)	57 (96,6)	8 (27,6)	<0,001
Кальцификация, n (%)	27 (45,8)	15 (26,8)	0,052
Инфильтрация макрофагами, n (%)	58 (98,3)	40 (71,4)	<0,001
Кристаллы холестерина, n (%)	52 (88,1)	12 (21,4)	<0,001
Микрососуды, n (%)	15 (25,4)	13 (23,2)	0,83
Тромб, n (%)	59 (100)	56 (100)	1,0
Длина тромба, мм	5,00±3,23	7,53±5,55	0,088

Эрозия внутрикоронарной бляшки играет важную роль в развитии ОКС [3, 4]. В ряде гистологических исследованиях было установлено, что разрыв бляшки является причиной коронарного тромбоза в 55-60%, а эрозия бляшки – в 33-44% случаев [8, 9]. Была выявлена повышенная частота эрозии бляшки у более молодых пациентов и у женщин [8]. В нашем исследовании эрозия бляшки также

была характерна чаще для молодых пациентов, однако не было выявлено достоверных различий частоты эрозии и разрыва бляшки у мужчин и женщин, что, вероятнее всего, связано с исследуемой популяцией. В исследовании Jia et al. (2013), в котором было обследовано 126 пациентов с ОКС методом ОКТ, эрозия чаще встречалась у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСб/ST) и в более мо-

лодом возрасте по сравнению с разрывом бляшки [4]. Пациенты с эрозией бляшки реже страдали гиперхолестеринемией, чем пациенты с разрывом бляшки (1,8% против 27,1%, $p < 0,001$), что косвенно свидетельствует о разных патофизиологических процессах, лежащих в основе разрыва и эрозии бляшки.

Эрозия бляшки возникает в сосудах, богатых протеогликанами и гладкомышечными клетками. Интима эрозированных бляшек часто имеет скопление липида, однако некротическое ядро в отличие от разрыва бляшки встречается редко [1]. В исследовании все случаи разрывов бляшки имели в основе липидные бляшки, а в группе эрозии бляшки – только 51,8%. Эти наблюдения соответствуют данным патологических исследований, в которых некротическое ядро было обнаружено в 100% разрывов бляшек и в 47% эрозии бляшек [10]. Согласно гистологическим исследованиям нестабильные бляшки имеют следующие характеристики [1]: тонкую фиброзную капсулу (≤ 65 мкм), большое липидное ядро, инфильтрацию фиброзной капсулы активированными макрофагами.

В соответствии с этими данными пациенты в группе разрыва бляшки в сравнении с группой эрозии бляшки чаще имели более тонкую фиброзную капсулу, больший угол липидного ядра, наличие макрофагальной инфильтрации и кристаллов холестерина. Патологоанатомические и клинические исследования показали, что инфильтрация и накопление макрофагов – важные механизмы в возникновении нестабильных бляшек [1]. Активированные макрофаги вырабатывают повышенное количество матричных металлопротеиназ и катепсинов, которые уменьшают выработку

коллагена и индуцируют апоптоз гладкомышечных клеток, что может провоцировать разрыв бляшки [11]. Плотность инфильтрации макрофагов была выше у пациентов с ОКС, особенно в группе с разрывом бляшки, чем со стабильной стенокардией [12]. Наличие кристаллов холестерина часто ассоциируется с характеристиками нестабильной бляшки у пациентов с ОКС в инфарктзависимых артериях, а именно с инфильтрацией макрофагами, наличием микрососудов, разрывом бляшки и тромбозом. Частота наличия кристаллов холестерина была значительно выше у пациентов с ОКСпСТ по сравнению с ОКСбСТ (50,8% против 34,7% соответственно; $p = 0,032$) [13].

Таким образом, результаты ОКТ-исследований имеют высокую значимую корреляцию с данными гистологических исследований при ОКСпСТ. В исследовании пациенты с эрозией бляшки были более молодыми, реже страдали гиперхолестеринемией. По полученным данным ОКТ внутрикоронарная атеросклеротическая бляшка при разрыве чаще обладала признаками нестабильности, чем при эрозии.

К возможным недостаткам исследования можно отнести следующее: внутрикоронарный тромб может уменьшать способность ОКТ распознавать нижележащие структуры бляшки, поэтому пациенты с массивным тромбозом были исключены из данного исследования. Несмотря на высокий уровень разрешения характерный для ОКТ, его недостаточно для распознавания индивидуальных клеток эндотелия, поэтому эрозия бляшки диагностировалась по наличию дефекта эндотелия и отсутствию разрыва фиброзной капсулы.

Сведения об авторах статьи:

Мустафина Ирина Аликовна – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: iramust@mail.ru.

Павлов Валентин Николаевич – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой урологии с курсом ИДПО, ректор ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Ишметов Владимир Шамильевич – д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии, заведующий отделением рентгеноваскулярных методов диагностики Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450083, г. Уфа, ул. Шафиева, 2. E-mail: ishv75@mail.ru.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions / R. Virmani [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* - 2000. - Vol. 20(5). - P. 1262-1275.
2. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view / E. Falk [et al.] // *Eur Heart J.* - 2013. - Vol. 4. - P. 719-728.
3. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology / van der Wal A.C. [et al.] // *Circulation.* - 1994. - Vol. 89. - P. 36-44.
4. In vivo diagnosis of plaque erosion and calcified nodule in patients with acute coronary syndrome by intravascular optical coherence tomography / H. Jia [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* - 2013. - Vol. 62(19). - P. 1748-1758.
5. Optical coherence tomography / D. Huang [et al.] // *Science.* - 1991. - Vol. 254(5035). - P. 1178-1181.
6. In vivo characterization of coronary atherosclerotic plaque by use of optical coherence tomography / I.K. Jang [et al.] // *Circulation.* - 2005. - Vol. 111(12). - P. 1551-1555.
7. Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography studies: a report from the International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Standardization and Validation / G.J. Tearney [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* - 2012. - Vol. 59. - P. 1058-1072.

8. Coronary Plaque Erosion Without Rupture Into a Lipid Core: A Frequent Cause of Coronary Thrombosis in Sudden Coronary Death / A. Farb [et al.]. // Circulation 1996. – Vol. 93. – P. 1354-1363.
9. Hisaki R. Plaque morphology of acute coronary syndrome / R. Hisaki, C. Yutani // J Atheroscler Thromb. – 1998. – Vol. 4. – P. 156-161.
10. Relationship of thrombus healing to underlying plaque morphology in sudden coronary death / M.C. Kramer [et al.]. // J Am Coll Cardiol. – 2010. – Vol. 55. – P.122-132.
11. Human monocyte-derived macrophages induce collagen breakdown in fibrous caps of atherosclerotic plaques. Potential role of matrix-degrading metalloproteinases and implications for plaque rupture / P.K. Shah [et al.] // Circulation. – 1995. – Vol. 92(6). – P. 1565-1569.
12. Clinical utility of quantitative bright spots analysis in patients with acute coronary syndrome: an optical coherence tomography study / Y. Minami [et al.]. // Int J Cardiovasc Imaging. – 2015. – Vol. 31. – P. 1479-1487.
13. Association between cholesterol crystals and culprit lesion vulnerability in patients with acute coronary syndrome: An optical coherence tomography study / J. Dai [et al.] // Atherosclerosis. – 2016. – Vol. 247. – P. 111-117.

УДК 616.366-003.7:616.153.915: 575.174.015.3

© Коллектив авторов, 2017

А.А. Сагдатова¹, Р.Х. Зулкарнеев¹,
Э.К. Хуснутдинова², А.Х. Нургалиева², Ш.З. Загидуллин¹
**МНОГОФАКТОРНЫЕ КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ РАЗВИТИЯ
ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО КАЛЬКУЛЕЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТА**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

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

В статье представлены результаты обследования пациентов с хроническим (ХКХ) и острым калькулезным холециститом (ОКХ). Проведен анализ взаимосвязи между наиболее значимыми клинико-лабораторными факторами, липидным спектром сыворотки крови и полиморфными локусами rs693 гена *APOB-100* и rs4131229 гена *ABCG5* с использованием ROC-анализа и бинарной логистической регрессии. В результате были построены математические модели вероятности развития фенотипов желчно-каменной болезни: $P(ОКХ) = 1/1 + \exp(-5,98 + 3,41 * (\text{связанный билирубин} > 4 \text{ мкмоль/л}) + 1,9 * (\text{возраст} > 63 \text{ лет}) + 2,384 * (\text{ЛПВП} \leq 1,08 \text{ ммоль/л}) + 1,602 * (\text{ЛПНП} > 1,68 \text{ ммоль/л}) + 1,421 * (\text{аллель С гена } ABCG5) - 2,618 * (\text{ТГ} > 0,74 \text{ ммоль/л}) + 1,291 * (\text{холестерин} > 5 \text{ ммоль/л})$, $P(ХКХ) = 1/1 + \exp(-3,073 + 1,157 * (\text{ЛПВП} \leq 1,09 \text{ ммоль/л}) + 1,382 * (\text{ЛПНП} > 2,48 \text{ ммоль/л}) + 1,661 * (\text{холестерин} > 5 \text{ ммоль/л}) + 0,615 * (\text{генотип Х+Х- гена } ApoB-100)$, на основании которых созданы шкалы оценки риска развития хронического и острого калькулезного холецистита.

Ключевые слова: желчно-каменная болезнь, хронический и острый калькулезный холецистит, полиморфизм генов *ApoB-100*, *ABCG5*, липопротеины.

A.A. Sagdatova, R.Kh. Zulkarneev, E.K. Khusnutdinova, A.Kh. Nurgalieva, Sh.Z. Zagidullin

**MULTIFACTORIAL CLINICAL AND GENETIC MODEL
FOR THE DEVELOPMENT OF ACUTE AND CHRONIC
CALCULOUS CHOLECYSTITIS**

The article presents the results of a study of patients with chronic (CCC) and acute calculous cholecystitis (ACC). The work analyzed the relationship between the most important clinical and laboratory factors, lipid spectrum of blood serum and polymorphic loci rs693 of *APOB-100* gene and rs4131229 gene *ABCG5* using ROC analysis and binary logistic regression. As a result mathematical models of the probability of developing phenotypes of gallstone disease were created: $P(ACC) = 1/1 + \exp(-5,98 + 3,41 * (\text{Direct bilirubin} > 4 \text{ mmol/l}) + 1,9 * (\text{Age} > 63 \text{ years}) + 2,384 * (\text{HDL} \leq 1,08 \text{ mmol/l}) + 1,602 * (\text{LDL} > 1,68 \text{ mmol/l}) + 1,421 * (\text{Allele C gene } ABCG5) - 2,618 * (\text{TG} > 0,74 \text{ mmol/l}) + 1,291 * (\text{Cholesterol} > 5 \text{ mmol/l})$, $P(CCC) = 1/1 + \exp(-3,073 + 1,157 * (\text{HDL} \leq 1,09 \text{ mmol/l}) + 1,382 * (\text{LDL} > 2,48 \text{ mmol/l}) + 1,661 * (\text{Cholesterol} > 5 \text{ mmol/l}) + 0,615 * (\text{Genotype X+X - gene } ApoB-100)$. On the basis of these we created a rating scale to assess the risk of developing chronic and acute calculous cholecystitis.

Key words: cholelithiasis, chronic calculous cholecystitis, gene polymorphism of *ApoB-100*, *ABCG5*, lipoproteins.

В настоящее время желчно-каменная болезнь (ЖКБ) является второй по распространенности гастроэнтерологической патологией во всем мире после язвенной болезни [1]. Заболевание встречается не только у пожилых, но и у молодых людей и даже у детей [2]. Образование желчных камней зависит от взаимодействия между генетическими и фенотипическими факторами риска. Предыдущие исследования показали, что генетический фон составляет ~25% от общего риска заболевания: была выявлена взаимосвязь нескольких литогенных генов, в частности гепатоканаликулярного транспортера холестерина *ABCG5/G8* с билирубинсвязанным фермен-

том *UGT1A1*, являющихся основными генетическими детерминантами желчных камней в организме человека [4].

Целью данной работы явилось построение модели развития фенотипов ЖКБ на основе анализа взаимосвязи наиболее значимых клинических признаков, а также полиморфных вариантов генов *APOB-100* (7673C>T; rs693) и *ABCG5* (i7892 T>C; rs4131229), контролирующих липидный обмен и их фенотипическую реализацию у больных с хроническим и острым калькулезным холециститом.

Материал и методы

Группу больных составили 195 взрослых индивидов в возрасте от 21 года до 87 лет

(средний возраст $56,1 \pm 0,9$ года) с ЖКБ в стадии обострения, из них 115 имели диагноз хронический калькулезный холецистит (ХКХ). Они составили 1-ю группу (средний возраст $54,1 \pm 1,2$ года), мужчин было 21 (18%), женщин – 94 (82%). Во 2-ю группу вошли 80 пациентов с острым калькулезным холециститом (ОКХ) (средний возраст $58,9 \pm 1,6$ года), мужчин – 26 (33%), женщин – 54 (67%), госпитализированных в гастроэнтерологическое и хирургическое отделения ГБУЗ РБ ГKB № 21 г. Уфа. В качестве контроля исследована группа практически здоровых лиц, состоящая из 172 человек в возрасте $67,2 \pm 0,88$ года, из них мужчин – 51 (30%), женщин – 121 (70%). Диагностику ЖКБ проводили на основании анамнеза, объективного осмотра, общеклинического обследования – общий анализ крови, ультразвуковое исследование желчного пузыря; также был проанализирован липидный (ЛПНП, ЛПВП, триглицериды) и биохимический (билирубин общий и связанный, печеночные ферменты, холестерин, щелочная фосфатаза) профили сыворотки крови пациентов.

Геномную ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови методом фенольно-хлороформной экстракции [6]. Амплификацию исследованных локусов ДНК проводили с помощью полимеразной цепной реакции синтеза ДНК на амплификаторе «GeneAmp PCR System 2720» (США). Определение нуклеотидных замен проводили методом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов

(ПДРФ-анализ). На проведение исследования получено одобрение этического комитета ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. От всех пациентов получено письменное информированное согласие на участие в настоящем исследовании.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с применением программного обеспечения MS Office Excel и программы SPSS (версия 15). Нормальность распределения проверялась по критерию Пирсона (χ^2). Различия среднеарифметических величин считали достоверными при $p < 0,05$. При попарном сравнении частот аллелей и генотипов, полового признака в группах больных и контроля применялся критерий χ^2 для таблиц сопряженности 2×2 с поправкой Йейтса на непрерывность. Для количественных клинических показателей вычисляли средние величины и их стандартные ошибки ($M \pm m$). Сравнение групп проводили с помощью критерия Стьюдента для независимых выборок и теста Манна–Уитни для распределения, отличного от нормального. Затем к полученным данным применяли ROC-анализ, полипараметрический анализ с целью определения бинарной логистической регрессионной зависимости между ними.

Результаты и обсуждение

Проведено попарное сравнение генетических факторов между контрольной группой и больными. Результаты приведены в табл. 1.

Таблица 1

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов rs693 гена APOB-100 и rs4131229 гена ABCG5 у больных ЖКБ и практически здоровых лиц, n (%)

Показатель		Контрольная группа		ХКХ	$P \chi^2$	ОКХ	$P \chi^2$
Генотипы	APOB-100	X+X+	36(26,1)	18(19,2)	0,29	13(18,6)	0,3
		X+X-	64(46,4)	58(61,7)	0,03	35(50)	0,73
		X-X-	38(27,5)	18(19,2)	0,19	22(31,4)	0,67
	ABCG5	CC	25(14,9)	21(20)	0,36	17(22,7)	0,21
		CT	73(43,7)	42(40)	0,63	38(50,7)	0,39
		TT	69(41,3)	42(40)	0,93	20(26,7)	0,04
Аллели	APOB-100	X+	136(40,5)	94(50)	0,04	61(43,6)	0,6
		X-	200(59,5)	94(50)	0,04	79(56,4)	0,6
	ABCG5	C	123(36,8)	84(40)	0,51	72(48)	0,03
		T	211(63,2)	126(60)	0,51	78(52)	0,03

Примечание. n – численность групп.

В результате анализа фенотипических факторов, представленных в табл. 2, при попарном сравнении 1-й и 2-й групп между собой выявлена взаимосвязь ИМТ с ХКХ, а показателей повышенного уровня ферментов печени АЛТ и АСТ, общего и связанного билирубина, щелочной фосфатазы и уровня ЛПВП – с острым калькулезным холециститом.

Следующей задачей был выбор из множества полученных данных наиболее эффективных факторов, обладающих наилучшей

предсказательной способностью и прогнозирующих развитие заболеваний. Для ее решения использовали ROC-анализ и регрессионный логистический анализ, результаты которых показали, что наличие высоких значений связанного билирубина, ЛПНП, триглицеридов и общего холестерина, низких значений ЛПВП, возраста старше 63 лет и аллеля С гена ABCG5 имело взаимосвязь с ОКХ, а наличие высокого общего холестерина, ЛПНП, низкого ЛПВП и генотипа X+X- гена APOB-

100 – с ХКХ. Следующей нашей целью было создание простого клинического инструмента, который может быть внедрен в ежедневную клиническую практику. Для более легкого использования результатов многомерного

анализа мы применили переменные, превращенные в категориальные единицы с помощью ROC – анализа, и создали клинко-генетические шкалы оценки риска развития фенотипов ЖКБ (табл. 3).

Таблица 2

Фенотипические факторы, влияющие на развитие вариантов течения желчно-каменной болезни (M±m)

Признак	Контрольная группа (N=172)	ХКХ (N=115)	ОКХ (N=80)	P _{ХКХ/ОКХ}
Возраст, лет	67,2±0,88 (19-87)	54,1±1,2 (23-84) P = 0,181	58,9±1,6 (21-87) P = 0,149	0,305
Индекс массы тела, кг/м ²	24,33±0,37 (14,50-0,40)	27,41±0,51 (18,37-45,52) P < 0,001	24,73±0,38 (17,63-35,16) P = 0,515	0,001
АЛТ, Ед/л	16,81±0,63 (2-39)	35,6±4,9 (6,8-375)P<0,001	121,6±20,9 (8-904) P < 0,001	0,001
АСТ, Ед/л	19,4±0,7 (2-40)	34,2±4,65 (9-373) P = 0,001	95,1±15,1 (9-761) P < 0,001	0,001
ЩФ, Ед/л	71,50±2,74 (11-145)	126,26±8,58 (6-460)P < 0,001	235,87±23,05 (25-1363)P< 0,001	0,001
Общий билирубин, мкмоль/л	11,42±0,3 (2-20)	15,96±0,99 (5,6-102)P<0,001	42,75±8,24 (8,5-561)P<0,001	0,001
Связанный билирубин, мкмоль/л	2,20±0,03 (1,5-2,9)	5,97±0,44 (2-48) P < 0,001	21,84±4,01 (2,4-240)P<0,001	0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,26±0,008 (1,09-1,9)	1,3±0,05 (0,73-2,1) P=0,341	1,19±0,05 (0,49-2,10) P=0,11	0,007
ЛПНП, ммоль/л	1,98±0,04 (1,68-3,26)	2,69±0,09 (1,28-5,15) P<0,001	2,63±0,10(1,22-4,79) P<0,001	0,349
Триглицериды, ммоль/л	0,78±0,01 (0,69-1,12)	1,36±0,06 (0,69-3,54) P<0,001	1,26±0,06 (0,56-2,25) P<0,001	0,657
Холестерин, ммоль/л	4,21±0,05 (2,1-5,0)	5,77±0,11 (2,7-9,3) P < 0,001	5,45±0,13 (2,9-8,4) P < 0,001	0,761

Таблица 3

Бинарная логистическая регрессия факторов риска развития фенотипов желчно-каменной болезни

Заболевание	Факторы риска	P	OR, отношение шансов	95%-ный доверительный интервал	Признак	Балл
ОКХ	Аллель С гена ABCG5	0,001	4,143	1,742 - 9,849	Наличие	1
					Отсутствие	0
	Возраст, лет	0,0002	6,6877	2,432 - 18,394	>63	1
					≤63	0
	ЛПВП, ммоль/л	0,001	10,844	3,809 - 30,873	≤1,08	1
					>1,08	0
	ЛПНП, ммоль/л	0,009	4,962	1,505 - 16,363	>1,68	1
					≤1,68	0
	Триглицериды, ммоль/л	0,001	0,073	0,022 - 0,246	>0,74	1
					≤0,74	0
	Холестерин общий, ммоль/л	0,015	3,636	1,289 - 10,255	>5	1
					≤5	0
	Связанный билирубин, мкмоль/л	0,0002	30,219	5,148 - 177,406	> 4	1
					≤ 4	0
ХКХ	Генотип X+X- гена APOB-100	0,042	1,849	1,022 - 3,349	Наличие	1
					Отсутствие	0
	Холестерин общий, ммоль/л	0,001	5,263	2,894 - 9,573	>5	1
					≤5	0
	ЛПНП, ммоль/л	0,001	3,984	2,081 - 7,624	>2,48	1
					≤2,48	0
	ЛПВП, ммоль/л	0,001	3,179	1,825 - 5,539	≤1,09	1
					>1,09	0

На основании полученных в исследовании значений разработаны клинко-генетические модели для оценки вероятности развития острого и хронического калькулезного холецистита, которые могут быть применены для диагностики ЖКБ в реальной клинической практике по мере развития доступности технологий генотипирования: $P_{(ОКХ)} = 1/1 + \exp(-5,98 + 3,41 \cdot (\text{связанный билирубин} > 4 \text{ мкмоль/л}) + 1,9 \cdot (\text{возраст} > 63 \text{ лет}) + 2,384 \cdot (\text{ЛПВП} \leq 1,08 \text{ ммоль/л}) + 1,602 \cdot (\text{ЛПНП} > 1,68 \text{ ммоль/л}) + 1,421 \cdot$

$(\text{аллель С гена ABCG5}) - 2,618 \cdot (\text{ТГ} > 0,74 \text{ ммоль/л}) + 1,291 \cdot (\text{холестерин} > 5 \text{ ммоль/л})$.

$P_{(ХКХ)} = 1/1 + \exp(-3,073 + 1,157 \cdot (\text{ЛПВП} \leq 1,09 \text{ ммоль/л}) + 1,382 \cdot (\text{ЛПНП} > 2,48 \text{ ммоль/л}) + 1,661 \cdot (\text{Холестерин} > 5 \text{ ммоль/л}) + 0,615 \cdot (\text{Генотип X+X- гена APOB-100})$.

Таким образом, нами определены взаимосвязи таких факторов риска в механизме развития хронического и острого калькулезного холецистита, как нарушение липидного обмена, повышение связанного билирубина в

крови, наличие аллеля с гена *abcg5* и генотипа *x+x-* гена *аров-100*. Эти факторы по отдельности находят свое подтверждение в работах других ученых. Так, в исследовании *s. Stender et al.* Также найдена причинно-следственная связь высоких уровней билирубина сыворотки крови с риском развития жкб [5]. В популяции китайцев установлено, что мужчины, носители аллеля *rs4131229*т* гена *abcg5*, характеризуются снижением концентрации общего холестерина, холестерина лпвп, триглицеридов и отношения *ароа1/аров* [3].

Созданы клиничко-генетические модели и разработаны формулы для оценки вероятности развития острого и хронического калькулезного холецистита при наличии жкб, которые позволяют представить количественную оценку механизма формирования холелитиаза и выявить пациентов с факторами риска развития острого или хронического калькулезного холецистита, которым можно провести раннюю лапароскопическую холецистэктомию.

Выводы

1. К основным генофенотипическим факторам развития острого калькулезного холецистита относятся: наличие аллеля *С* полиморфного варианта *rs4131229* гена *ABCG5* и такие фенотипические признаки, как связанный билирубин сыворотки крови >4 мкмоль/л, возраст > 63 лет, нарушения липидного обмена в виде ЛПВП $\leq 1,08$ ммоль/л, ЛПНП $> 1,68$ ммоль/л, уровень общего холестерина > 5 ммоль/л. К факторам развития хронического калькулезного холецистита – наличие генотипа *X+X-* полиморфного варианта *rs693* гена *АроВ-100*, нарушения липидного обмена в виде ЛПВП $\leq 1,09$ ммоль/л, ЛПНП $> 2,48$ ммоль/л, уровень общего холестерина > 5 ммоль/л.

2. Созданы прогностические клиничко-генетические шкалы и формулы для оценки вероятности развития фенотипов ЖКБ – острого и хронического калькулезного холецистита.

Сведения об авторах статьи:

Сагдатов Алия Альфредовна – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: aliyasg@rambler.ru.

Зулкарнеев Рустем Халитович – д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)246-53-97.

Хуснутдинова Эльза Камилевна – д.б.н., профессор, зав. кафедрой генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГУ, зав. отделом геномики и лабораторией молекулярной генетики человека ФГБУН «Институт биохимии и генетики, Уфимский научный центр РАН». Адрес: 450054, г. Уфа, проспект Октября, 71. Тел./факс: 8(347)229-96-71. E-mail: biodekanat@yandex.ru.

Нургалеева Альфия Хаматьяновна – к.б.н., доцент кафедры генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГУ. Адрес: 450076, г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32. E-mail: Alfiyakh83@gmail.com.

Загидуллин Шамиль Зарифович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)246-53-97. E-mail: zshamil@inbox.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Селезнева, Э.Я. Особенности клинического течения сочетания желчнокаменной и язвенной болезни у больных в пожилом и старческом возрасте / Э.Я. Селезнева // Клиническая геронтология. – 2006. – № 1. – С. 66-68.
2. Циммерман, Я.С. Гастроэнтерология: руководство / Я.С. Циммерман. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 800 с.
3. ATP-Binding Cassette Transporter G5 and G8 Polymorphisms and Several Environmental Factors with Serum Lipid Levels / Li Q. [et al.] // PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7, № 5. – P. 372-379.
4. Dissecting the genetic heterogeneity of gallbladder stone formation / Krawczyk M. [et al.] // Seminars in Liver Disease. – 2011. – Vol. 31, № 2. – P. 157-172.
5. Extreme bilirubin levels as a causal risk factor for symptomatic gallstone disease / Stender S. [et al.] // JAMA Intern. Med. – 2013. – Vol. 173, № 13. – P. 1222-1228.
6. Mathew C.C. The isolation of high molecular weight eucariotic DNA // Methods in molecular biology / Ed. Walker J.M. N.Y.; Haman press. – 1984. – Vol. 2. – P. 31-34.

УДК 618.3-06:616.1

© Р.Ф. Богданова, В.Р. Амирова, А.И. Галимов, 2017

Р.Ф. Богданова, В.Р. Амирова, А.И. Галимов ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

Увеличение доли сердечно-сосудистой патологии среди женщин с экстрагенитальными заболеваниями на сегодняшний день является актуальной проблемой. Особую значимость данная патология приобретает в период беременности, при которой органы женщины испытывают значительную нагрузку. Нами проведен анализ течения беременности и родов 113 женщин с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Установлено, что у женщин с сердечно-сосудистой патологиейотягощены наследственный и акушерский анамнезы. Беременность у других женщин протекала на фоне токсикоза, гестоза, хрониче-

ской фетоплацентарной недостаточности и обострения хронических заболеваний, а в родах чаще встречалась патология в виде гипотонии матки, кровотечения, преждевременной отслойки плаценты. Предпочтительным способом родоразрешения у женщин с данной патологией в 65,5% случаев является операция кесарева сечения.

Полученные в исследовании результаты могут использоваться для разработки комплекса мероприятий по оптимизации медицинской помощи беременным с патологией системы кровообращения.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, беременность, осложнения.

R.F. Bogdanova, V.R. Amirova, A.I. Galimov PECULIARITIES OF PREGNANCY IN WOMEN WITH CARDIOVASCULAR DISEASE

Today an increase in the proportion of cardiovascular disease among extragenital disorders of women is an important issue. This pathology becomes particularly important during pregnancy, when female organs experience significant load. We have analyzed pregnancy and delivery of 113 women with cardiovascular disease. It was found that women with cardiovascular disease have burdened hereditary and obstetric history. Pregnancy in other women proceeded with toxicosis, gestosis, chronic placental insufficiency and exacerbation of chronic diseases, and delivery was accompanied by such pathologies as uterine hypotony, bleeding, premature detachment of the placenta. The preferred method of delivery for women with this pathology in 65,5% of cases is Caesarean section.

These study results can be used to develop a complex of measures to optimize medical care for pregnant women with disorders of the circulatory system.

Key words: cardiovascular diseases, pregnancy, complications.

Сердечно-сосудистая патология (ССП) у беременных женщин является частой причиной осложнений беременности и родов. Среди причин материнской смертности заболевания системы кровообращения занимают третье место, уступая лишь кровотечениям и преэклампсии [1,2].

При оценке динамики заболеваемости за период с 2000 по 2012 годы у женщин Российской Федерации определена тенденция к росту уровня заболеваемости в ряде регионов страны [3]. В период беременности в организме женщины происходят генетически запрограммированные изменения физиологического адаптационного характера, которые направлены на создание и обеспечение оптимальных условий для развития плода. Все органы беременной женщины испытывают значительную нагрузку, особенно сердечно-сосудистая система (ССС), что приводит к выраженным гемодинамическим изменениям, которые в последствии могут осложнить течение беременности, родов и внутриутробное состояние плода.

Целью данного исследования явилось изучение течения беременности и родов у женщин с сердечно-сосудистой патологией.

Материал и методы

В исследование было включено 113 женщин с сердечно-сосудистой патологией. Группу сравнения составили 72 женщины без патологии ССС. Все женщины проживали на территории Республики Башкортостан (РБ).

Подробный акушерско-гинекологического анамнез был собран с помощью опроса женщины и анализа их амбулаторных карт. Лабораторное обследование включало исследование по стандартной методике клинического анализа крови, биохимического анализа крови с определением уровня общего белка,

глюкозы, креатинина, мочевины. Статистическую обработку показателей осуществляли с помощью программы Statistica 7.0, достоверность различий определяли с использованием критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В основной группе женщин патология ССС была представлена следующими заболеваниями: аритмия – 18,58% (21 человек), гипертоническая болезнь – 18,58% (21 человек), пороки сердца – 53,1% (60 человек), кардиосклероз – 9,73% (11 человек).

В 33,3% ($n=20$) случаев женщинам с пороками сердца ранее была проведена коррекция порока.

Средний возраст женщин с ССП и относительно здоровых рожениц был сопоставим и составил $29,08 \pm 0,5$ и $27,44 \pm 0,5$ года соответственно. В основной группе возраст матери колебался от 19 до 43 лет, в группе сравнения – от 20 до 39 лет. В 0,9% случаев возраст матерей с ССП был моложе 18 лет, а в 17,7% случаев – старше 35 лет. В группе сравнения рожениц младше 18 лет не было, а роженицы старше 35 лет составили 8,3%.

Среди рожениц основной группы в городах РБ проживали 66,4% ($n = 75$) пациенток, в районах – 33,6% ($n = 38$). В группе сравнения – 59,7% ($n = 43$) и 40,3% ($n = 29$) женщин соответственно.

Отягощенный акушерский анамнез встречался у 59,3% ($n = 67$) женщин основной группы и у 45,8% ($n = 33$) женщин группы сравнения. Сочетание двух и более факторов наблюдалось в 43,5% случаев у женщин с патологией ССС и в 6,1% случаев без ССП. Отдельные состояния, отягощающие акушерский анамнез, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Факторы, отягощающие акушерский анамнез, n(%)		
Фактор	Основная группа	Группа сравнения
Медикаментозный аборт	45 (39,8)	23 (31,9)
Несостоявшийся аборт	9 (8,0)	7 (9,7)
Спонтанное прерывание беременности до 22 недель	8 (7,1)	7 (9,7)
Пороки развития плода в предыдущих беременностях	1 (0,9)	1 (1,4)
Рубец на матке	28 (24,8)*	5 (6,9)
Сочетание факторов	20 (43,5)*	2 (6,1)

* p<0,05.

Как видно из табл. 1, отягощенный акушерский анамнез характерен для матерей обеих групп, однако среди матерей с ССП было характерно сочетание нескольких факторов, отягощающих акушерский анамнез (p<0,05). В данной группе у женщин рубец на матке встречается в 3,5 раза чаще (p<0,05), что объясняется выбором способа родоразрешения в пользу кесарева сечения.

Среди матерей с ССП первая беременность и первые роды отмечались у 29 (25,7%) женщин, в 17 (15,0%) случаях – вторая или третья беременности. В группе сравнения – у 18 (25,0%) и 7 (9,7%) женщин соответственно. Анализ полученных данных не показал статистически значимых различий, но выявил, что у женщин с патологией ССС беременностей было больше, чем среди женщин группы сравнения (p>0,05).

Неблагоприятное течение беременности выявлено в 56,7% (n = 64) случаев у рожениц с патологией ССС, у здоровых рожениц – в 29,2% (n = 21).

Среди матерей с ССП 17,7% (n = 20) страдали хронической сердечной недостаточностью, из них функциональный класс (ФК) I имели – 7,96% (n = 9), ФК II – 8,8% (n = 10), ФК III – 0,9% (n = 1) женщин.

Отягощенная наследственность по ССЗ была отмечена у 9,7% (n = 11) женщин основной группы (p = 0,01). Различные вредные привычки имели 14,2% (n = 16) женщин с ССП, у женщин без ССЗ наличие вредных привычек не было отмечено (p=0,01).

Помимо патологии ССС каждая третья женщина (33,6% (n = 38)) основной группы страдала другой соматической патологией, больший удельный вес занимали: патология эндокринной системы – 44,7%, заболевания мочеполовой системы – 31,6% (табл. 2).

В 15,8% (n = 6) случаев у женщин наблюдалось сочетанное течение патологий. Патология эндокринной системы встречалась чаще у женщин с гипертонической болезнью (p<0,01).

Таблица 2

Заболевания	Сопутствующая патология у исследуемых женщин			
	Женщины с ССП		Женщины без ССП	
	абс.	%	абс.	%
Заболевания желудочно-кишечного тракта	7	18,4	1	1,4
Заболевания органов дыхания	1	2,6	-	-
Эндокринная патология	17	44,7	-	-
Заболевания мочеполовой системы	12	31,6	2	2,8
Заболевания ЛОР-органов	1	2,6	-	-
Заболевания нервной системы	5	13,2	4	5,6
Заболевания органов зрения	5	13,2	5	6,9

Обострение хронических заболеваний наблюдалось у 42,1% (n = 16) женщин с ССП и у 1,4% (n = 1) женщин без ССП (p = 0,01). Декомпенсация хронических заболеваний имела прямую корреляционную связь с указанием в анамнезе на замершую беременность (r=0,169, p=0,02). Острые заболевания во время беременности встречались у 12,4% (n = 14) женщин с ССП и у 6,9% (n = 5) женщин без ССЗ.

Анемия I и II половины беременности отмечалась у 49,6% (n = 56) женщин основной группы, из них у 3,6% (n = 2) течение было тяжелым, в группе сравнения течение данной патологии было легким, и анемия встречалась в 50,0% (n = 36) случаев.

Лекарственные препараты во время беременности принимали 69,9% (n = 79) женщин с ССП и 15,3% (n = 11) женщин группы сравнения, что обусловлено наличием ССЗ и обострением хронического процесса.

Беременность у 77,9% (n = 88) женщин с ССП протекала с токсикозом, который у 45,5% (n = 40) данных пациенток преобладал в первой половине беременности, в группе сравнения токсикоз был у 8,3% (n = 6) женщин, из них у 66,7% (n = 4) – в первой половине беременности. Угроза прерывания беременности отмечалась у 9,7% (n = 11) женщин с ССП и у 11,1% (n = 8) без ССП. Гестоз выявлен у 50,4% (n = 57) женщин, среди них тя-

желое течение встречалось у 7,01% ($n = 4$), средней тяжести – у 33,3% ($n = 19$). Более тяжелые формы гестоза статистически значимо чаще встречались у женщин с гипертонической болезнью (ГБ) по сравнению с женщинами с другой ССП ($p < 0,05$). В группе сравнения гестоз отмечался у 8,3% ($n = 6$) женщин. Тяжесть гестоза прямо коррелировала с наличием патологии эндокринной системы у женщины ($r = 0,475$, $p = 0,01$), ее весом ($r = 0,308$, $p = 0,01$), тяжестью состояния ребенка при рождении ($r = 0,410$, $p = 0,01$).

У 16,8% ($n = 19$) женщин с ССП беременность протекала на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности (ХФПН). В группе сравнения плацентарные нарушения встречались у 8,3% ($n = 6$) женщин. ХФПН коррелировала с хронической гипоксией плода ($r = 0,357$, $p = 0,01$), задержкой внутриутробного развития ($r = 0,309$, $p = 0,001$), тяжестью состояния новорожденного ($r = 0,287$, $p = 0,01$).

Патология околоплодных вод в виде многоводия или маловодия в нашем исследовании встречалась только у женщин с ССС, доля которых составила 8,8% ($n = 10$).

На учет в женскую консультацию женщины с ССП встали в среднем на $9,96 \pm 0,4$ неделе, женщины без ССЗ – на $10,31 \pm 0,5$ неделе.

Родовая деятельность у женщин обеих групп наступила в срок: у женщин с ССП – на $38,27 \pm 0,1$ неделе, в группе сравнения – на $39,2 \pm 0,1$ неделе ($p < 0,01$).

Из анамнеза родов обращает на себя внимание то, что у матерей с ССП чаще встречались осложнения в виде гипотонического кровотечения с последующим оперативным родоразрешением (3,5%), преждевременной отслойки плаценты (1,8%), а также сочетания патологий (31,9%), предпочтительным способом родоразрешения являлось кесарево сечение (65,5%) ($p < 0,01$).

Экстренное оперативное вмешательство проведено 6,6% женщин с ССП. Наиболее

частыми показаниями к оперативному родоразрешению служили сочетание слабости родовой деятельности, нарушения гемодинамики, гипоксии плода в родах, преждевременной отслойки плаценты, прогрессирующей фетоплацентарной недостаточности, возраста женщины.

Показатели общего (ОАК) и биохимического анализа крови у матерей с различной патологией ССС и из группы сравнения находились в пределах физиологической нормы. У рожениц с пороками сердца уровень гемоглобина был статистически значимо ниже, чем в группе сравнения, и составил $107,87 \pm 2,60$ г/л и $115,1 \pm 2,1$ г/л соответственно ($p = 0,01$). Нами установлена корреляционная связь между показателем уровня гемоглобина и местом проживания – характерна обратная корреляция для женщин, проживающих в сельской местности ($r = -0,169$, $p = 0,02$).

Можно отметить, что в группе женщин с ССП средний показатель общего белка крови был статистически значимо ниже ($62,62 \pm 0,65$ г/л), чем в группе без ССЗ ($66,96 \pm 0,67$ г/л, $p < 0,001$).

Заключение

Таким образом, матери с патологией сердечно-сосудистой системы имели вредные привычки, отягощенный наследственный и акушерский анамнез с сочетанием двух и более факторов, сопутствующие соматические заболевания эндокринной и мочеполовой систем. На фоне беременности у данных женщин часто обострялись хронические заболевания. Беременность у этих женщин протекала на фоне токсикоза, гестоза, хронической фетоплацентарной недостаточности, им приходилось чаще применять лекарственные препараты. Из анамнеза родов установлено, что у рожениц с ССП чаще встречались патологии в виде гипотонии матки, кровотечения, преждевременной отслойки плаценты, а также их сочетание, предпочтительным способом родоразрешения являлось кесарево сечение.

Сведения об авторах статьи:

Богданова Регина Флюровна – очный аспирант кафедры педиатрии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347) 255-72-039. E-mail: infantflow@mail.ru.

Амирова Виктория Радековна – д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Галимов Артур Ильдарович – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стрюк, Р.И. Заболевания сердечно-сосудистой системы и беременность / Р.И. Стрюк. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2010. – 277 с.
2. Медведь, В.И. Основные вопросы экстрагенитальной патологии: ошибки и уроки / В.И. Медведь // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2011. – № 6. – С. 11-18.
3. Коломацкая, О.Е. Нарушения ритма сердца у беременных женщин – актуальность проблемы и пути ее решения / О.Е. Коломацкая, А.И. Чесникова // Архив внутренней медицины. – 2016. – Т. 6, № 1. – С. 49-53.

А.И. Булгакова¹, Л.Ф. Азнабаева¹, Р.М. Галеев²
**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПОЛОСТИ РТА
 У ПАЦИЕНТОВ С ОРТОПЕДИЧЕСКИМИ КОНСТРУКЦИЯМИ,
 ВЫПОЛНЕННЫМИ ИЗ РАЗЛИЧНЫХ КОНСТРУКЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ «Стоматологическая поликлиника № 1», г. Уфа

Современная стоматология располагает значительным количеством съемных ортопедических конструкций, используемых при лечении частичного и полного отсутствия зубов в основном у лиц пожилого возраста. Проведено комплексное обследование пациентов с использованием методов опроса, анкетирования, клинического осмотра, иммунологического исследования ротовой жидкости, рентгенологического исследования. Использование съёмных пластиночных протезов, изготовленных с использованием различных материалов, является доступным и относительно эффективным методом лечения. В данной статье представлена клинико-иммунологическая характеристика состояния полости рта у пациентов со съёмными протезами из различных материалов. Приведен анализ некоторых факторов риска развития вторичной адентии и изучены субъективные и объективные показатели полости рта. Представлены данные о состоянии гуморальных факторов – IgA, sIgA, IgE – в полости рта у пациентов с ортопедическими конструкциями, выполненными из различных конструкционных материалов. Результаты оценки объективных и субъективных показателей позволили выявить наиболее распространенные нарушения – изменение цвета слизистой оболочки (53,3%), стоматалгия (38,3%) и сухость полости рта (33,3%). Полученные результаты исследования дают основание для совершенствования алгоритма диагностики и лечения у данной категории больных.

Ключевые слова: дефекты зубных рядов, съемные ортопедические конструкции, акрилы, термопласты, иммуноглобулины.

A.I. Bulgakova, L.F. Aznabaeva, R.M. Galeev
**CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL ASSESSMENT OF ORAL HEALTH
 IN PATIENTS WITH ORTHOPEDIC RESTORATIONS
 MADE OF VARIOUS CONSTRUCTIONAL MATERIALS**

Today's dentistry offers a significant amount of overdentures used to treat partial and total absence of teeth, generally at elderly people. Complex examination of patients using poll, questioning, clinical examination, immunological research of oral liquid, radiological research has been conducted. The use of removable laminar dentures made of different materials is an effective and available method of treatment. Clinical and immunological characteristic of an oral cavity condition at patients with removable dentures made of various materials is presented in this article. The paper analyzes some risk factors for development of secondary edentia and studies subjective and objective indicators of an oral cavity. It also presents data on a condition of humoral factors – IgA, s-IgA, IgE – in oral cavities of patients with orthopedic restorations made of various constructional materials. The results of evaluation of objective and subjective indices allowed to determine the most frequent disorders – change of mucous membrane colour (53.3%), burning mouth syndrome (38.3%), dry mouth (33.3%). The received results give grounds to improve the algorithm of diagnostics and treatment of this category of patients.

Key words: dental defects, removable orthopedic restorations, acrylic plastic, thermoplastic, immunoglobulins.

Современная стоматология располагает значительным количеством съемных ортопедических конструкций, используемых при частичном и полном отсутствии зубов, применение которых позволяет достичь высоких функциональных и эстетических результатов [1-3]. Полная или частичная потеря зубов встречается наиболее часто у лиц в возрасте 60 лет и старше. Пожилой возраст определяет главную особенность и сложность ортопедического лечения этой группы больных в связи со снижением адаптационных возможностей организма [5,6].

Съёмные пластиночные протезы являются доступным, относительно эффективным методом восстановления утраченных анатомических структур, а следовательно также эстетики и функций челюстно-лицевой области [3,10]. Ближайшей целью ортопедического лечения больных при полной и частичной потере зубов является предупреждение и отдаление на возможно больший срок развитие

последствий потери зубов, атрофии челюстно-лицевого скелета и связанных с ним мышц. Комплексное ортопедическое лечение направлено на общее оздоровление человека и продление деятельного периода его жизни [4,8]. Социально-экономические факторы совместно с очевидными популяционными тенденциями не только в нашей стране, но и за рубежом дают основание предположить, что широкое использование частично съёмных протезов сохранится и в ближайшем будущем [2,7].

Однако недостаточно изучено влияние различных конструкционных материалов, используемых в протезировании, на клинико-иммунологическое состояние полости рта и общее состояние организма. Этим обуславливается актуальность исследований по данной проблеме, так как комплексное ортопедическое лечение направлено на общее оздоровление человека и продление деятельного периода его жизни [9,11].

Целью нашего исследования явилось изучение клинико-иммунологических показателей состояния полости рта у пациентов со съёмными ортопедическими конструкциями, изготовленными из различных базисных материалов.

Материал и методы

Проведены комплексное обследование и ортопедическое лечение пациентов, обратившихся за ортопедической помощью в период с 2012 по 2016 гг. Все пациенты были разделены на 3 группы: основная группа, состоящая из 90 человек со съёмными ортопедическими конструкциями, группа сравнения, включающая 30 пациентов с дефектами зубных рядов, и контрольная группа – 21 человек без стоматологической патологии. Использованы следующие методы исследования: клинический опрос, анкетирование, клинический осмотр с целью определения стоматологического статуса, иммунологическое исследование ротовой жидкости с целью определения содержания IgA, sIgA, IgE методом иммуноферментного анализа (ИФА), рентгенологическое исследование. Все пациенты были разделены на возрастные группы: от 30 до 39 лет, от 40 до 49 лет, от 50 до 59 лет и старше 60 лет. В каждой возрастной группе проводилось разделение больных по нозологическим формам: дефекты зубного ряда по Кеннеди (I-IV классы), полное отсутствие зубов, дефект твердых тканей зубов. При наличии двух но-

зологических форм заболевания отмечалась более тяжелая форма.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли в операционной среде Windows 7 с применением компьютерных программ Microsoft Office Excel, Statistica 6.0. Для каждого показателя проверялась статистическая гипотеза о нормальности распределения данных с использованием критерия Шапиро – Уилка. В случае нормального распределения данные выражали в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). О статистической значимости рассчитанного коэффициента судили по уровню значения $p < 0,05$. При $p > 0,05$ полагали, что между сравниваемыми совокупностями не обнаружено различий по изучаемому признаку.

Результаты и обсуждение

В результате нашего исследования установлено, что из 150 обследованных пациентов, обратившихся за стоматологической помощью, доля женщин составила 65%, а мужчин – 35%. Из 150 пациентов с полной и частичной адентией 120 пациентов имели съёмные ортопедические конструкции из акрилов (78) и термопластов (42), а у 30 пациентов ортопедические конструкции в полости рта отсутствовали. Исследование возрастного показателя показало, что в возрастной группе 30-39 лет количество пациентов составило 5 человек, 40-49 лет – 35 человек, 50-59 лет – 42 и в группе 60 лет и старше – 38 пациентов (табл. 1).

Таблица 1

Материал	Возрастная группа								Всего
	30-39 лет		40-49 лет		50-59 лет		60 и старше		
	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	
Акриловые пластмассы	-	1	7	9	11	19	13	18	78 (65%)
Термопластические материалы	1	3	4	15	4	8	1	6	42 (35%)
Всего...	5 (3,9%)		35 (29,6%)		42 (34,8%)		38 (31,4%)		120 (100%)

При изучении некоторых факторов риска развития адентии (сопутствующие заболевания, курение, социальные условия, неудовлетворительная гигиена, вредные профессиональные условия труда, избыточный вес, нерациональное протезирование) нами установлено, что преобладающими были избыточный вес – в 66 случаях, сопутствующие заболевания – в 50, курение – в 40, а наименьшее влияние оказывали социальные условия – в 9 случаях (рис. 1).

В процессе опроса исследуемой группы предъявляемые жалобы чаще всего характеризовались болью под протезами во время приема и пережевывания пищи (стомалгия) – 32 человека; сухостью полости рта – 28 чело-

век; нарушением вкусовых ощущений – 30 человек; изменением дикции (произношения шипящих и глухих согласных звуков) – 23 человека, чувство жжения отмечали 2 человека. Оценка клинических проявлений в полости рта показала, что изменение цвета слизистой оболочки отмечалось у 44 человек, которые составили наиболее многочисленную группу; отпечатки зубов на боковых поверхностях языка и щек наблюдались у 15 человек; пролежни под протезами – у 8 человек, хейлиты, развившиеся в результате механической травмы (прикусывание губ в процессе адаптационного периода пользования съёмными протезами), диагностировались у 3 человек (рис. 2,3).

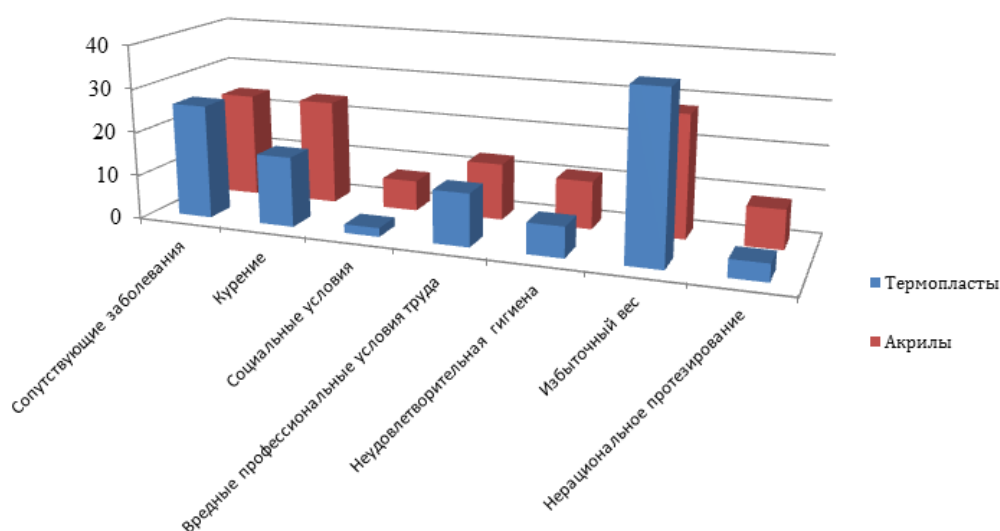


Рис.1. Распространенность факторов риска у пациентов при полной и частичной вторичной адентии, чел.

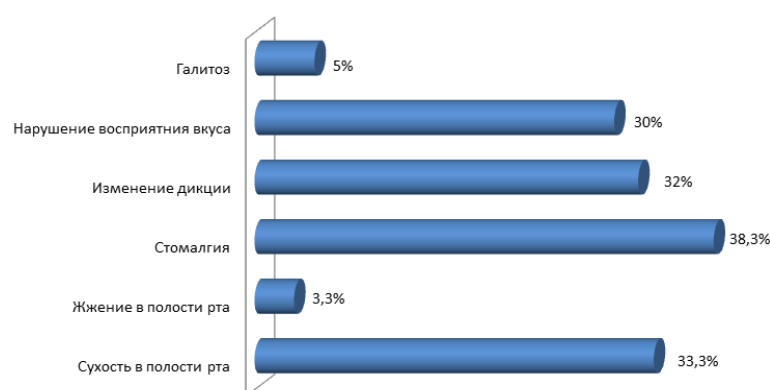


Рис. 2. Структура субъективных критериев состояния полости рта у пациентов основной группы

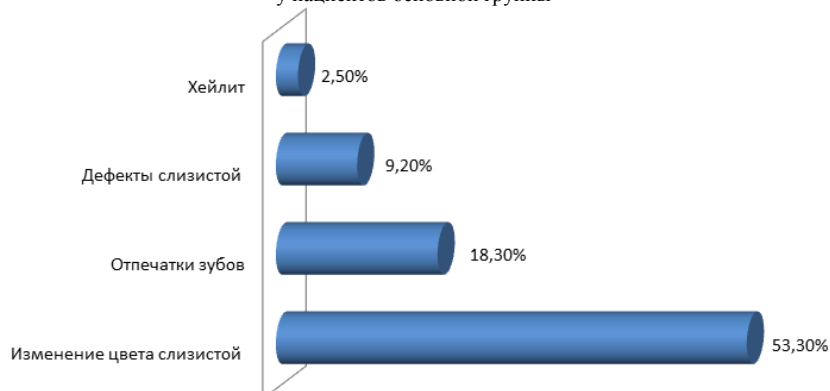


Рис. 3. Структура объективных критериев состояния полости рта у пациентов основной группы

При изучении гуморальных факторов защиты полости рта нами установлено статистически значимое снижение IgA в ротовой жидкости на $0,182 \pm 0,09$ г/л у пациентов как основной, так и группы сравнения относительно показателей здоровых лиц. При этом концентрация данного иммуноглобулина не отличалась у пациентов с дефектами зубных рядов и пациентов со съёмными протезами, изготовленными из базисных материалов (акрила, термопласта).

Секреторный IgA за счет s-гликопротеида обладает высокой резистентностью к ферментным воздействиям, благодаря чему длительно сохраняется на слизистых оболочках полости рта, что увеличивает его защитные свойства в полости рта. Выявлено, что содержание sIgA в ротовой жидкости было снижено у пациентов основной и группы сравнения в отличие от пациентов контрольной группы. Наиболее существенная разница отмечалась у пациентов со съёмными

протезами из акриловых пластмасс и составила $0,116 \pm 0,07$ г/л, а наименьшая – у пациентов со съёмными ортопедическими конструкциями из термопластов составила $0,053 \pm 0,03$ г/л. Снижение sIgA можно расценивать как опосредованное эндогенное влияние съёмной ор-

топедической конструкции на состояние местного иммунитета в полости рта.

Концентрация IgE в ротовой жидкости имела равнозначную тенденцию к увеличению у пациентов с дефектами зубных рядов и съёмными ортопедическими конструкциями в сравнении с группой здоровых лиц (табл. 2).

Таблица 2

Содержание иммуноглобулинов IgA, sIgA, IgE у пациентов исследуемых групп

Исследуемые группы	Иммуноглобулины		
	IgA(г/л)	sIgA(г/л)	IgE(МЕ/мл)
Основная:			
акриловые пластмассы (n=48)	$0,039 \pm 0,013$	$0,289 \pm 0,02$	$0,334 \pm 0,14$
термопластические материалы (n=42)	$0,031 \pm 0,0006$	$0,352 \pm 0,003$	$0,355 \pm 0,10$
Сравнения (n=30)	$0,031 \pm 0,003$	$0,318 \pm 0,03$	$0,381 \pm 0,26$
Контрольная (n=21)	$0,215 \pm 0,10$	$0,405 \pm 0,09$	$0,184 \pm 0,17$

Примечание. Различие с нормой достоверно при $p \leq 0,05$.

Выводы

1. Анализ некоторых факторов риска развития вторичной адентии показал, что среди них наиболее распространенным является избыточный вес (66 случаев), а наименее – социальные условия (11 случаев).

2. По результатам клинического обследования объективных и субъективных показателей выявлены наиболее распространенные – изменение цвета слизистой оболоч-

ки (53,3%), стоматалгия (38,3%) и сухость полости рта (33,3%).

3. В результате исследования содержания IgA, sIgA, IgE в ротовой жидкости отмечено статистически значимое уменьшение концентрации sIgA, что свидетельствует о снижении местного иммунного реагирования тканей полости рта в условиях применения съёмных ортопедических конструкций, выполненных из различных материалов.

Сведения об авторах статьи:

Булгакова Альбина Ирековна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики и физиотерапии стоматологических заболеваний ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел/факс: 8(347) 276-12-59.

Азнабаева Лилия 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.

Галеев Рустем Магданович – аспирант кафедры пропедевтики и физиотерапии стоматологических заболеваний ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел/факс: E-mail: delovaya_ufa@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Булгакова, А.И. Оценка местного иммунитета полости рта у пациентов с несъёмными эстетическими ортопедическими конструкциями и воспалительными заболеваниями пародонта / А.И. Булгакова, И.Р. Шафеев, И.В. Валеев, Г.Ш. Зубанрова // Пародонтология. – 2016. – № 2. – С. 57-60.
- Булгакова, А.И. Клиническая характеристика пациентов с дефектами твердых тканей зубов и зубных рядов с различными ортопедическими конструкциями / А.И. Булгакова, И.Р. Шафеев, Р.М. Галеев // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – № 6 – С. 44-47.
- Джепсон, Н.Дж.А. Частичные съёмные протезы / Н.Дж.А. Джепсон: пер. с англ., под ред. проф. В.Н. Трезубова. – М., 2006. – 168 с.
- Ибрагимов, Т.И. Перспективы современной ортопедической стоматологии / Т.И. Ибрагимов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2006. – № 3. – С. 2-3.
- Отдаленные результаты исследования клинической эффективности бюгельных протезов с замковыми креплениями / В.Н. Олесева [и др.] // Стоматология. – 2003. – № 4. – С. 49-51.
- Первов, Ю.Ю. Влияние съёмных акриловых зубных протезов на иммунный гомеостаз слизистой оболочки полости рта в зависимости от применяемых материалов и конструкций / Ю.Ю. Первов. // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93, № 2. – С. 227-230.
- Сафаров, А.М. Показатели иммунологической реактивности тканей полости рта при съёмном протезировании / А.М. Сафаров // Институт стоматологии – 2010. – № 2 – С. 52-53.
- Трезубов, В.Н. Стоматология / В.Н. Трезубов, С.Д. Арутюнов. – М., 2003. – 576 с.
- Трунин, Д.А. Микробный фактор в лечении пародонтита / Д.А. Трунин, В.П. Кириллова, И.В. Бажутова // Актуальные вопросы стоматологии: сборник научных работ, посвящённый 45-летию стоматологического образования в СамГМУ. – Самара: ООО «Офорт», 2011. – С. 345-347.
- Филимонова, О.И. Обращаемость населения за стоматологической помощью в негосударственные учреждения / О.И. Филимонова, Д.В. Плюхин // Проблемы стоматологии. – 2011. – № 4. – С. 68-70.
- Edgar, W.M. Saliva and dental health / W.M. Edgar // Brit. Dent J. – 1990. – Vol. 169, № 34. – P. 96-98.
- Oral disorders and chronic systemic diseases in very old adults living in institutions / G. Maupome [et al.] // Spec. Care Dentist. – 2003. – Vol. 23, № 6. – P. 199-208.

З.М. Сигал¹, О.В. Сурнина²

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ПАТОТОПОГРАФИЯ КОЛЕННОГО СУСТАВА

¹ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия»

Минздрава России, г. Ижевск

²БУЗ УР «Республиканский клинико-диагностический центр МЗ УР», г. Ижевск

Цель исследования – показать преимущества диагностики заболеваний коленного сустава с помощью ультразвукового исследования. Для отображения при УЗИ всех элементов сустава было использовано 4 стандартных доступа: латеральный, медиальный, передний и задний. При выполнении УЗИ коленного сустава оценивалась ультразвуковая патотопографическая анатомия при остеоартрозе и ревматоидном артрите, отражающая изменения дифференциации тканей с увеличением мягкотканного эхопозитивного компонента на эхограмме, появление дополнительных гиперэхогенных структур на краях суставных поверхностей и уменьшение толщины межсуставной щели в виде сужения или отсутствия анэхогенного пространства между гиперэхогенными линейными краевыми структурами большой и малой берцовых костей. Выявлены основные ультразвуковые патотопографические признаки при ревматоидном артрите и остеоартрозе коленного сустава.

Ключевые слова: коленный сустав, ультразвуковое исследование, топографическая и патотопографическая анатомия.

Z.M. Sigal, O.V. Surnina

ULTRASONIC PATHOLOGICAL TOPOGRAPHY OF THE KNEE JOINT

The aim is to show the advantages of diagnosing knee joint diseases with the help of ultrasound examination of pathotopographic anatomy. To display all elements of the joint with ultrasound, 4 standard accesses were used: lateral, medial, anterior and posterior. When performing ultrasound examination of the knee joint, ultrasonic pathotopographic anatomy was evaluated for osteoarthritis and rheumatoid arthritis as a change in tissue differentiation with increasing soft tissue echopositive component on the echogram, the appearance of additional hyperechoic structures at the edges of articular surfaces, and a decrease in the thickness of interarticular fissure in the form of constriction or absence of anechoic space between hyperechoic linear edge structures of the tibia and fibula. The main ultrasonic pathotopographic features were revealed in rheumatoid arthritis and osteoarthritis of the knee joint.

Key words: knee joint, ultrasonography, topographic and pathotopographic anatomy.

Заболевания костей и суставов в мире занимают 3-е место среди всех классов болезней. Ведущее место среди воспалительных заболеваний суставов занимает ревматоидный артрит (РА) и остеоартроз (ОА) [3]. РА является распространенным заболеванием, встречается во всех странах и среди всех народов мира примерно у 0,5-1% от общей численности населения, в России им страдает около 0,6% населения. По данным Института ревматологии пик начала заболевания приходится на 45-60 лет, средний возраст начала болезни – 47-49 лет. Женщины заболевают РА в 3 раза чаще, чем мужчины [6]. Ежегодная частота возникновения новых случаев РА составляет около 0,02%. С 2000 по 2010 гг. отмечен рост заболеваемости РА на 4,5%. РА представляет собой хроническое системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся воспалительно-деструктивным поражением суставов и внесуставными проявлениями с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем [1, 2]. На долю ОА приходится 60-70% всех ревматических больных и с возрастом его частота увеличивается. Так, среди лиц старше 50 лет ОА встречается у каждого четвертого (27%), а в возрасте старше 60 лет – практически у всех (97%). Женщины страдают в два раза чаще, чем мужчины [8]. Частота заболеваемости ОА значительно увеличивается с возрастом. Так, по данным В.А. Насоновой (2000) в возрасте до 45 лет заболеваемость составляет

3-5%, от 45 до 64 лет – 30% и старше 65 лет – 60-70%. В России заболеванию ОА подвержены от 10 до 12 % населения. Прирост ОА за 11 лет составил 57,1%. По прогнозам J.G. Peuron (1979), D.T. Felson (1988) распространенность ОА к 2020 году увеличится вдвое частично за счет увеличения продолжительности жизни населения и нарастания частоты ожирения. Чаще всего встречается ОА коленного сустава. В одном из последних крупных исследований, посвященных эпидемиологии ОА в Европе (Zoetermeer Community Survey), распространенность ОА коленного сустава по рентгенологическим данным составила 14 100 на 100 тыс. у мужчин и 22 800 на 100 тыс. у женщин старше 45 лет [17]. Медикаментозное лечение ОА и РА включает длительный прием препаратов, улучшающих состояние хрящевой ткани, и оно направлено на уменьшение боли и воспаления сустава. Важным является диагностика на более ранних этапах проявления заболевания, так как в этом случае лечение будет более эффективным [16,18]. Одним из наиболее частых и грозных осложнений РА и ОА является деформация сустава, что нередко приводит к инвалидизации пациента [12]. В связи с развитием современных медицинских технологий для диагностики заболеваний суставов в настоящее время применяются различные методы исследования: артроскопия, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и ультразвуковое исследование

(УЗИ). Артроскопическая диагностика является одной из самых информативных. Точность этой методики при исследовании коленного сустава достигает 90-100 % [9]. При артроскопии могут возникать различные осложнения со стороны сосудистой системы, при которых в ходе этой операции задевается подколенная артерия или вена; осложнения со стороны нервной системы, которые связаны с повреждением веточек нервов; тромбозомболические осложнения; артрит, обусловленный попаданием инфекции в сустав [7]. Применение УЗИ в артрологии – это относительно новое направление, но достаточно перспективное. УЗИ сустава при различных патологиях обладает рядом несомненных достоинств. Метод неинвазивный (в отличие от артроскопии), доступный и экономичный (в сравнении с КТ и МРТ). Ультразвуковой мониторинг дает возможность визуализировать мягкие ткани сустава, включая связки, сухожилия, соединительно-тканые элементы, жировую клетчатку, сосудисто-нервные пучки, проводить многократные повторные исследования. Высокорастворяющее ультразвуковое исследование в режиме реального времени является эффективным диагностическим методом прижизненного морфологического изучения заболеваний суставов [15].

Ультразвуковая топография – это метод прижизненной визуализации. Получаемые с помощью этого метода данные имеют значение, с одной стороны, для развития современной анатомии и топографической анатомии, а с другой являются анатомической основой соответствующих методов диагностики при патологии [13]. УЗИ опорно-двигательного аппарата является ведущим методом визуализации в ревматологии и травматологии, позволяющим устанавливать диагноз, оценивать степень патоморфологических изменений в тканях опорно-двигательного аппарата, вырабатывать правильную тактику лечения, контролировать эффективность терапии [14]. Ультразвуковое исследование костно-суставной системы обладает простотой исполнения и высокой информативностью и позволяет изучать ткани, не доступные традиционному рентгеновскому методу [4]. Внедрение в клиническую практику современных высокоинформативных инструментальных методов существенно расширило возможности ранней диагностики повреждений коленного сустава. В настоящее время предпочтение отдается методам исследования, которые помимо высокой информативности обладают такими качествами, как неинвазивность, безвредность, а также характеризуются просто-

той выполнения и трактовки результатов, воспроизводимостью и низкой стоимостью исследования [3].

Цель исследования состояла в оценке преимущества ультразвукового исследования топографии и патотопографии в диагностике заболеваний коленного сустава.

Материал и методы

Исследование проводилось на ультразвуковом сканере с датчиком линейного сканирования 7,5 МГц по стандартной методике с оценкой сумок, сухожильно-связочного аппарата в передней и задней проекциях. Наблюдения проведены у 2266 человек в возрасте от 19 до 75 лет. Ревматоидный артрит был диагностирован в 29% случаев, остеоартроз – у 62% пациентов, 9% обследованных не имели патологий суставов. У больных с РА и ОА проводили КТ-МРТ-исследования и артроцентез. Для отображения при УЗИ всех элементов сустава было использовано 4 стандартных доступа: латеральный, медиальный, передний и задний. При выполнении ультразвукового исследования коленного сустава оценивалась его топографическая и патотопографическая анатомия.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Microsoft Excel 2010. Оценку различий между выборками проводили с использованием критерия Стьюдента, различия достоверны при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Из переднего (рис. 1а, б), медиального, латерального (рис. 2а, б) и заднего (рис. 3а, б) доступов мы визуализировали и оценивали нормальную топографическую анатомию коленного сустава у здоровых пациентов. На живом человеке с помощью ультразвукового исследования определяют послойную топографию: кожу, подкожно-жировую клетчатку, мышцы, сухожильно-связочный аппарат, сосуды, кости.

Основными признаками патотопографической ультразвуковой анатомии, позволяющими установить наличие деформирующего артроза, считаются неравномерное истончение гиалинового хряща, неровные контуры бедренной и большеберцовой костей, наличие краевых остеофитов, сужение суставной щели и пролабирование менисков. Наличие гиперэхогенных краевых остеофитов при нормальных размерах суставной щели и толщины гиалинового хряща характеризует раннее проявление болезни. Прогрессирование болезни характеризуется формированием краевых остеофитов, обладающих акустической тенью, сужением суставной щели и выраженным истончением гиалинового хряща.

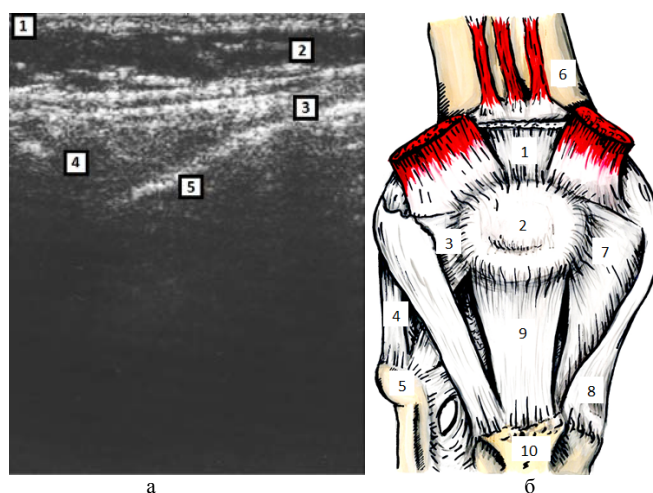


Рис. 1. Коленный сустав. Вид спереди: а - ультразвуковая топографическая анатомия (1 – кожа; 2 – подкожно-жировой слой; 3 – сухожилие четырехглавой мышцы) [11]; б – топографическая анатомия (1 – tendo m. rectus femoris; 2 – patella; 3 – retinaculum patellae laterale; 4 – lig.collaterale fibulare; 5 – fibula; 6 – os femoris; 7 – retinaculum patellae mediale; 8 – lig. collaterale tibiale; 9 – lig. patellae; 10-tibia) [11,10]

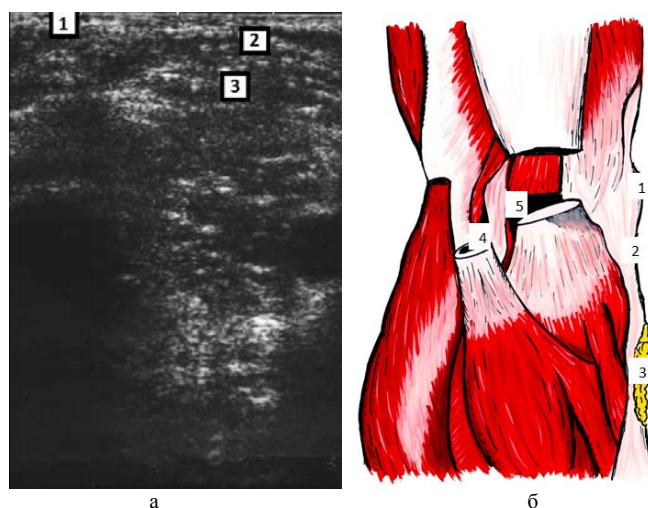


Рис. 2. Коленный сустав. Вид с латеральной стороны: а – ультразвуковая топографическая анатомия (1 – кожа; 2 – подкожно-жировой слой; 3 – латеральная боковая связка; 4 – мениск; 5 – бедренная кость) [11]; б – топографическая анатомия (1 – patella; 2 – lig. patellae; 3 – corpus adiposum infrapatellare; 4 – bursa subtendinea m. bicipitis femoris inferior; 5 – bursa subtendinea) [10, 11]

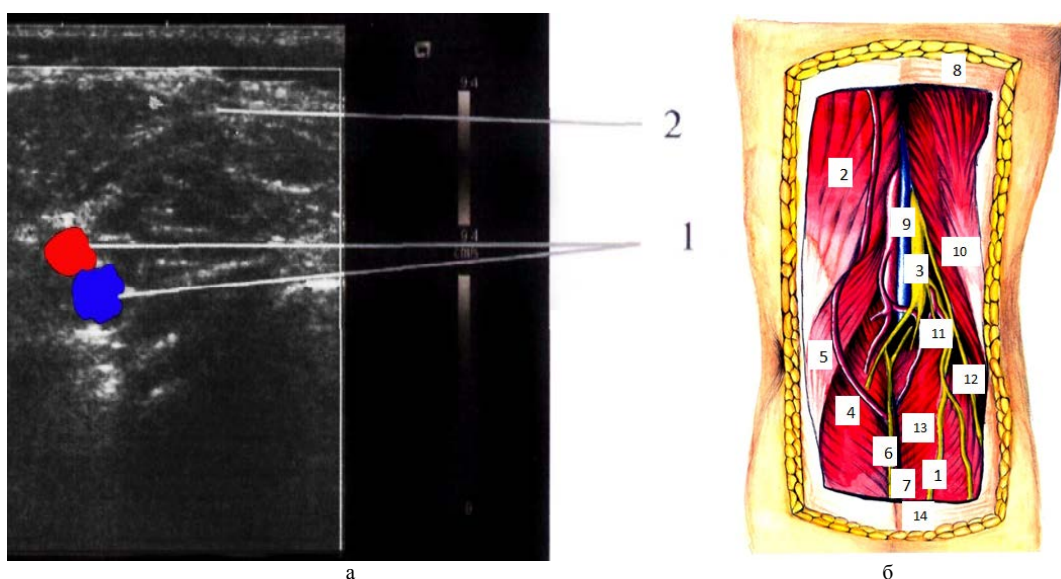


Рис. 3. Коленный сустав, подколенная ямка: а – ультразвуковая топографическая анатомия (1 – сосуды подколенной ямки, 2 – икроножная мышца) [11]; б – топографическая анатомия (1 – n. cutaneous surae lateralis; 2 – m. semitendinosus; 3 – n. tibialis; 4 – m.gastrocnemius caput mediate; 5 – m. semimembranosus; 6 – n. cutaneous surae medialis; 7 – v. saphena parva; 8 – широкая фасция бедра; 9 – a. et v. poplitea; 10 – m. biceps femoris; 11 – артериальная ветвь к икроножной мышце; 12 – n. peroneus communis; 13 – m.gastrocnemius caput laterale; 14 – fascia cruris) [10, 11]

Основными ультразвуковыми признаками остеоартроза (рис. 4а) считаются: неравномерное истончение гиалиновых хрящей, наличие краевых остеофитов, сужение суставной щели [15]. В наших исследованиях мы оценивали УЗ-патотопографическую анатомию при ОА, проявляющуюся в виде нарушений дифференциации тканей с увеличением мягкотканного эхопозитивного компонента на эхограмме, появления дополнительных гиперэхогенных структур на краях суставных поверхностей и уменьшений толщины межсуставной щели в виде сужения или отсутствия анэхогенного пространства между гиперэхогенными линейными краевыми структурами

суставных поверхностей головок большеберцовой и малоберцовой костей. Основным ультразвуковым признаком ревматоидного артрита (рис. 4б) является увеличение количества синовиальной жидкости во всех сумках, в особенности в супрапателлярной сумке коленного сустава с утолщением синовиальной оболочки. При УЗ-патотопографической анатомии мы лоцируем уменьшение эхопозитивной мышечной ткани, сужение эхопозитивных линейных структур (медиальные и латеральные связки) с появлением анэхогенного пространства над гиперэхогенными структурами костей, а также появление эхопозитивных структур в анэхогенном пространстве.

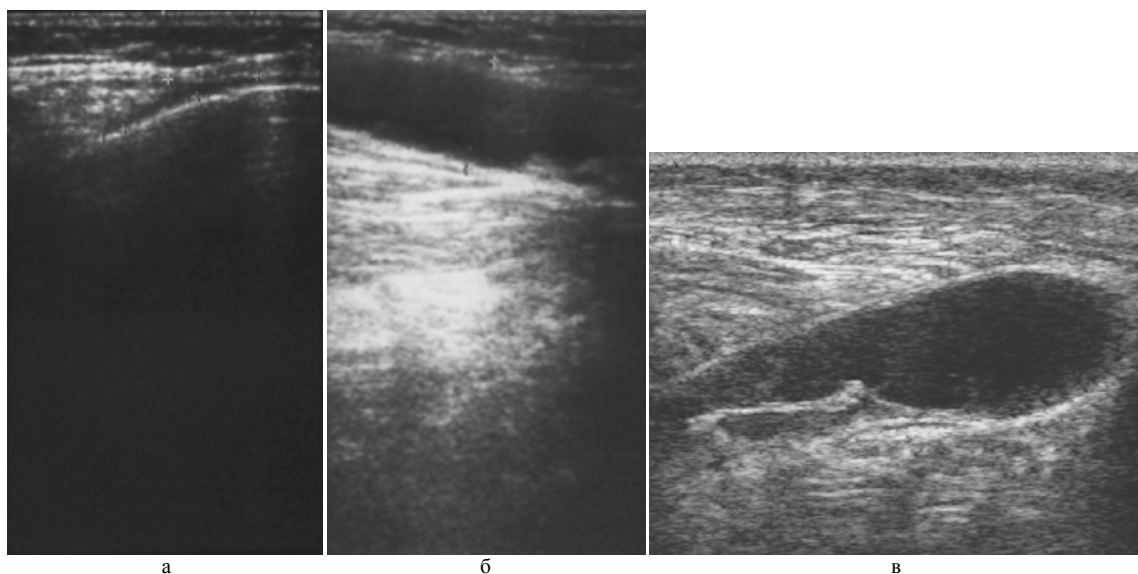


Рис 4. Ультразвуковая патотопографическая анатомия: а – остеоартроз; б – ревматоидный артрит; в – киста Бейкера

Киста Бейкера (рис. 4в) – одна из наиболее частых патологий. Как правило, эта киста асимптомна и является ультразвуковой или клинической находкой. Субстратом для возникновения этой кисты является растяжение сумки, расположенной между сухожилиями полуперепончатой и икроножной мышц. Дифференциально-диагностическим признаком кисты Бейкера является визуализация ее шейки, коммуницирующей с полостью коленного сустава в области медиальной части подколенной ямки между медиальной головкой икроножной мышцы и сухожилием полуперепончатой мышцы. Содержимое кист различное: свежие кисты имеют анэхогенное содержимое, застарелые – неоднородное. Разрыв кисты Бейкера диагностируется при наличии характерного заостренного края и полосы жидкости по ходу волокон сухожилия икроножной мышцы, более характерен разрыв в нижней части. Режим панорамного сканирования позволяет визуализировать кисту на всем ее протяжении [11].

Данные, полученные нами при ультразвуковом исследовании коленного сустава, представлены в таблице.

В отличие от КТ и МРТ, которые имеют противопоказания, мы считаем УЗ-метод самым распространенным методом визуализации топографической и патотопографической анатомии коленного сустава. Этот метод позволяет проводить исследование индивидуальной анатомической изменчивости в режиме реального времени. Актуально применение метода УЗД для изучения топографической анатомии нижней конечности. Одним из самых важных достоинств УЗ-топографической и патотопографической анатомии с помощью УЗИ является возможность оценки мягких тканей коленного сустава, включая связки, сухожилия, соединительно-тканые элементы, жировую клетчатку, сосудисто-нервные пучки. УЗИ позволяет выявить самые начальные изменения в костных структурах, которые не выявляются при рентгенологическом исследовании [15].

Основные показатели ультразвукового исследования при заболеваниях и травмах коленного сустава

Признаки		Заболевания		Травмы	
		остео-артроз, артроз колена, %	воспалительные заболевания: артриты, синовиты, тендиниты, %	повреждения менисков, %	разрывы и растяжения связок, %
Контуры суставных поверхностей	Ровные	88	56	87	99
	Неровные	12	44	13	1
Состояние внешнего (кортикального) слоя кости	Однородный	23	34	86	92
	Равномерный	56	45	92	74
	Утолщенный	31	67	8	32
	Истонченный	68	7	3	4
Количество синовиальной жидкости	В пределах нормы	32	3	71	24
	Превышено	68	97	29	76
Состояние гиалиновых хрящей	Однородный	56	43	86	94
	Истонченный	92	63	13	10
	Толщина, мм	<2	≤2	≤2	≤2

Практическое значение оценки патотопографической анатомии при ОА – это своевременная постановка диагноза и назначения лечения. Истончение гиалиновых хрящей по данным эхографии менее 1,8 мм без визуализации жидкости в синовиальных сумках по нашему мнению обуславливает возможность введения гиалуроновой кислоты в суставы и назначения хондропротекторов. Истончение гиалиновых хрящей менее 1,0 мм, изменение в синовиальных сумках и менисках в совокупности с рентгенологическими данными является показанием для эндопротезирования коленного сустава.

При различных видах артритов своевременная оценка патотопографической анатомии суставов в виде появления жидкости и синовиальных оболочек изменение дифференциации тканей важно не только для постановки диагноза, но и контроля эффективности лечения. По нашим данным при утолщении синовиальных оболочек более 3 мм с появлением жидкости в суставных сумках объемом более 100 см³ необходимо проведение гормонотерапии в больших дозах.

При появлении бурситов и кист Бейкера размерами больше 70,0×15 мм мы рекомендуем проведение пункций с помощью ультразвуковой навигации. Эхография позволяет визуализировать иглу на всем протяжении ее введения, избежать повреждения сосудов, нервных стволов, провести эвакуацию содержимого из места патологического изменения и ввести препараты.

Разработка ультразвукового мониторинга может иметь прикладное клиническое значение для выявления специфических признаков патологии, определения характера морфологических нарушений, хирургической тактики под контролем мониторинга и разработки новых методов лечения [11].

Выводы

1. Патотопографическая ультразвуковая анатомия остеоартроза коленного сустава ха-

рактеризуется истончением гиалинового хряща, неровностью контура головки бедренной и малоберцовой костей, появлением остеофитов, изменением и пролабированием менисков. Истончение гиалинового хряща является ранним проявлением болезни. При прогрессировании патологии формируются множественные остеофиты, меняется эхогенность гиалинового хряща.

2. Патотопографическая ультразвуковая анатомия при ревматоидном артрите коленного сустава характеризуется увеличением синовиальной жидкости во всех сумках с утолщением синовиальных оболочек, изменением сухожильно-связочного аппарата. Патотопографоанатомическим субстратом для возникновения кист Бейкера является растяжение синовиальных сумок, расположенных между перепончатой и сухожильной мышцами. Специфическим патотопографическим признаком кисты Бейкера является визуализация шейки кисты, коммуницирующей с полостью коленного сустава в области медиальной части подколенной ямки между медиальной головкой икроножной мышцы и сухожилием полуперепончатой мышцы. Разрыв кисты Бейкера диагностируется при наличии характерного заостренного ее края и полоски жидкости по ходу волокон сухожилия икроножной мышцы. Разрыв более характерен в нижней ее части.

3. Ультразвуковое патотопографическое исследование коленного сустава имеет лечебно-диагностическое практическое значение. При ОА истончение гиалиновых хрящей и остеофиты указывают на дегенеративные изменения сустава, при РА наличие синовиальной жидкости, синовиальных оболочек и кист Бейкера свидетельствует о воспалении и бактериальной инфекции. Пункция с помощью ультразвуковой навигации способствует профилактике ятрогенных травматических осложнений.

Сведения об авторах статьи:

Сигал Золтан Мойшевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. Адрес: 426034, Россия, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281.

Сурнина Ольга Владимировна – к.м.н., доцент кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России, зав. отделением ультразвуковой диагностики БУЗ УР «Республиканский клинко-диагностический центр МЗ УР». Адрес: 426000, Россия, г. Ижевск, ул. Ленина, 876. E-mail: uzd-ur@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Бестаев, Д.В. Кожный васкулит у больных ревматоидным артритом / Д.В. Бестаев // Научно-практическая ревматология. – 2014. – № 52 (1). – С. 91-98.
- Бестаев, Д.В. Системные проявления ревматоидного артрита / Д.В. Бестаев, Д.Е. Каратеев, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2013. – № 1(51). – С. 76-80.
- Брюханов, А.В. Комплексное применение лучевых методов диагностики при обследовании больных с травматическими повреждениями коленных суставов / А.В. Брюханов, М.А. Клыжин // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – № 2. – С. 20.
- Киселевский, Ю.М. Возрастной аспект ультразвуковой анатомии суставов / Ю.М. Киселевский, Л.З. Сычевский // Актуальные проблемы морфологии: сб. трудов междунар. научно-практич. конф., посвящ. 85-летию БГМУ. – Минск, 2006. – С. 70-71.
- Киселевский, Ю.М. Особенности анатомического строения коленного сустава новорожденных детей / Ю.М. Киселевский, А.В. Иванцов // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2006. – № 4 (16). – С. 126-129.
- Ревматоидный артрит: методическое пособие / Д.Е. Каратеев [и др.]. – М., 2015. – 55 с.
- Королёв, А.В. Артроскопическая диагностика в лечении заболеваний и повреждений суставов: учеб. пособие / А. В. Королёв, Ф.Л. Лазко, Н.В. Загородний, А.А. Ахпашев. – М.: РУДН, 2008. – 95 с.
- Митрофанов, В.А. Остеоартроз: факторы риска, патогенез и современная терапия / В.А. Митрофанов, И.И. Жадёнов, Д.М. Пучиньян // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – № 2 (2). – С.23-30.
- Орлянский, В. Руководство по артроскопии коленного сустава / В. Орлянский, М.Л. Головаха. – Днепропетровск: Пороги, 2007. – 152 с.
- Сигал, З.М. Атлас топографической и патотопографической анатомии. Таз. Позвоночник и конечности / З.М. Сигал. – Ижевск: Изд-во ИГМА, 2017. – 183 с.
- Сигал, З.М. Цветной атлас ультразвуковой топографической и патотопографической анатомии / З.М.Сигал, О.В. Сурнина. – Ижевск: Изд-во ПАРАДИГМА, 2012. – 168 с.
- Сурнина, О.В. К вопросу о возможности эхографии в диагностике травматического повреждения менисков коленного сустава / О.В. Сурнина, А.Н. Кирьянова // Сборник тезисов 5-го съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. – М., 2007. – 35 с.
- Каган, И.И. Топографическая анатомия и оперативная хирургия: учебник / И.И. Каган, С.В.Чемезов. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2009. – 672 с.
- Хитров, Н.А. Ультразвуковое исследование суставов / Н.А. Хитров // Современная ревматология. – 2008. – № 4. – С. 42-45.
- Диагностика артроза по морфологической картине синовиальной жидкости / С.Н. Шатохина [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2010. – № 2. – С. 20-24.
- Brandt, K. D. Etiopathogenesis of osteoarthritis. Rheum. Dis. Clin. North. Am. / K.D. Brandt, P. Dieppe, E.L. Radin. – 2008. – 34 (3). – P. 531-559. DOI: 10.1016/j.rdc.
- Bijsma, J.W. EULAR Compendium on Rheumatic Disease. Ed./ J.W. Bijsma. – BMJ. – 2009. – 824 p.
- Zhang, W. OARS recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. Part II: OARS evidence-based, expert consensus guidelines / W. Zhang, R.W. Moskowitz, G. Nuki [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. – 2008. – 16 (2). – P. 62-137. DOI: 10.1016/j.jo.2007.12.013.

УДК 616.24-002-053.31-08-039.35:[615.81:612.216.3]:615.2

© Коллектив авторов, 2017

А.И. Фатыхова^{1,2}, В.В. Виктор², Р.Н. Валеева¹,
Г.М. Абдуллина¹, Р.Х. Мухамедова¹, Н.Р. Скляр¹, А.А. Шестопапов¹
**РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ПАЛИВИЗУМАБ
У НОВОРОЖДЕННЫХ ИЗ ГРУППЫ РИСКА ПО РАЗВИТИЮ
РЕСПИРАТОРНО-СИНТИЦИАЛЬНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**
¹ГБУЗ РБ «Городская детская больница №17», г. Уфа
²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

В структуре заболеваемости ОРВИ у детей значительное место занимает респираторно-синтициальная вирусная инфекция (РСВИ). Существует международная практика использования программ иммунопрофилактики РСВИ и организации гигиенических мероприятий, которая приводит к снижению младенческой смертности и частоты госпитализации детей группы риска по тяжелому течению РСВИ. В г. Уфе впервые начала работать программа иммунопрофилактики РСВИ у детей группы высокого риска по развитию тяжелых заболеваний нижних дыхательных путей в эпидемическом сезоне 2012-2013 гг.

Проведено обследование 96 недоношенных новорожденных, срок гестации которых при рождении был менее 35 недель, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) ГКБ № 17 за период с 2012 по 2013 г.г. Недоношенным новорожденным с респираторным дистресс-синдромом (РДС), осложненным пневмонией, бронхолегочной дисплазией (БЛД), гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком (ГЗ ФАП), вводили препарат паливизумаб перед переводом из ОРИТН на дальнейший этап выхаживания и перед выпиской из отделения патологии новорожденных (ОПН). В результате установлено, что пассивная иммунизация препаратом паливизумаб недоношенных новорожденных с РДС, осложненной пневмонией, БЛД и ГЗ ФАП, привела к снижению количества повторных госпитализации из ОПН в ОРИТН, снижению количества поступлений данных пациентов в педиатрические отделения детских стационаров и младенческой смертности.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, респираторный дистресс-синдром, пневмония, бронхолегочная дисплазия, открытый артериальный проток, паливизумаб.

A.I. Fatyhova, V.V. Victorov, R.N. Valeeva,
G.M. Abdullina, R.Kh. Mukhamedova, N.R. Sklyar, A.A. Shestopalov

THE RESULTS OF PALIVIZUMAB USAGE IN NEWBORNS AT RISK FOR HUMAN RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS DEVELOPMENT

Respiratory syncytial virus (RSV) accounts for a great part among the structure of ARVI morbidity. There is an international practice to use immune-prevention programs for RSV and to arrange hygienic procedures, all these leading to reduction of infant mortality rate and frequency of hospitalization of children from risk group for severe RSV. For the first time Ufa has started an immune-prevention program for RSV among children from high risk group for severe diseases of lower respiratory tract in epidemic season 2012-2013.

The study examined 96 preterm newborns admitted to the NICU GDKB number 17 in 2012 and 2013. Preterm infants with RDS, complicated by pneumonia, children with BPD and hemodynamically significant functioning arterial duct were injected the drug Palivizumab before transferring from the intensive care unit and neonatal intensive care to the further stage or before discharge from the Department of Pathology of Newborns. As a result it was stated that passive immunisation with the drug Palivizumab of the premature infants with RDS, complicated by pneumonia, BPD and hemodynamically significant functioning arterial duct led to the decrease of repeated hospitalization of these patients into the pediatric unit (hospital) and infant mortality rate.

Key words: premature infants, Respiratory Distress Syndrome (RDS), pneumonia, Bronchopulmonary dysplasia (BPD), functioning arterial duct (FAD), palivizumab.

Поражение легких – это самая частая причина заболеваемости и смертности новорожденных детей [2,7,8,9,12,16-19]. Нередко заболевание протекает по схеме: респираторный дистресс-синдром (РДС) – пневмония – бронхолегочная дисплазия (БЛД) [3,4,10,11]. Основной причиной постнеонатальной смертности у детей группы риска также являются заболевания органов дыхания, из которых более 92% составляют ОРВИ и пневмонии [5,8,11,13,15,20,21,27]. В структуре заболеваемости ОРВИ у детей основное место занимает респираторно-синцитиальная вирусная инфекция (РСВИ) [22,24,25]. Этиотропных методов лечения РСВИ в настоящее время нет, что обуславливает поиск специфических методов профилактики. Существует международная практика использования программ иммунопрофилактики РСВИ и организации гигиенических мероприятий, которая способствует снижению младенческой смертности и частоты госпитализации детей группы риска тяжелого течения РСВИ (недоношенные дети до 35 недель гестации, дети с бронхолегочной дисплазией и врожденными гемодинамически значимыми пороками сердца) [12,23,24,30]. В г. Уфе впервые начала работать программа иммунопрофилактики РСВИ у детей группы высокого риска по развитию тяжелых инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП) в эпидемическом сезоне в 2012-2013 гг. [14].

Препарат паливизумаб представляет собой гуманизированные моноклональные антитела IgG1k, взаимодействующие с эпитопом А антигена белка слияния (белок F) респираторного синцитиального вируса (РСВ). Белок F – поверхностный вирусный гликопротеид РСВ – отличается высокой консервативностью у различных штаммов вируса. Паливизумаб не является человеческим иммуноглобулином и при его применении отсутствует риск заражения другими инфекциями. Дан-

ный препарат проявляет выраженное нейтрализующее и ингибирующее действие на белки штаммов РСВ подтипов А и В. Показанием к применению паливизумаба является профилактика тяжелой инфекции нижних дыхательных путей, вызванной РСВ, у детей с высоким риском заражения этим вирусом. Это дети в возрасте до 6 месяцев, рожденные на 35-й неделе беременности или ранее; дети в возрасте до 2 лет, которые получали лечение (дополнительный кислород, системные и/или ингаляционные кортикостероиды, системные и ингаляционные бронходилататоры, диуретики) по поводу БЛД в течение последних 6 месяцев; дети в возрасте до 2 лет с гемодинамически значимым функционирующим открытым артериальным протоком (ОАП).

Паливизумаб противопоказан при повышенной чувствительности к нему, к другим человеческим моноклональным антителам или к одному из вспомогательных веществ в лекарственной форме.

Препарат вводят внутримышечно, предпочтительно в наружную боковую область бедра. Ягодичную мышцу не следует часто использовать для проведения инъекций из-за риска повреждения седалищного нерва. Инъекцию следует проводить, соблюдая стандартные асептические условия.

Если объем дозы превышает 1 мл, то препарат вводят в несколько мест. Разовая доза препарата составляет 15 мг/кг массы тела.

Схема применения препарата состоит из 5 инъекций, проводимых с интервалом в месяц в течение сезонного подъема заболеваемости, вызываемой РСВ (с октября-декабря до марта-апреля). Предпочтительно, чтобы первая инъекция была произведена до начала роста заболеваемости.

Целью нашего исследования явилось определение безопасности и эффективности применения паливизумаба для профилактики

тяжелой РСВ-инфекции у новорожденных с РДС, осложненной пневмонией, БЛД и ГЗ ФАП.

Материал и методы

Проведен анализ историй болезней 96 новорожденных, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии (табл. 1). Исследование носило ретроспективный характер с историческим контролем.

Состояние у 90% детей при поступлении расценено как крайне тяжелое, у 10% – как тяжелое. Тяжесть состояния определялась полиорганными нарушениями. У всех новорожденных ведущими в клинической картине

были симптомы дыхательной недостаточности тяжелой степени, что требовало проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Верификация диагноза проводилась на основании совокупности клинических и рентгенологических данных. В комплекс лечебных мероприятий входили: поддержание оптимального температурного режима и влажности в кувезе, проведение респираторной терапии (традиционной ИВЛ в режиме CMV с помощью респиратора Servo I), инфузионной, кардиотонической терапии, частичного парентерального и энтерального питания, антибактериальной и посиндромной терапии.

Таблица 1

Распределение больных, получивших паливизумаб в ОРИТН и ОПН

Нозологическая форма основного диагноза	Количество, чел.	Гестационный возраст, нед.	Средняя масса тела при рождении, г
РДС	38	25-35	1122,2 (0,680- 1995)
РДС, осложненный пневмонией	32	25-35	1226,3 (0,650-2400)
ГЗ ФАП:	19	25-31	1090,0 (0,650-1530)
из них с БЛД	7	25-30	0,978 (0,600-1630)

В динамике проводились исследование газов крови, ЭКГ, ЭхоКГ, УЗИ головного мозга, мониторинг пульсоксиметрии, неинвазивное измерение АД, периферической температуры тела, контроль диуреза. Анализ крови на определение КОС (анализатор ABL 800 Radiometer) проводился через 1, 6, 12, 24 часа, затем по мере необходимости. Одновременно фиксировались параметры ИВЛ (PIP, PEEP, MAP, FiO₂). Рентгенография органов грудной клетки проводилась при поступлении и далее по показаниям. Раствор паливизумаба готовили непосредственно перед применением, следуя инструкции. Разовая доза у недоношенных детей соответствовала 15 мг/кг. Препарат вводился новорожденным в ОРИТН перед переводом в ОПН в возрасте от 15 до 30 дней с целью профилактики внутригоспитального инфицирования РСВИ. Далее второе введение паливизумаба осуществлялось в ОПН новорожденным в возрасте от 1 месяца 16 дней до 3 месяцев 20 дней перед выпиской на участок.

Результаты и обсуждение

Иммунизация детей была организована на нескольких этапах, первая иммунизация на уровне ОРИТН, вторая – в ОПН, далее проводили наблюдение в динамике за состоянием здоровья на базе поликлиники № 8 г. Уфы. Для оценки эффективности препарата паливи-

зумаба нами были прослежены частота повторных обострений и госпитализаций пациентов из ОПН в ОРИТН в связи с имевшимся подъемом РСВ-инфекции во время текущего эпидемического сезона. Эпидемический сезон мы разделили на 2 периода: с 1 октября 2012 г. по 21 декабря 2012 г. дети не получали паливизумаб, а с 21 декабря 2012 г. по 17 мая 2013 г. дети получали паливизумаб. Результаты представлены в табл. 2.

Как видно из данных таблицы, частота ИНДП у недоношенных детей групп риска во время эпидемического подъема РСВ-инфекции с 1 октября 2012 г. по 21 декабря 2012 г. составила в среднем 3 эпизода в месяц, в то время как за последующий период во время профилактики паливизумабом в среднем 1 эпизод без госпитализации. В среднем в течение пяти месяцев после иммунизации паливизумабом у детей всех групп риска отмечались единичные эпизоды ОРЗ. Госпитализаций в связи с ИНП не отмечено ни у одного пациента.

Таким образом, полученные данные продемонстрировали высокую профилактическую эффективность препарата паливизумаба. У детей с БЛД в текущем эпидемическом сезоне на фоне приема препарата отмечено снижение частоты вирусиндуцированных обострений БЛД.

Таблица 2

Число обострений БЛД по поводу ИНДП и повторных госпитализаций новорожденных в ОРИТН в эпидемический сезон 2012-2013 гг.

Показание	2012 г.			2013 г.				
	октябрь	ноябрь	декабрь	январь	февраль	март	апрель	май
Обострение БЛД в связи с ИНДП	2	1	3	1	1	0	0	0
Госпитализация в связи с ИНДП	3	0	4	0	0	0	0	0

Безопасность и переносимость паливизумаба оценивали на основании регистрации любых отклонений в состоянии здоровья у детей, получивших 3 и более введений препарата, начиная с введения первой дозы паливизумаба и до 30 дней после введения последней дозы. Из 96 детей групп риска, получивших инъекции препарата паливизумаб, отклонения в состоянии здоровья были зарегистрированы у 39 детей, что не превышало частоту

осложнений, указанную в инструкции по применению препарата (табл. 3). Кратковременные отклонения в состоянии здоровья детей носили нетяжелый характер. Ни в одном случае не было установлено взаимосвязи отклонений в состоянии здоровья с приемом препарата. Ни у одного ребенка не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений, общих и местных реакций на введение препарата.

Таблица 3

Частота отклонений в состоянии здоровья у детей в период иммунизации паливизумабом		
Отклонения в состоянии здоровья	Количество, чел.	Частота, %
Серьезное нежелательное явление	-	-
Анафилаксия	-	-
Однократное повышение температуры тела до 38°C	18	11,9
Инфекции верхних дыхательных путей легкой степени тяжести	13	8,6
Конъюнктивит легкой степени тяжести	-	-
Ринит	8	5,3
Острый средний катаральный отит легкой степени тяжести	-	-
Необструктивный ларингит легкой степени тяжести	-	-
Острый гастроэнтерит легкой степени тяжести	-	-
Инфекция мочевой системы легкой степени тяжести	-	-

Таким образом, паливизумаб имеет высокий профиль безопасности при применении у детей групп риска. Полученные нами данные коррелируют с ранее проведенными исследованиями.

Выводы

В результате проведенного исследования установлено, что введение препарата паливизумаб у недоношенных новорожденных с РДС, пневмонией, БЛД, у детей с ГЗФАП в текущем эпидемическом сезоне привело к снижению частоты вирусиндуцированных обострений

БЛД. Ни у одного ребенка не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений, общих и местных реакций на введение препарата.

Таким образом, паливизумаб имеет высокий профиль безопасности при применении у детей групп риска. Полученные нами данные коррелируют с ранее проведенными исследованиями. Паливизумаб является эффективным препаратом при проведении пассивной иммунопрофилактики, однако требует проведения дальнейших исследований и наблюдений в катамнезе.

Сведения об авторах статьи:

Фатыхова Альбина Исаиловна – к.м.н., зав. отделением реанимации, интенсивной терапии новорожденных ГБУЗ РБ ГДБ №17, доцент кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционного центра ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Fatalufa@mail.ru.

Викторов Виталий Васильевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционного центра ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Валеева Рита Наилевна – зам. главного врача по медицинской части ГБУЗ РБ ГДБ №17. Адрес: 450065, г. Уфа, ул. Свободы, 29.

Абдуллина Гульнара Миннигасиковна – анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации, интенсивной терапии новорожденных ГБУЗ РБ ГДБ №17. Адрес: 450065, г. Уфа, ул. Свободы, 29.

Мухамедова Рано Хакимжановна – анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации, интенсивной терапии новорожденных ГБУЗ РБ ГДБ №17. Адрес: 450065, г. Уфа, ул. Свободы, 29.

Скляр Наиля Раисовна – анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации, интенсивной терапии новорожденных ГБУЗ РБ ГДБ №17. Адрес: 450065, г. Уфа, ул. Свободы, 29.

Шестопалов Александрович – анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации, интенсивной терапии новорожденных ГБУЗ РБ ГДБ №17. Адрес: 450065, г. Уфа, ул. Свободы, 29.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов, А.Г. Протокол диагностики и лечения внутриутробной пневмонии у новорожденных / А.Г. Антонов, Е.Н. Байбарина // Проблемы внутриутробных инфекций плода и новорожденного: матер. III съезда Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины. – М., 2000. – С. 256.
2. Гребенников, В.А. Респираторный дистресс-синдром (заместительная терапия синтетическим сурфактантом Exosurf neonatal) / В.А. Гребенников, О.О. Миленин, И.И. Рюмина. – М., 1995. – 138 с.
3. Детская анестезиология и реаниматология: учебник / под ред. В.А. Михельсона, В.А. Гребенникова. – Изд. 2-е, перераб. – М.: Медицина, 2001. – 480 с.
4. Евтюков, Г.М. Синдром дыхательных расстройств у новорожденных / Г.М. Евтюков, Д.О. Иванов // Проблемы формирования здоровья человека в перинатальном периоде и в детском возрасте: сб. науч. тр. / под ред. Н.П. Шабалова. – СПб.: Изд-во «Ольга», 2004. – 172 с.
5. Зильбер, А.П. Респираторная медицина. Этюды критической медицины. – Петрозаводск: Издательство ПГУ, 1996. – Т.2. – 488 с.
6. Иммунология перинатального периода (первое издание): методические рекомендации / Н.Н. Володин, М.В. Дегтярева. – М., 2004. – 56 с.

7. Неонатология: национальное руководство / под ред. Н.Н. Володина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 848 с.
8. Паливизумаб: четыре сезона в России // А.А. Баранов [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2014. – № 7-8. – С. 54-68.
9. Принципы ведения новорожденных с респираторным дистресс-синдромом: методические рекомендации / под ред. Н.Н. Володина. – М., 2008. – 32 с.
10. Сотникова К.А., Барашнев Ю.И. Дифференциальная диагностика заболеваний новорожденных. – Л.: Медицина, 1982. – 216 с.
11. Фатыхова А.И., Богданова Р.З., Файзуллина Р.М., Викторов В.В. Факторы риска и прогноз развития пневмонии у доношенных новорожденных // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – № 3. – С. 62 - 67.
12. Федеральные клинические рекомендации по профилактике респираторно-синтициальной вирусной инфекции у детей / А.А. Баранов [и др.]. – М., 2015. – 16 с.
13. Шабалов, Н.П. Неонатология: учебное пособие: В 2 т./ Шабалов Н.П. – Т.1. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 608 с.
14. Шакирова, Р.М. Опыт внедрения проекта по профилактике респираторно-синтициальной инфекции в Республике Башкортостан / Р.М. Шакирова, В.Р. Амирова, О.А. Брюханова, Т.В. Хасанова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – № 3. – С. 30-34
15. Виктор В.Х. Респираторные расстройства у новорожденных: пер. с англ. – М.: Медицина, 1989. – 176 с.
16. Pumactant and poractant alfa for treatment of respiratory distress syndrome in neonates born at 25-29 weeks, gestation a randomized trial / SB Ainsworth [et al.] // *Lancet*. – 2000. – Vol. 355. – P. 387-392.
17. Randomized multicentre trial of treatment with porcine natural surfactant for moderately severe neonatal respiratory distress syndrome / G Bevilacqua[et al.] // *J Perinat Med*. – 1993. – Vol. 21. – P. 329-340.
18. Collaborative European Multicenter Study Group. Surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: An international randomized clinical trial // *Pediatrics*. – 1988. – Vol. 82. – P. 683-91.
19. Copland I.B., Post M. Understanding the mechanisms of infant respiratory distress and chronic lung disease // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*. – 2002. – Vol.26. – P. 261-265.
20. Couto R.S. Risk factors for nosocomial infection in a neonatal intensive care unit / R.S. Couto, T.M.Pedrosa, C.P. Tofani et al. / *Infection control & Hospital Epidemiology*. – 2006. – Vol.27 (6). – P. 571-575.
21. DeMello D. Pulmonary pathology // *Seminars in Neonatology*. – 2004. – Vol.9. – P. 311-329.
22. Floros J., Fan R., DiAngelo S. et al. Surfactant protein (SP) B associations and interactions with SP-A in white and black subjects with respiratory distress syndrome // *Pediatr. Int*. – 2001. – Vol. 43: P. 567-576.
23. Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection // *Pediatrics*. – 2014. – Vol. 134, No. 2. – P. 620-638.
24. Harding D., Dhamrait S., Marlow N. et al. Angiotensin-converting enzyme DD genotype is associated with worse perinatal cardiorespiratory adaptation in preterm infants // *J. Pediatr*. – 2003. – Vol.143(6). – P. 746-749.
25. Marttila R., Haataja R., Ramet M., Pokela M.L. et al. Surfactant protein a gene locus and respiratory distress syndrome in Finnish premature twin pairs // *Ann. Med*. – 2003. – Vol. 35(5): P. 344-352.
26. Noguee L.M. Alterations in SP-B and SP-C expression in neonatal lung disease // *Annu. Rev. Physiol*. – 2004. – Vol.66. – P. 601-623.
27. Nissen, M.D. Congenital and neonatal pneumonia. / M.D. Nissen // *Pediatric Respiratory Reviews*. – 2007. – Vol. 8 (3): – P. 195-203.
28. American Academy of Pediatrics. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis Pediatrics // S.L. Ralston[et al.] / 2014. – Vol. 134 No. 5 November 1, e1474-e1502.
29. Torday, J.S. The sex difference in fetal lung surfactant production / J.S. Torday, H.C. Nielsen // *Exp. Lung Res*. 1987; vol. 12 1 – 19.
30. Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. Red Book Pediatrics 2014;134:415–420.
31. Van der Zwet W.C. / Nosocomial infections in a Dutch neonatal intensive care unit: surveillance study with definitions for infection specifically adapted for neonates / Van der Zwet W.C., A.M. Kaiser, van Elburg R.M., et al. // *Journal of hospital infection*. 2005. Vol. 61(4):300-311.
32. Spagg R. Surfactant replacement therapy // *Clin Chest Med* – 2000. – Vol. 21(3)
33. Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators. Effect of exogenous surfactant in pediatric acute lung injury: A randomized controlled trial / D Willson [et al.] // *JAMA* -2005. – Vol. 293. – P. 470

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 615.21.26

© Коллектив авторов, 2017

Ю.Г. Афанасьева, Г.Г. Шайдуллина, Р.Р. Фархутдинов,
В.А. Афанасьев, М.С. Золотарев, А.Р. Ахметьянова
**АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ СУХИХ ЭКСТРАКТОВ
ИЗ ЛИСТЬЕВ СМОРОДИНЫ ЧЕРНОЙ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

Развитие целого ряда патологических состояний связано с процессами перекисного окисления липидов, которое рассматривается как универсальный механизм повреждения клеточных мембран. Наиболее перспективные антиоксиданты – это природные биологически активные вещества, получаемые из растительного сырья. В данной работе приводятся результаты изучения антиоксидантной активности сухих (водного и спиртового) экстрактов из листьев смородины черной хемилюминесцентным методом. Установлено, что в модельных системах перекисного окисления липидов сухой водный экстракт из листьев смородины черной подавлял перекисное окисление липидов в течение первой минуты, а этанольный экстракт проявлял выраженную прооксидантную активность, стимулируя образование свободных радикалов. В модельных системах, генерирующих активные формы кислорода, исследованные сухие экстракты на первых минутах индуцировали выработку активных форм кислорода, проявляя прооксидантные свойства, и полностью подавляли образование свободных радикалов к пятой минуте, что было наиболее выражено у сухого водного экстракта листьев смородины черной.

Ключевые слова: антиоксидантная активность, лекарственное растительное сырье, листья смородины черной, хемилюминесцентный метод.

Yu.G. Afanasyeva, G.G. Shaydullina, R.R. Farkhutdinov,
V.A. Afanasyev, M.S. Zolotarev, A.R. Akhmetyanova
**ANTIOXIDANT ACTIVITY OF DRY EXTRACTS
FROM BLACK CURRANT LEAVES**

Development of a number of pathological states is bound to processes of lipid peroxidation which is considered as the universal mechanism of damage to cellular membranes. The most perspective antioxidants are natural biologically active agents received from plant products. This work presents the results of study of antioxidant activity of dry (water and ethanolic) extracts from black currant leaves by a chemiluminescent method. It is established, that in model systems of lipid peroxidation dry water extract from black currant leaves suppressed lipid peroxidation within the first minute, and ethanolic extract showed expressed pro-oxidant activity stimulating production of free radicals. In the model systems generating active forms of oxygen, the studied dry extracts in the first minutes induced the development of active forms of oxygen showing pro-oxidant properties, and completely suppressed production of free radicals by fifth minute, which was most expressed at dry water extract of black currant leaves.

Key words: antioxidant activity, medicinal plant raw material, black currant leaves, chemiluminescent method.

Известно, что развитие целого ряда патологических состояний, таких как атеросклероз, нарушение кровообращения, сахарный диабет, воспалительные заболевания, шок различного генеза, поражения глаз, онкологическая патология и других, связано с процессами перекисного окисления липидов, которое рассматривается как универсальный механизм повреждения клеточных мембран [8, 10]. Под действием реакционных агентов активируется перекисное окисление липидов, входящих в состав мембран тучных клеток [10]. Это приводит к активации ферментных систем клетки и мобилизации внутриклеточных запасов Ca^{2+} . Ферментативный каскад последующих реакций приводит к образованию агентов (в частности лизофосфатидной кислоты), которые стимулируют слияние плазматических мембран и могут вызвать дегрануляцию тучных клеток. В конечном итоге это приводит к образованию метаболитов арахидоновой кислоты и освобождению из гранул эозинофилов и нейтрофи-

лов, медиаторов аллергии (гистамина, серотонина) и факторов активации тромбоцитов [3,10].

В норме продукция свободных радикалов в тканях и органах человека регулируется водо- и жирорастворимыми антиоксидантами, входящими в так называемую антиоксидантную систему [8,10].

По мнению ряда авторов, наиболее перспективными антиоксидантами являются природные биологически активные вещества, получаемые из растительного сырья [6,9,12]. Классическими антиоксидантами являются витамины Е и С, которые способны блокировать процесс перекисного окисления и защищать жирные кислоты мембран клеток от действия свободных радикалов. Природные фенольные соединения (флавоноиды оксикоричные и фенолкарбоновые кислоты) способны переводить агрессивные свободные радикалы в малоактивные формы и связывать ионы тяжелых металлов, являющихся катализаторами окислительных процессов [2].

В современной медицинской практике используется свыше 6,5 тысячи лекарственных средств, производимых из растительного сырья [5]. Большой интерес к фитопрепаратам обусловлен тем, что в случае их рационального применения они сочетают в себе хороший терапевтический эффект при относительной безвредности [4].

Известным и одним из наиболее ценных источников антиоксидантов природного происхождения являются плоды и листья смородины чёрной, красной и белой. В химическом составе листьев различных видов смородины присутствуют: аскорбиновая кислота, витамины группы В (B_1 , B_2 , B_9), каротин, флавоноиды (в т. ч. витамин Р), эфирное масло и т.д. [1, 7].

В связи с вышесказанным нами хемилюминесцентным методом было проведено изучение антиоксидантной активности сухих (водного и спиртового) экстрактов из листьев смородины черной.

Материалы и методы

Для сравнительного анализа использовались водные растворы сухих (водного и спиртового) экстрактов из листьев смородины черной («Листья смородины черной», изготовитель ООО «Компания Хорст» РФ, Алтайский край, г. Барнаул, ТУ 9185-104-14721358-09 с изм. № 1).

Водный и спиртовой (96,6% этанол) экстракты из листьев смородины черной получали методом мацерации в соотношении 1:10. Полученные жидкие экстракты объединяли и высушивали при температуре не выше 60° С. В дальнейших исследованиях использовались водные растворы полученных сухих экстрактов.

Оценку влияния сухих спиртового и водного экстрактов листьев смородины черной на процессы свободнорадикального окисления (СРО) *in vitro* проводили методом хемилюминесценции на модельных системах, генерирующих активные формы кислорода (АФК), которые вызывают реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ) [11].

Измерение изменения хемилюминесцентного свечения проводили на двух Fe^{+2} -индуцированных модельных системах *in vitro* по влиянию на АФК и ПОЛ. Хемилюминесценцию активировали добавлением люминола (50^{-5} М) в фосфатном буфере (20 мМ KH_2PO_4 , 105 мМ KCl) при pH 7,45 (в модельные системы, генерирующие АФК, к 10 мл фосфатного буфера добавляли 50 мМ цитрата натрия). Реакции ПОЛ достигали путем гомогенизации куриного желтка с фосфатным буфером в соотношении 1:5 с последующим его разбавлением в 20 раз. Свечение регистрировали на хемилюминометре ХЛМ-003 в течение 5 минут при постоянном помешивании [11].

В качестве раствора сравнения использовался водный 0,1% раствор аскорбиновой кислоты.

Результаты и обсуждение

Влияние сухих (водного и спиртового) экстрактов и 0,1% раствора аскорбиновой кислоты на перекисное окисление липидов представлено на рис. 1-3.

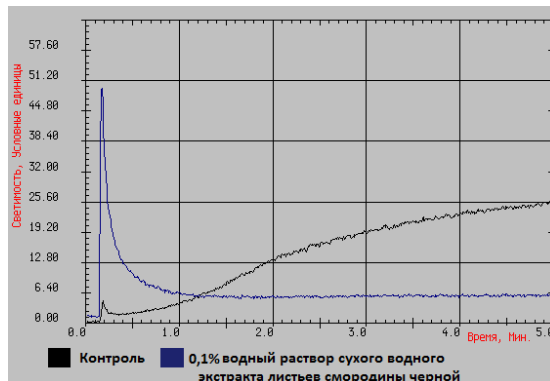


Рис. 1. Влияние 0,1% раствора сухого водного экстракта на процессы ПОЛ

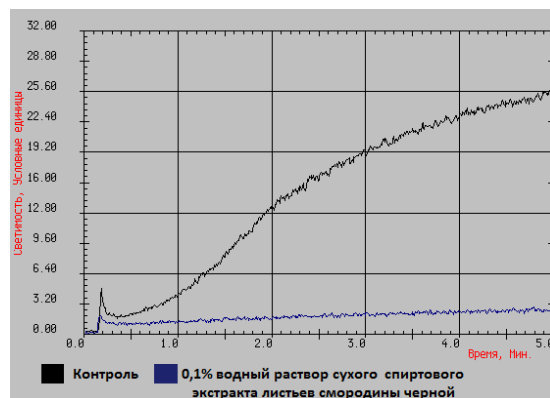


Рис. 2. Влияние 0,1% раствора сухого спиртового экстракта на процессы ПОЛ

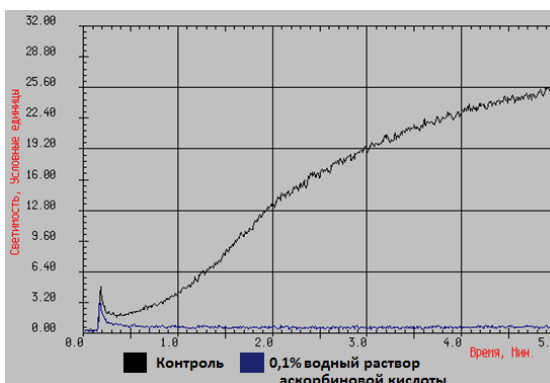


Рис. 3. Влияние 0,1% водного раствора аскорбиновой кислоты на процессы перекисного окисления липидов

Полученные результаты показали, что сухой водный экстракт из листьев смородины черной и 0,1% раствор аскорбиновой кислоты проявляли выраженную антиоксидантную активность, подавляя перекисное окисление липидов в течение первой минуты, а спиртовой экстракт, наоборот, проявлял выраженную прооксидантную активность, стимулируя образование свободных радикалов (ПОЛ).

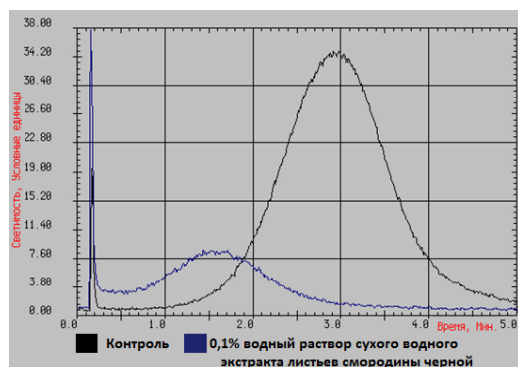


Рис. 4. Влияние 0,1% раствора сухого водного экстракта на генерацию АФК

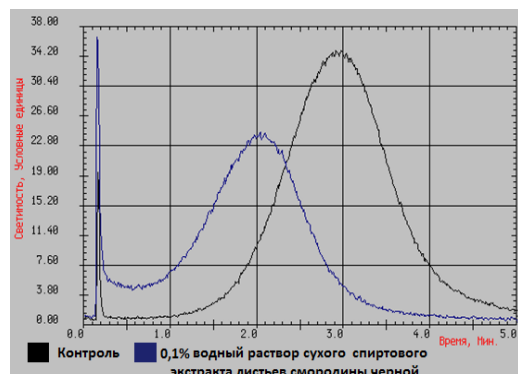


Рис. 5. Влияние 0,1% раствора сухого спиртового экстракта на генерацию АФК

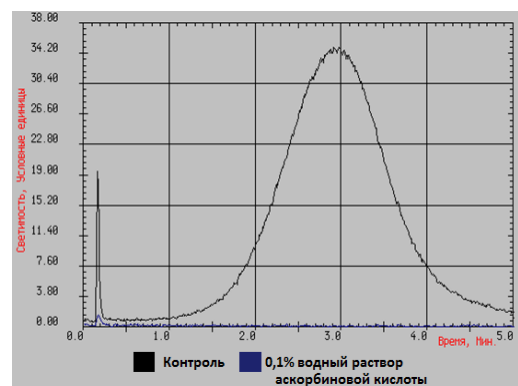


Рис. 6. Влияние 0,1% водного раствора аскорбиновой кислоты на генерацию активных форм кислорода

Влияние сухих (водного и спиртового) экстрактов и 0,1% раствора аскорбиновой кислоты на генерацию активных форм кислорода представлено на рис. 4-6.

Изучение влияния сухих (водного и спиртового) экстрактов из листьев смородины черной на модельных системах, генерирующих АФК, показало, что и водный, и спиртовой экстракты на первых минутах индуцировали выработку активных форм кислорода, проявляя проокислительные свойства, но к пятой минуте образование свободных радикалов полностью подавлялось, то есть проявлялись антиоксидантные свойства, что было наиболее выражено у сухого водного экстракта листьев смородины черной.

Выводы

1. В модельных системах перекисного окисления липидов сухой водный экстракт из листьев смородины черной показал выраженную антиоксидантную активность, подавляя перекисное окисление липидов в течение первой минуты. Спиртовой экстракт проявлял выраженную проокислительную активность, стимулируя образование свободных радикалов.

2. В модельных системах, генерирующих АФК, исследованные сухие экстракты на первых минутах индуцировали выработку активных форм кислорода, проявляя проокислительные свойства, и полностью подавляли образование свободных радикалов к пятой минуте (антиоксидантные свойства), что было наиболее выражено у сухого водного экстракта листьев смородины черной.

Сведения об авторах статьи:

Афанасьева Юлия Геннадьевна — д.фарм.н., профессор кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: ufajulia@mail.ru.

Шайдуллина Галия Гайтнуровна — к.б.н., доцент кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Фархутдинов Рафагат Раульевич — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник ЦНИЛ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Афанасьев Валентин Андреевич — студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Золотарев Максим Сергеевич — директор ООО «Медтрейд». Адрес: г. Уфа, бульвар Хадии Давлетшиной, 24.

Ахметьянова Альфия Рамильевна — аспирант кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антиоксидантная активность и биохимический состав ягодных культур / А.Н. Юшков [и др.] // Достижения науки и техники АПК. — 2010. — № 8. — С. 5-6.
2. Березовский, В.М. Химия витаминов / В.М. Березовский. — М.: Пищевая промышленность, 1973. — 632 с.
3. Корнева, Е.А. Иммунофизиология / Е.А. Корнева. — СПб.: Наука, 1993. — 684 с.
4. Куркин, В.А. Рациональные основы применения лекарственных растений в современной медицине / В.А. Куркин // Новые медицинские технологии. — 2008. — № 6. — С. 62-67.
5. Лекарственные средства на основе фенольных веществ растений. Рациональные основы применения лекарственных растений в современной медицине / Г.Ф. Жигаев [и др.] // Сибирский медицинский журнал. — 2009. — № 4. — С. 113-114.
6. Лукьянова, Л.Д. Энерготропное, антигипоксическое и антиоксидантное действие флавоноидов / Л.Д. Лукьянова, Э.Л. Германова, А.И. Лыско // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2007. — № 2. — С. 55-62.

7. Мясничева, Н.В. Изучение биологически активных веществ ягод черной смородины в процессе хранения / Н.В. Мясничева, Е.Н. Артемова // Техника и технологии пищевых производств. – 2013. – № 3. – С. 31-35.
8. Оковитый, С.В. Клиническая фармакология антиоксидантов / С.В. Оковитый // ФАРМиндексПрактик. – 2001. – № 5. – С. 85-111.
9. Петрова, А.П. Химический состав пырея ползучего и изучение его антиоксидантной активности при аллергическом контактном дерматите / А.П. Петрова [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2009. – Т. 43, № 1. – С. 30-32.
10. Ройт, А. Основы иммунологии: пер. с англ. / А. Ройт. – М.: Мир, 1991. – 327 с.
11. Фархутдинов, Р.Р. Методики исследования хемилюминесценции биологического материала на хемилюминометре ХЛ-003 / Р.Р. Фархутдинов, С.И. Тевдоразде // Методы оценки антиоксидантной активности биологически активных веществ лечебного и профилактического назначения: сборник докладов / под ред. Е.Б. Бурлаковой. – М.: Изд-во РУДН, 2005. – С. 147-154.
12. Хасанова, С.Р. Сравнительное изучение антиоксидантной активности растительных сборов / С.Р. Хасанова, Т.И. Плеханова, Д.Т. Гашимова, Э.Х. Галиахметова // Вестник Воронежского университета. – 2007. – № 1. – С. 163-166.

УДК:[615.032.778:547.995.15:612.793.4]-0.92.9.

© Коллектив авторов, 2017

А.Г. Галеева, О.М. Капулер, Л.М. Саптарова, Ф.Х. Камилов
**ВЛИЯНИЕ ИНТЕРДЕРМАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТА
 ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ГИАЛУРОНАНА НА УРОВЕНЬ НЕКОТОРЫХ
 ФАКТОРОВ РОСТА**

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

Среди воздействий, используемых для омоложения кожи в косметологии и эстетической медицине, особенно широко применяются инъекционные методы. Одним из наиболее физиологичных и безопасных в инъекционной косметологии является введение препаратов нативной и частично стабилизированной гиалуроновой кислоты (гиалуронан). Однако данные, характеризующие формирование терапевтических эффектов на молекулярном уровне, единичны и являются недостаточными для понимания биохимических механизмов, лежащих в основе их действия.

Целью исследования явилось определение в периферической крови содержания инсулиноподобного ростового фактора 1 (IGF1) и трансформирующего ростового фактора бета 1 (TGF-β1) при внутридермальном введении препарата – нестабилизированного высокомолекулярного гиалуронана в условиях эксперимента. Интердермальное трехкратное введение препарата нестабилизированной высокомолекулярной гиалуроновой кислоты проводили самкам белых крыс зрелого возраста (11-12 месяцев) массой 280-320 г. Содержание в сыворотке крови ростовых факторов определяли методом иммуноферментного анализа. Препарат, содержащий 13,5 мг/мл гиалуронана с молекулярной массой 1 млн Да, вводили на 1-е, 3-и и 6-е сутки эксперимента. Содержание сигнальных молекул определяли на 2-, 4-, 7-, 21-е и 37-е сутки опыта. Установили, что содержание IGF-1 повышается на 21- и 37-е сутки, а TGF-β1 – во все сроки исследования. В статье обсуждаются механизмы изменения уровня ростовых факторов и их значение.

Ключевые слова: высокомолекулярная гиалуроновая кислота, интердермальное введение, инсулиноподобный ростовой фактор 1, трансформирующий ростовой фактор – бета 1.

A.G. Galeeva, O.M. Kapuler, L.M. Saptarova, F.Kh. Kamilov
**INFLUENCE OF INTERDERMAL INJECTION OF A HIGH-MOLECULAR
 HYALURONAN ON THE LEVEL OF SOME GROWTH FACTORS**

In cosmetic and esthetic medicine injections are widely used to renew skin. One of the most physiological and safest method in injective cosmetology is injection of native and partially stabilized hyaluronic acid (hyaluronan). However, the data, characterizing emergence of therapeutic effects at molecular level are occasional and are insufficient to understand biochemical mechanisms, being the ground for their action.

The objective of the work is to study peripheral blood to determine insulinoid growth factor 1 (IGF1) and transforming growth factor – beta 1 (TGF-β1) during interdermal injection of nonstabilized high-molecular hyaluronic acid under experiment. Females of mature white rats (11-12 months) weighing 280-320 g were injected nonstabilized high-molecular hyaluronic acid three times interdermally. Immunoenzymometric analysis was used to determine growth factors in blood plasma. The medicine containing 13,5 mg/ml of hyaluronan with a molecular weight of 1 or Da was injected on the 1st, 3rd and 6th days of the experiment. The content of signal molecules was defined on the 2nd, 4th, 7th, 21st and 37th days of experience. It is established that IGF-1 increases on the 21st and 37th days, and TGF-β1 – during all periods of the research. Mechanisms of change of growth level factors and their value are discussed in the paper.

Key words: high-molecular hyaluronic acid, interdermal introduction, insulinoid growth factor 1, transforming growth factor – beta 1.

Среди воздействий, используемых для омоложения кожи в косметологии и эстетической медицине, особенно широко применяются инъекционные методы. Одним из наиболее физиологичных и безопасных в инъекционной косметологии является препарат нативная и частично стабилизированная гиалуроновая кислота (гиалуронан), что объясняется особенностями структуры, свойств и биологических функций гиалуронана (ГУ) [3,4,14,15]. Вместе

с тем эффективность применения в целях коррекции инволюционных изменений кожи препаратов ГУ обоснованы преимущественно констатацией визуализируемых клинических результатов, а данные, характеризующие формирование терапевтических эффектов на молекулярном уровне, единичны и недостаточны для понимания биохимических механизмов, лежащих в основе их действия. С этих позиций внимание привлекают фрагмен-

ты ГУ с различной молекулярной массой, обладающие по некоторым данным [4,7,14] разной биологической активностью. Так, фрагменты с молекулярной массой более 500000 Da подавляют размножение и миграцию клеток, блокируют ангиогенез, а с молекулярной массой до 100000 Da, наоборот, индуцируют образование ряда цитокинов и факторов роста, потенцируя пролиферацию фибробластов, стимулируя ангиогенез, вызывая экспрессию комплекса ферментов ремодуляции внеклеточного матрикса. Однако имеются данные, указывающие на отсутствие эффекта, наличие явных и потенциальных побочных эффектов при мезотерапии препаратами этой группы [5].

Цель исследования – определить в периферической крови содержание инсулиноподобного ростового фактора 1 и трансформирующего ростового фактора бета 1 при внутридермальном введении препарата нестабилизированного высомолекулярного гиалуронана в условиях эксперимента.

Материал и методы

Исследования проведены на 72 самках белых крыс зрелого возраста (11-12 месяцев) массой 280-320 г. Крысам опытной группы под легким эфирным наркозом вводили препарат «Juvederm Hydrate™» (Франция), содержащий 13,5 мг геля гиалуронана с молекулярной массой 1 млн дальтон и 9 мг маннитола в 1 мл фосфатного буфера pH7,2 из расчета 0,06 мл на 1 кг массы. Контрольной группе крыс вводили стерильный физиологический раствор. Инъекции осу-

ществляли внутридермально техникой мезотерапии на боковые поверхности туловища (площадь 3×3 см) после удаления шерстяного покрова трижды с интервалами в трое суток (1-, 3- и 6-й дни эксперимента). Животных на 2-, 4-, 7-, 21- и 37-е сутки после первой инъекции выводили из опыта под легким эфирным наркозом.

В сыворотке крови определяли содержание факторов роста методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов фирмы Bendermed Systems (США) и анализатора Stat Fox 2100.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 6 for Window с расчетом медианы, верхнего и нижнего квартилей. Межгрупповые различия показателей оценивали по критерию Манна – Уитни с поправкой Бонферони. За критический уровень значимости принимали $P \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Из представленных в таблице результатов исследования видно, что динамика изменений содержания определяемых сигнальных молекул в сыворотке крови на протяжении эксперимента значительно отличается. Уровень IGF-1 на следующие после введения препарата гиалуроновой кислоты дни (2-е, 3-и и 7-е сутки эксперимента) не подвергался статистически значимым колебаниям по сравнению с контролем. Повышение его содержания обнаруживалось в более отдаленные сроки: на 21-е сутки – статистически вероятно ($P=0,0529$), а на 37-е сутки – статистически значимо ($P=0,0245$).

Таблица

Содержание факторов роста в сыворотке крови самок крыс зрелого возраста при внутридермальной инъекции препарата гиалуронана, Me [Q₁-Q₃].

Показатели	Контрольная группа n=14	Опытная группа				
		2-е сутки, n=8	4-е сутки, n=10	7-е сутки, n=10	21-е сутки, n=10	37-е сутки, n=10
IGF1	124 [88-163]	118 [85-136] P=0,3837	142 [83-152] P=0,3136	163 [105-184] P=0,1193	184 [125-188] P=0,0529	202 [174-223] P=0,0245
TGF	3248 [2563-4009]	4798 [4207-4930] P=0,0016	3945 [3606-4116] P=0,0259	4994 [3896-4779] P=0,0086	3988 [3521-4299] P=0,0377	4077 [3868-4479] P=0,0445

Уровень TGF-β1 увеличивался в сыворотке крови крыс опытной группы уже на 2-е сутки после инъекции препарата гиалуроновой кислоты ($p=0,0016$) и с некоторыми колебаниями сохранялся на более высоких значениях до конца эксперимента.

IGF-1 и TGF-β1 относятся к группе сигнальных молекул, основное действие которых направлено на стимулирование пролиферации и роста клеток, хотя они обладают плейотропным характером эффектов [11, 13].

IGF-1 по структуре близок к инсулину, продуцируется печенью, клетками соедине-

тельной и других тканей (частично под контролем соматотропина), обладает прямым эффектом как *in vivo*, так и *in vitro*, относится к аутокринно-паракринным факторам, вовлеченным в клеточную пролиферацию *in situ* [12]. Свое действие фактор оказывает через рецептор IGFR-1 и частично через рецептор инсулина IR. Его взаимодействие с цитоплазматическими рецепторами, обладающими ферментативной активностью тирозинкиназы, обуславливает в последующем активацию (фосфорилирование) белков, участвующих в интрацеллюлярном распространении сигналов [8,11].

Учитывая представленные данные, увеличение содержания IGF-1 в отдаленные сроки (21-, 37-е сутки) после завершения внутридермальной инъекции препарата гиалуроновой кислоты может косвенно отражать стимуляцию процессов пролиферации и роста клеток кожи в области введения гиалуронана.

TGF- β 1 входит в суперсемейство трансформирующего ростового фактора, насчитывающее около 100 представителей, действует на клетки через рецепторы – серин/треонин-протеинкиназы и использует SMAD-систему интрацеллярного распространения сигналов [13], продуцируется многими типами клеток, включая активированные макрофаги, Т-лимфоциты, фибробласты, фиброциты, эпителиальные и др. Фибробласты способны синтезировать разные ключевые посредники воспаления [9], а TGF- β 1 обладает противовоспалительным эффектом, подавляя синтез воспалительных цитокинов, ответ лимфоцитов на действие ИЛ-2, -4 и -7, формирование цитотоксических NK-и Т-клеток [13]. В серии исследований по оценке влияния нативного ГУ и его модифицированных формул на биологическую ткань и клеточные линии показано, что при субдермальном введении экспериментальным животным воспалительный ответ на повреждение и введение препарата сопровождался умеренной нейтрофильной инфильтрацией, сменяющейся в динамике на лимфоцитарно-макрофагальную [2]. Возможно, в этой связи, увеличение содержания TGF- β 1 в первую неделю эксперимента, когда через каждые 3 дня – 1-е, 3-и и 6-е сутки эксперимента проводились внутридермальные инъекции препарата ГУ, связано с реакцией на воспалительный ответ ткани дермы, проявляющийся в виде интенсификации секреции данного противовоспалительного регуляторного фактора.

Вместе с тем TGF- β 1 оказывает анаболическое действие, усиливая синтез белков внеклеточного матрикса, способствует заживлению ран и стимулирует ангиогенез [13]. Сохранение его повышенного уровня на 21- и 37-е сутки эксперимента, вероятно, является следствием интенсификации пролиферации фибробластов, усилением их биосинтетической функции. Так, при введении гелей гиалуроновой кислоты в кожу у экспериментальных животных наряду с интенсивной резорбцией ГУ активизировались процессы пролиферации фибробластов, синтез коллагена и неоангиогенез [2]. С этих позиций важны не только способность клеток соединительной ткани продуцировать TGF- β 1, но и возможность под его влиянием активной дифференциации циркулирующих фиброцитов в репаративных фибробластах [10] и эпителиально-мезенхимальный переход (трансдифференциация) клеток эктодермального происхождения в репаративные фибробласты [6,16], которые в свою очередь экспрессируют сигнальные молекулы – TGF- β 1 и ростовый фактор соединительной ткани, интенсивно продуцируют коллагены I и III типов [11]. Об активации продукции коллагена фибробластами дермы при внутридермальном введении препарата высокомолекулярного ГУ свидетельствуют и данные, полученные при непосредственном определении содержания в коже экспериментальных животных общего коллагена и его фракции [1].

Заключение

Внутридермальное введение препарата высокомолекулярной нестабилизированной гиалуроновой кислоты методом мезотерапии у животных зрелого возраста усиливает секрецию IGF-1 и TGF- β 1, что может отражаться на пролиферации и росте клеток дермы в области инъекции.

Сведения об авторах статьи:

Галеева Айгуль Гафуровна – аспирант кафедры биологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: galeevmt@mail.ru

Капулер Ольга Марселевна – д.м.н., заместитель главного врача по лечебной работе ЗАО «Косметологическая лечебница». Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Комсомольская, 37.

Саптарова Лилиана Минкаировна – к.б.н., ассистент кафедры биологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: broo-raops@yandex.ru

Камилов Феликс Хусанович – д.м.н., профессор кафедры биологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: broo-raops@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Галеева, А.Г. Метаболизм коллагена при внутридермальной инъекции нестабилизированной гиалуроновой кислоты в эксперименте / А.Г. Галеева, Ф.Х. Камилов, О.М. Капулер // Медицина: актуальные вопросы и тенденции развития: материалы VII международной научно-практической конференции. – Краснодар, 2016. – С.33-38.
2. Михайлова, Н.П. Сравнительное исследование взаимодействия инъекционных гелей немодифицированной и модифицированной гиалуроновой кислоты с биотканью / Н.П. Михайлова, А.Б. Шехтер // Вестник эстетической медицины. – 2014. – Т.13, № 3-4. – С.55-62.
3. Хабаров, В.Н. Гиалуроновая кислота / В.Н. Хабаров, П.Л. Байков, М.А. Селянин. – М.: Практическая медицина, 2012. – 224 с.
4. Чайковская, Е.А. Гиалуроновая кислота и ее фрагменты. Биологические свойства в ракурсе фармакотерапии / Е.А. Чайковская, А.А. Шарова // Инъекционные методы и композиции. – 2012. – № 1. – С. 9-16.
5. Efficacy of mesotherapy in facial rejuvenation: a histological and immunohistochemical evaluation / M. El-Damyati [et al.] // Int. J. Dermatol. – 2012. – Vol.51 (8). – P.913-919.

6. Fan L., Sebe A., Peterfi Z. [et al.]. Cell contact-depended regulation of epithelial-mesenchymal transition via the Rho-Rho kinase – phosphomyosin payhway / L. Fan [et al.] // Mol. biol. Cell. – 2007. – Vol. 18. – P.1083-1097.
7. Ferguson E.L., Evaluation of the physical and biological properties of hyaluronan and hyaluronan fragments // Int. J. Pharm. – 2011. – Vol. 420, № 1. – P.84-92.
8. Firth, S.M. Cellular uction of the insulin-like growth factor binding proteins / S.M. Firth, R.C. Baxter // Endocrin.Rev. – 2000. – Vol. 23. – P.824-840.
9. Gompets, B.N. Fibrocytes in lung diseases / B.N. Gompets, R.M. Strieter // J. Lenkoc. Biol. – 2007. – Vol. 82, № 3. – P.449-456.
10. Hong, K.M. Differentiation of human circulating fibrocytes as mediated by treansforming growth factor – β and peroxisome proliferator-activated receptor Y / K.M. Hong, J.A. Belperlo, M.P. Keano // J. Biol. Chem. – 2007. – Vol. 282, № 31. – P.22910-22920.
11. Monzani R., cohen P. IGFs and IGFsPs: role in health and disease // Best.Pract.Res.Clin.Endocrin.Litab. – 2002. Vol. 16. – P.433-447.
12. Planque N. Nuclear trafficking of secreted factors and cell-surface receptors: new pathways to regulate cell proliferation and differentiation, and involvement in cancers // Cell Commun.signal. – 2006. – Vol. 4. – P.7.
13. Rifkin D.B. Latent transforming growth factor – β (TGF- β) binding proteins: orchestration of TGF- β availability // J.Biol.Chem. – 2004. –Vol. 280, № 9. – P.7409-7412.
14. Stern, S. Hyaluronan in skin: aspects of aging and farmocologuie modulation / S. Stern, H.I. Maibach // Clinies in Dermatology. – 2008. – Vol. 26, № 2. – P.1006-1022.
15. Tedeschi, A. Mesatherapy with an intreadermal hyaluronic acid formulation for skin requenation: an intrapatient, placebo-controlled, long-term trial using high-frequency ultrasound / A. Tedeschi, F. acarubba, G. Micall //Aesthetic Plast.Surg. – 2015. – Vol. 33(1). – P.129-133.
16. Aproximal activator of transcription in epithelial – messenchymal transition / C.D. Venkov [et al.] // J.Clin. Invest. – 2007. – Vol. 117, № 2. – P.482-491.
17. Fibrocytes from burn patients regulate the activities of fibroblasts / J.F. Wang [et al.] // Wound Repar.Regen. – 2007. – Vol.15, № 1. – P.113-121.

УДК 547.853.1/718

© А.В. Шумадалова, 2017

А.В. Шумадалова

СИНТЕЗ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ТИЕТАНСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ ТИОПИРИМИДИНА

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

В результате данного исследования осуществлены синтез и прогнозирование биологической активности и токсичности новых *O*-тиетансодержащих производных 2-тиопиримидина.

Индивидуальность синтезированных соединений подтверждена методом тонкослойной хроматографии и определением температуры плавления. Установление структуры и возможных изомеров полученных соединений осуществлено методом спектроскопии ЯМР.

Исследовано взаимодействие этил-2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]ацетата с гидразингидратом, разработана методика получения гидразида 2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио] уксусной кислоты. Согласно данным спектров ЯМР наличие двух сигналов протонов фрагмента тиацетогидразида свидетельствует о наличии характерной для гидразидов *E,Z*-изомерии за счет заторможенного вращения вокруг гидразидной связи N-C.

На основе гидразида 2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидинилтио]уксусной кислоты получены соответствующие гидразоны реакцией с карбонильными соединениями при кипячении в среде этанола без применения кислотных катализаторов.

Осуществлен предварительный прогноз возможных видов биологической активности впервые синтезированных *O*-тиетансодержащих производных 2-тиопиримидина с использованием компьютерных программ PASS и GUSAR.

Согласно прогнозу синтезированные соединения относятся к малотоксичным веществам и могут проявлять противомикробную, противовирусную, ноотропную активности, быть ингибиторами реакции Мейларда, ингибиторами тиюловых протеаз и стимулировать лейкопоэз.

Ключевые слова: тиопиримидин, тиетан, биологическая активность.

A.V. Shumadalova

SYNTHESIS OF NEW BIOLOGICALLY ACTIVE THIETHANE CONTAINING DERIVATIVES OF THIOPYRIMIDINE

As a result of this research, synthesis, prediction of biological activity, toxicity of new *O*-thiethane containing derivatives of 2-thiopyrimidine was carried out.

The individuality of the synthesized compounds was confirmed by thin-layer chromatography and the determination of the melting point, the determination of the structure and possible isomers of the obtained compounds was made using the NMR spectroscopy method.

The interaction of ethyl-2-[6-methyl-4-(thiethan-3-yloxy)pyrimidin-2-ylthio]acetate with hydrazine hydrate was studied, a method of the preparation of 2-[6-methyl-4-(thiethan-3-yloxy)pyrimidin-2-ylthio]acetic acid was developed. According to the NMR spectra, the presence of two proton signals of the thioacetohydrazide fragment indicates *E,Z*-isomerism characteristic for hydrazides due to inhibited rotation around the hydrazide N-C bond.

Based on 2-[6-methyl-4-(thiethan-3-yloxy)pyrimidinylthio]acetic acid hydrazide, the corresponding hydrazones were prepared by reaction with carbonyl compounds by boiling in ethanol without the use of acid catalysts.

A preliminary prediction of possible types of biological activity for the new synthesized *O*-thiethane containing derivatives of 2-thiopyrimidine was carried out using computer programs PASS and GUSAR.

According to the prediction, the synthesized compounds belong to low-toxic substances and can exhibit antimicrobial, antiviral, nootropic activity, be Maillard reaction inhibitor, thiol protease inhibitor and stimulate leukopoiesis.

Key words: thiopyrimidine, thiethane, biological activity.

Одной из актуальных задач фармацевтической химии являются поиск и создание новых высокоэффективных и малотоксичных лекарственных средств.

Согласно литературным данным фрагмент тиопиримидина входит в структуру многих биологически активных веществ, обладающих антитиреоидным [1], противомикробным [5], противовирусным [2], антиоксидантным [3] действием. Поэтому перспективным является создание новых лекарственных средств на основе 2-тиопиримидина.

Известно, что производные тиетана обладают противовоспалительными и седативными свойствами [4] и представляют интерес в качестве синтонов для синтеза новых биологически активных веществ.

В связи с этим синтез структур, сочетающих тиопиримидиновый и тиетановый фрагменты, изучение их физико-химических и биологических свойств являются перспективными и актуальными.

Цель исследования – синтез и изучение биологической активности новых О-тиетансодержащих производных 2-тиопиримидина.

Материал и методы

В качестве исходного соединения был использован этил-2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]ацетат, получен-

ный взаимодействием этил-2-(6-метил-4-оксо-3,5-дигидропиримидин-2-илтио)ацетата с 2-хлорметилтирираном.

Индивидуальность синтезированных соединений подтверждена методом тонкослойной хроматографии и определением температуры плавления, а строение доказано методами ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопии.

Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на приборах Bruker AMX-300 (Германия) с рабочей частотой 300 МГц и Bruker Avance III (Германия) с рабочей частотой 500 МГц.

Предварительный прогноз возможных видов биологической активности, впервые синтезированных О-тиетансодержащих производных 2-тиопиримидина, был осуществлен с использованием компьютерных программ PASS и GUSAR.

Результаты и обсуждение

Нами было исследовано взаимодействие этил-2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]ацетата (соединение 1) с гидразингидратом. Наилучший выход (67%) гидразида 2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]уксусной кислоты (соединение 2) был достигнут при использовании 3-кратного мольного избытка 85% гидразингидрата при проведении реакции при комнатной температуре в этаноле в течение 4 ч (рис. 1).

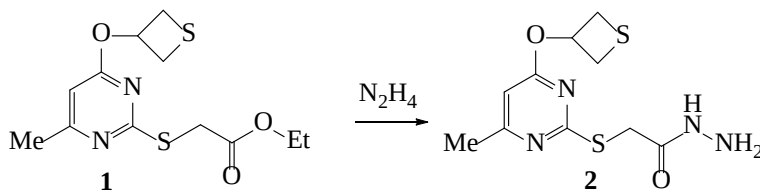


Рис. 1. Схема взаимодействия этил-2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]ацетата с гидразингидратом

Строение подтверждено данными ЯМР спектров. Наличие двух сигналов протонов фрагмента тиоацетогидразида свидетельствует о присутствии характерной для гидразидов *E,Z*-изомерии за счет заторможенного вращения вокруг гидразидной связи N-C. В спектре ЯМР ^1H (соединения 2) наблюдаются сигналы протонов метильной группы в виде синглета при 2,30 м.д., протонов тиетанового цикла: $\text{S}(\text{CH}_2)_2$ – в виде мультиплета в области 3,42–3,49 м.д., OCH – в виде мультиплета в области 5,76–5,82 м.д., протона при атоме углерода C^5 пиримидинового цикла при 6,50 м.д. (*Z*-изомер) и 6,48 м.д. (*E*-изомер) протонов группы SCH_2CO в виде синглета при 3,78 м.д. (*Z*-изомер) и 4,18 м.д. (*E*-изомер), протонов NH_2 группы в виде уширенного синглета при 4,30 м.д. (*Z*-изомер) и 4,54 м.д. (*E*-изомер), NH-группы в виде уширенного синглета при 9,31 м.д. (*Z*-изомер) и 8,61 м.д. (*E*-изомер).

Взаимодействием гидразида 2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидинилтио]уксусной кислоты с карбонильными соединениями при кипячении в среде этанола без применения кислотных катализаторов получены соответствующие гидразоны (2-9) (рис. 2).

Полученные гидразоны представляют собой белые с различными оттенками порошки, легко растворимые в диметилсульфоксиде (ДМСО) и диметилформамиде (ДМФА). Индивидуальность полученных соединений подтверждена методом тонкослойной хроматографии и определением температуры плавления, а строение доказано методом ЯМР-спектроскопии. В спектрах ЯМР ^1H гидразонов регистрируются сигналы протонов 6-метил-2-тиопиримидинового фрагмента, тиетанового цикла и остатков соответствующих карбонильных соединений.

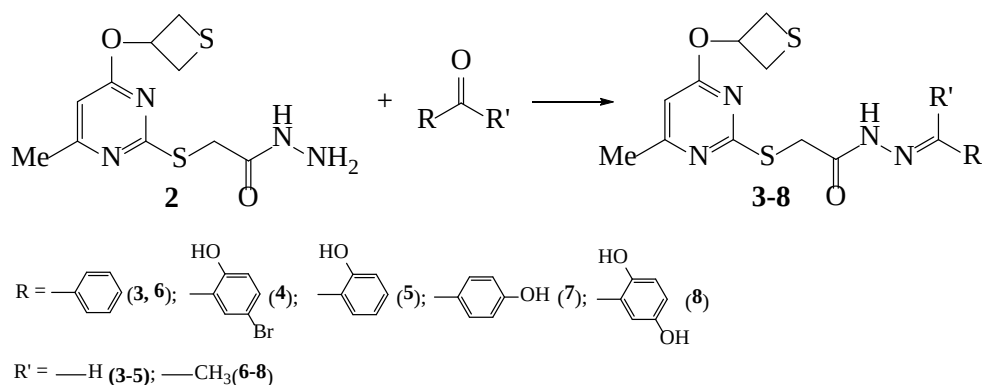


Рис. 2. Взаимодействие гидразида 2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидинилтио]уксусной кислоты с карбонильными соединениями

Таблица

Потенциальные активности по результатам прогноза в PASS		
Вид биологической активности	Pa	Pi
Противомикробная	0,730-0,519	0,011-0,003
Ноотропная	0,419-0,325	0,197-0,091
Ингибиторы реакции Мейларда	0,552-0,235	0,116-0,004
Стимулирование лейкопоза	0,408-0,272	0,217-0,087
Противовирусная	0,345-0,316	0,031-0,022
Ингибиторы тиоловых протеаз	0,636-0,387	0,025-0,005

Прогноз биологической активности синтезированных соединений в программе PASS представляет упорядоченный перечень видов возможных активностей с указанием вероятности наличия активности (Pa) и вероятности отсутствия активности (Pi). Из полученных данных были выбраны виды активностей, у которых показатель Pa максимальный, а показатель Pi минимальный (см. таблицу).

Для полученных соединений характерны противомикробная активность с вероятностью 0,730-0,519, ноотропная с вероятностью 0,419-0,325, противовирусная с вероятностью 0,345-0,316, стимулирование лейкопоза с вероятностью 0,408-0,272, ингибирование реакции Мейларда с вероятностью 0,552-0,235, ингибирование тиоловых протеаз с вероятностью 0,636-0,387. При этом максимальная вероятность проявления противомикробной, противовирусной активности, ингибирования тиоловых протеаз прогнозируется для соединений, полученных взаимодействием гидразида 2 с ариальдегидами; ноотропной активности и ингибирования реакции Мейларда – для гидразида 2; стимулирования лейкопоза – для соединений, полученных взаимодействием гидразида 2 с ацетофенонами.

По данным программы GUSAR исследуемые соединения 1-8 относятся к малотоксичным

веществам. O-тиетансодержащие производные 2-тиопиримидина не обладают мутагенностью и тератогенностью, вероятность проявления нежелательных эффектов выражена слабо.

Выводы

1. Изучено взаимодействие этил-2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]ацетата с гидразингидратом, разработана методика получения гидразида 2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]уксусной кислоты.

2. Впервые синтезированы N-ацилгидразоны 2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидинилтио]уксусной кислоты взаимодействием гидразида 2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидинилтио]уксусной кислоты с карбонильными соединениями при кипячении в среде этанола без применения кислотных катализаторов, установлена их структура методом ЯМР-спектроскопии.

3. Проведено прогнозирование биологической активности и токсичности синтезированных соединений в программах PASS и GUSAR. Согласно прогнозу синтезированные соединения относятся к малотоксичным веществам и могут обладать противомикробной, противовирусной, ноотропной активностями, быть ингибиторами реакции Мейларда, тиоловых протеаз и стимулировать лейкопоз.

Сведения об авторе статьи:

Шумадалова Алина Викторовна – аспирант кафедры общей химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: shumadalova@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Черновьянц, М.С. Хроматографическое определение 6-замещенных 2-тиоурацилов, препаратов тиреостатического действия / М.С. Черновьянц, А.О. Долинкин, И.В. Браславская // Журнал аналитической химии. – 2008. – Т. 63, № 9. – С. 930-934.
2. Синтез и биологическая активность производных пиримидина / А.Р. Гимадиева [и др.] // Башкирский химический журнал. – 2007. – Т. 14, №3. – С. 5-20.
3. Синтез новых серосодержащих ацилпроизводных пиримидина и исследование их влияния на генерацию активных форм кислорода и процессы перекисного окисления липидов *in vitro* / И.Я. Фаттахова [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т. 11, № 5. – С.136-140.
4. Синтез, изомерия и гипотензивная активность тиазано-содержащих гидразонов урацилилукусусной кислоты / С.А. Мещерякова [и др.] // Биоорганическая химия. – 2014. – Т. 40, № 3. – С. 327.
5. Fathalla, O.A. Synthesis of new 2-thiouracil-5-sulphonamide derivatives with antibacterial and antifungal activity / O.A. Fathalla, S.M. Awad, M.S. Mohamed // Archives of pharmacal research. – 2005. – Vol. 28, № 11. – P. 1205-1212.

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 616-009.12:616.8-085.2/3:616.8-009.7
© Коллектив авторов, 2017

Л.Р. Ахмадеева, С.Ш. Хайрулаева, Э.М. Харисова, Х.П. Деревянко
**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БОТУЛИНИЧЕСКОГО НЕЙРОПРОТЕИНА ТИПА А
В ЛЕЧЕНИИ ФОКАЛЬНЫХ МЫШЕЧНЫХ ДИСТОНИЙ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

Дистония занимает 2–3-е места среди всех форм двигательных расстройств. Наиболее частыми являются две формы дистонии: блефароспазм и цервикальная (спастическая) дистония. Основными задачами в лечении дистоний являются достижение устойчивой ремиссии заболевания с сохранением трудоспособности и социальной активности пациентов и предотвращение рецидива симптомов. Клинический эффект после проведенной инъекции ботулотоксином типа А (БТА) проявляется в виде выраженного снижения мышечного напряжения, спазмов и боли.

Мы провели анализ медицинской помощи 43 пациентам с мышечными дистониями с применением ботулинотерапии в Клинике БГМУ (г. Уфа). Оценка дистонии и эффективности проведенного лечения проводилась с применением шкалы спастической кривошеи Западного Торонто (TWSTRS), фото- и видеосъемки. В динамике наблюдалось уменьшение выраженности дистонии. Отмечены положительные моменты и особенности, которые могут улучшить результативность и контроль качества лечебных мероприятий у пациентов с мышечными дистониями при применении ботулинотерапии.

Ключевые слова: мышечная дистония, ботулинотерапия.

L.R. Akhmadeeva, S.Sh. Khairulayeva, E.M. Kharisova, Kh.P. Derevyanko
**USE OF BOTULINUM NEUROPROTEIN TYPE A
IN TREATMENT OF FOCAL MUSCULAR DYSTONIAS**

Dystonia ranks the 2-3rd among all forms of motor disorders. The most frequent are two forms of dystonia: blepharospasm and cervical dystonia (spastic dystonia). The main task in the treatment of dystonia is to achieve a stable remission of the disease while maintaining the patient's ability to work and social activity and preventing the recurrence of symptoms. The clinical effect after the injection of botulinum toxin type A (BTA) is manifested in the form of a marked decrease in muscle tension, spasms and pain.

We analyzed the results of management of 43 in-patients with focal muscular dystonias using botulinum toxins in the University Hospital of Bashkir State Medical University in Ufa. Evaluation of the dystonia and effectiveness of the treatment was carried out using the scales of spasmodic torticollis of the Western Toronto TWSTRS, photo and video recording. The reduction of dystonic postures and pain was observed in most of the cases. We underline the positive features and the things to be improved for optimizing the efficiency and quality control of medical rehabilitation in focal muscular dystonias.

Key words: muscle dystonia, botulinum therapy.

Дистония занимает 2–3-е места среди всех форм двигательных расстройств. Распространенность дистонии может составлять от 3 до 11 случаев на 100 000 населения для генерализованных форм, дебютирующих чаще всего на 1–2-м десятилетиях жизни и нередко имеющих наследственную природу, и 30–60 случаев на 100 000 населения для фокальных форм, которые манифестируют обычно в более позднем возрасте. Наиболее частыми являются две формы дистонии: блефароспазм – фокальная дистония, характеризующаяся усиленным морганием и непроизвольными зажмуриваниями глаз, и цервикальная (спастическая) дистония, характеризующаяся непроизвольными сокращениями мышц шеи с формированием патологических положений головы и шеи [2,6,8].

Согласно наблюдениям и заключениям экспертов по ботулинотерапии клинический эффект после проведенной инъекции ботулотоксином типа А (БТА) наступает на 7-21-й дни и проявляется в виде выраженного снижения мышечного напряжения, спазмов и боли. Лечебный эффект БТА связан не только с

его симптоматическим действием как локального миорелаксанта, но и с его влиянием на афферентные потоки на сегментарно-периферическом и надсегментарном уровнях, что позволяет говорить о патогенетической роли ботулинотерапии в лечении, например, фокальных дистоний [1]. В последние годы появились данные о долгосрочной эффективности и безопасности препаратов ботулотоксина типа А, а также разработаны препараты ботулотоксина типа В (БТВ), которые в России пока не применяются [3].

Для оценки эффективности ботулинотерапии применяют различные количественные шкалы и методы объективизации состояния до и после инъекций, в том числе рейтинговую шкалу спастической кривошеи западного Торонто (TWSTRS) и унифицированную шкалу дистоний. Большое значение имеют видео- и фоторегистрация пациента до и после проведения ботулинотерапии не только для последующей оценки результатов проводимой терапии, но и для диагностики и планирования процедур инъекций БТА и других методов лечения [7].

Основными задачами неврологов в лечении дистоний являются достижение устойчивой ремиссии заболевания с сохранением трудоспособности и социальной активности пациентов и предотвращение рецидива симптомов [7]. Ботулинотерапия позволяет устранить патологические сокращения мышц при сохранении их функции. Для достижения устойчивой ремиссии и сохранения качества жизни препараты БТА должны быть назначены пациенту сразу же после постановки диагноза фокальной дистонии, поскольку они являются препаратами первой линии. Инъекции следует проводить регулярно, в среднем каждые 3–4 месяца. В современных европейских рекомендациях по лечению дистоний приветствуются тактики «гибких интервалов» между инъекциями и «по запросу пациента», при которых снижается эффект предыдущей инъекции. Безопасность и высокая эффективность ботулинотерапии доказаны результатами многочисленных контролируемых исследований [2, 4, 8]. Американская академия неврологов рекомендует БТА при цервикальной дистонии (уровень достоверности доказательств А), блефароспазме (уровень достоверности доказательств В), гемифациальном спазме (уровень достоверности доказательств С), фокальной дистонии верхних конечностей (уровень достоверности доказательств В), спастической аддукторной дисфонии (уровень достоверности доказательств В) [8].

Многомерный подход к лечению БТА включает обсуждение потребностей и ожиданий пациентов и определение клиницистами долгосрочных задач терапии [3].

Преимуществами ботулинотерапии являются не только высокая ее эффективность, но и возможность проведения процедуры в амбулаторных условиях [5].

Целью исследования явился анализ применения ботулинотерапии у пациентов с мышечными дистониями в условиях Клиники ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России г. Уфы.

Материалы и методы

Был проведен анализ результатов лечения 43 пациентов с мышечными дистониями, находившихся на стационарном лечении в Клинике Башкирского государственного медицинского университета с 2014 по 2017 гг.

За 2016 год 2 (4,64%) пациентки проходили терапию ботулотоксином типа А дважды, 1 (2,32%) мужчина – трижды.

Критериями включения в исследование были показания к ботулинотерапии на основа-

нии стандартов специализированной медицинской помощи при дистониях (Приказ Минздрава России от 24.12.2012 г. №1540н), информированного согласия на проведение терапии ботулотоксином типа А. Критерием исключения являлся отказ пациента от процедуры.

Пациенты получали лечение ботулотоксином типа А – препараты Ксеомин, Ботокс, Диспорт, полученные Клиникой БГМУ, или полученные по системе дополнительного лекарственного обеспечения самими пациентами с установленной группой инвалидности. Расчет препарата и определение точек введения в мышцы-мишени при дистониях, а также постинъекционной и посттравматической спастичности были проведены по иллюстрированному атласу инъекционного использования ботулинического токсина [1].

Оценка дистонии и эффективности проведенного лечения проводилась с применением шкалы спастической кривошеи Западного Торонто TWSTRS (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale – TWSTRS), фото- и видеосъемки. Оценку мышечной дистонии по шкале TWSTRS в Клинике БГМУ стали применять только с сентября 2017 г. Оценку результатов проводили в день выписки и на контрольном осмотре через месяц.

Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica 6.0, Microsoft Excel 2010.

Результаты и обсуждение

В исследуемой группе пациентов было 13 (30%) мужчин и 29 (70%) женщин. Средний возраст мужчин и женщин составил 52,61 (SD=4.81) и 50,53 (SD=4.05) года соответственно. Препарат Ксеомин получали 22 (51,16%) пациента в дозах от 50 до 570 Ед., Ботокс – 24 (55,81%) пациента в дозах от 50 до 620 Ед., Диспорт – 1 (2,32%) пациент в дозе 1500 Ед.

За период с 2014 по 2017 гг. ботулинотерапия была проведена 29 (70 %) пациентам с дистонией, 3 (6,79%) пациентам с постинъекционной спастичностью, 3 (6,79%) пациентам с посттравматической спастичностью, 3 (6,97%) пациентам с мигренью (см. таблицу).

Только 9 (20,9%) пациентов пришли на контрольный осмотр через месяц, из них у 6 (13,9%) отмечалась положительная динамика по шкале TWSTRS, у 3 (6,9%) пациентов динамика отсутствовала. Среднее значение по шкале TWSTRS составило 24,55 и 10,00 баллов на первом и контрольном визитах соответственно. Только у 15 (34,8%) пациентов имелась фото- и видеосъемка в день выписки и на контрольном осмотре через месяц для оценки эффективности проводимой терапии.

Распределение пациентов, применявших терапию ботулотоксином типа А

Диагноз	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.
Дистония	1	5	16	7
Постинсультная спастичность	0	0	0	3
Посттравматическая спастичность	0	1	2	0
Мигрень	0	0	1	1
Общее количество пациентов	1	6	19	11

Около половины пациентов (40,2%) приняли участие в мастер-классах для врачей, клинических ординаторов, аспирантов, проведенных в Клинике БГМУ проф. Ахмадеевой Л.Р. (г. Уфа), проф. Заляловой З.А. (г. Казань), Плешковой О. Л. (г. Ижевск).

Заключение

Таким образом, в ходе исследования было продемонстрировано небольшое число пациентов, которым проводилась ботулинотерапия мышечных дистоний в Клинике БГМУ, что, вероятно, связано с недостаточно эффективной выявляемостью их неврологами амбулаторного звена и недостатками в маршрутизации пациентов. Также выявлено, что в Клинике БГМУ следует улучшить методологию проведения ботулинотерапии и контроль ее результативности. До настоящего времени используется ограниченное количество количественных инструментов для оценки дистоний и их динамики, не все пациенты приглашались и приходили на контрольный визит через месяц, не всегда велась фото- и видеосъемка. Из-за отсутствия УЗ-контроля при проведении ботулинотерапии не всегда име-

ются точные данные о попадании в мышцы-мишени, что ведет к снижению количества пациентов с ожидаемым положительным эффектом данной терапии.

В последующем внедрение дополнительных шкал для оценки выраженности двигательных нарушений, осуществление более тщательного контроля за визитом пациентов, введение фото- и видеопrotocolов позволят оценить эффективность применения ботулотоксина типа А. Для улучшения сбора информации о пациентах, нуждающихся в проведении ботулинотерапии, диагностических мероприятий для больных и обучающих мероприятий для врачей, а также оптимизации маршрутизации таких пациентов БГМУ предложил Министерству здравоохранения Республики Башкортостан совместно создать Экспертный совет по ботулинотерапии. Результаты работы данного совета могут способствовать более эффективной работе, проведению анализа для определения вектора дальнейшей работы по данному направлению в Республике Башкортостан и сравнения наших результатов с результатами других регионов.

Сведения об авторах статьи:

Ахмадеева Лейла Ринатовна – д.м.н., профессор кафедры неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Leila_ufa@mail.ru.

Хайрулаева Сидрат Шехмагомедовна – врач-невролог Клиники БГМУ. Адрес: 450083, г. Уфа, ул. Шафиева, 2. E-mail: sidry.90@mail.ru.

Харисова Эльвира Мулламуровна – аспирант кафедры неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Elvira_88-05@mail.ru.

Деревянко Христина Петровна – к.м.н., врач-невролог Клиники БГМУ. Адрес: 450083, г. Уфа, ул. Шафиева, 2. E-mail: khristina@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Йост Вольфганг. Иллюстрированный атлас инъекционного использования ботулинического токсина. – М., 2011. – 263 с.
2. Орлова О.Р. Фокальные дистонии: клиника, патогенез, лечение с использованием токсина ботулизма: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2000. – 48 с.
3. Результаты лечения российской группы пациентов в рамках международного наблюдательного исследования «Факторы, определяющие ответ пациентов с идиопатической цервикальной дистонией на терапию ботулиническим токсином типа А / С.Л. Тимербаева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – № 5. – С. 52-56.
4. Тимербаева С.Л. Фокальные и сегментарные формы первичной дистонии: клинические, патофизиологические и молекулярно-генетические аспекты: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2012. – 51 с.
5. Тимербаева, С.Л. Ботулотоксин А – высокоэффективное средство лечения фокальных дистоний / С.Л. Тимербаева, И.А. Иванова-Смоленская, Е.Д. Маркова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2000. – № 5. – С. 32-35.
6. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias / A. Albanese [et al.] // Eur J Neurol. – 2011. – Vol. 18 (1). – P. 5-18.
7. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Neurology. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology / D.M. Simpson [et al.] // Neurology. – 2008. – Vol. 70 (19). – P. 1699-1706.
8. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology / D.M. Simpson [et al.] // Neurology. – 2016. – Vol. 86 (19). – P. 1818-1826.

Д.Р. Гимазиев, Д.Э. Байков, Р.Р. Нуриахметов, В.В. Кудряшов, Д.А. Ким, А.З. Усманова
**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ
В ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА ПОЧКИ**

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

В статье описаны клинический случай и тактика лечебно-диагностических процедур при хроническом гломерулонефрите с исходом в нефросклероз, состоянием после трансплантации почки на наружную подвздошную артерию у пациента, получавшего заместительную терапию на аппарате «искусственная почка». С целью установления анатомического и функционального состояний почки и определения дальнейшей тактики ведения пациента была выполнена мультиспиральная компьютерная томография, включающая в себя нативную, бесконтрастную фазу и фазы с внутривенным болюсным усилением, предусматривающая последовательное сканирование с получением изображений в артериальную, венозную, паренхиматозную стадии контрастирования. При анализе полученных изображений были выявлены значительные отклонения от рентгеносемiotики почек в норме, позволившие скорректировать тактику проводимого лечения.

Ключевые слова: трансплантология, нефросклероз, мультиспиральная компьютерная томография, болюсное контрастирование, кортикомедуллярная дифференциация, трансплантатэктомия.

D.R. Gimaziev, D.E. Baikov, R.R. Nuriakhmetov,
V.V. Kudryashov, D.A. Kim, A.Z. Usmanova
**ASSESSMENT OF THE TRANSPLANT KIDNEY
USING COMPUTED TOMOGRAPHY (A CLINICAL CASE)**

The paper describes a clinical case and tactics of medical-diagnostic procedures for a patient with chronic glomerulonephritis with an outcome into nephrosclerosis, a condition after kidney transplantation to the external iliac artery, who received substitution therapy on the artificial kidney apparatus. With the purpose of determining the anatomical and functional state of the kidney for further management of the patient, a multislice spiral computed scan was performed, including the native, non-contrast phase and phases with intravenous bolus enhancement, which consistently scan to obtain arterial, venous, parenchymal stages of contrast. When analyzing the images, significant deviations from renal X-ray semiotics were revealed, which made it possible to correct treatment tactics.

Key words: transplantology, nephrosclerosis, multispiral computed tomography, bolus contrast, corticomedullary differentiation, transplantectomy.

В настоящее время проблема хронической почечной недостаточности является одной из наиболее значимых в медицине, что прежде всего связано с тем, что существенно снижается не только качество, но и продолжительность жизни пациентов с этим заболеванием. Пути решения данной проблемы предусматривают как пассивные, так и активные лечебно-профилактические мероприятия. Последние включают в себя трансплантацию. На сегодняшний день имеется три метода пересадки почки: на наружную, внутреннюю, общую подвздошную артерии. Но для успешного выполнения оперативного вмешательства необходим целый комплекс инструментальной диагностики, включающий в себя различные методы интроскопии. Клиническая оценка пациентов с дисфункцией почечного трансплантата проводится с помощью разнообразных визуальных диагностических методов, включая ультразвуковое исследование (УЗИ), изотопные методы исследования, компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) и экскреторную урографию [1]. Основным методом визуализации в настоящее время остается ультразвуковое исследование. Но данный метод не позволяет вполне адекватно оценить анатомическую картину почки, её функци-

ональное состояние, степень кровоснабжения, являющиеся необходимыми для принятия решения о дальнейшей тактике ведения пациента.

Оценку анатомического и функционального состояния почек можно проводить с помощью КТ благодаря наличию типичных характеристик при контрастном усилении, которые позволяют оптимально визуализировать почечную паренхиму, поражения почек и почечных сосудов [2]. КТ стала методом выбора среди диагностических изображений для оценки потенциальных доноров почки, ее используют для исключения предшествующих заболеваний почек и составления точной предоперационной карты сосудистой анатомии. На основе полученных данных составляется план операции и принимается решение о том, какую именно почку следует эксплантировать [3]. В дополнение к определению артериальной анатомии трехфазная мультиспиральная КТ отражает достоверную картину венозной анатомии. Мы использовали этот метод вместо традиционной ангиографии [4] как высокоинформативное определение почечной паренхимы в экскреторную фазу для оценки выделительной функции. Также данный метод позволяет получить необходимую информацию о состоянии почек донора. Использование предоперационных изобра-

жений необходимо для определения размеров, функций и анатомических параметров для планирования наиболее безопасной тактики пересадки почки. При определении тактики пересадки почки обычно используется трехфазная мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным контрастированием [5].

В последнее десятилетие наметилась тенденция более широкого применения метода компьютерной томографии с болюсным усилением в определении состояния пораженной почки при ХПН. И, несмотря на то, что контрастное вещество, используемое при КТ, обладает определенными свойствами нефротоксичности, но в условиях использования гемодиализа методика позволяет значительно расширить спектр диагностических возможностей и отразить анатомическое и функциональное состояние почки, её кровоснабжение, жизнеспособность почки после трансплантации. Тем не менее применение компьютерной томографии с использованием гемодиализа в клинической практике до сих пор остается до конца не реализованным. Ниже представлен случай из практики.

Клинический случай

Пациент М., 47 лет, перенесший трансплантацию почки в 2001 году, обратился в консультативную поликлинику клиники БГМУ по поводу ухудшения общего состояния, слабости, боли в области трансплантата. Был проведен объективный осмотр пациента, изучен анамнез, взяты анализы крови (диурез отсутствует с 2007 года), выполнено УЗИ. КТ-исследование было проведено на мультиспиральном 128-срезовом компьютерном томографе OPTIMA 660 фирмы GE. Подготовка к исследованию включала в себя регистрацию сведений о пациенте в базе томографа, выбор программы сканирования и позиционирование пациента в горизонтальной плоскости на томографическом столе. Сканирование осуществлялось в непрерывном режиме с толщиной выделяемого среза 0,6 мм. После проведения нативного исследования сканирование повторялось с внутривенным болюсным введением неионного йодсодержащего контрастного вещества с концентрацией активного компонента 350 мг/мл в объеме 1 мл/кг массы обследуемого и скоростью введения 4 мл/с. Подача контрастного вещества осуществлялась автоматическим шприцем-инжектором через катетер, установленный в правую кубитальную локтевую вену. На полученных изображениях в зависимости от фазы усиления оценивали кровенаполнение почек и наличие кортикомедуллярной дифференциации.

В общем анализе крови отмечались нормохромная анемия, снижение уровня гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитоз. Биохимический анализ крови (перед гемодиализом) показал, что уровень креатинина составляет 0,954 мМ/л, мочевины – 15,1 мМ/л. По результатам УЗИ установлено, что собственные почки уменьшены в размерах (правая почка 53×25×43 мм, левая почка 56×32×32 мм), гиперэхогенны, кортикомедуллярная дифференциация сглажена, паренхима истончена. Трансплантированная почка слегка увеличена до размеров 90×59×69 мм, ее паренхима истончена. По факту проведенных исследований встал вопрос о целесообразности нахождения трансплантированной почки в организме пациента. Для уточнения состояния (функционирования) трансплантированной почки, ее кровотока и выделительной функции была выполнена мультиспиральная компьютерная томография с болюсным усилением.



Рис. 1. Нативная компьютерная томограмма собственных почек

В нативную фазу сканирования установлено, что расположение почек типичное, правая расположена на уровне Th12-L1, левая на уровне L1-L2, собственные почки уменьшены в размерах, правая почка 54,5×26×44 мм, левая почка 64,5×33,5×31 мм, плотность паренхимы 35 HU у правой почки, 34 HU у левой почки, паренхима обеих почек однородной структуры, толщина паренхимы неравномерная от 7 до 11 мм, контуры почек четкие, неровные, паранефротическая клетчатка не инфильтрирована.



Рис. 2. Нативная компьютерная томограмма трансплантированной почки (в левой подвздошной области)

В левой подвздошной области определяется почечный трансплантат, несколько увеличенный в размерах до 91×59×69 мм, плотность паренхимы трансплантата до 37 НУ, паренхима неоднородной структуры за счет известковых включений в чашечно-лоханочной системе, толщина паренхимы до 12 мм, контуры четкие, ровные (рис. 2).



Рис. 3. Компьютерная томограмма собственных почек в артериальную фазу

При КТ с динамическим болюсным усилением в артериальную фазу контрастирования выявлены равномерное накопление контрастного вещества в почках плотностью до 67 НУ, паренхима однородной структуры, кортико-медуллярная дифференциация не определяется (рис. 3).



Рис. 4. Компьютерная томограмма трансплантированной почки в артериальную фазу

В артериальную фазу контрастирования на наружной подвздошной артерии определяется почечный трансплантат, дефекты контрастирования в просвете сосудов отсутствуют, накопление контрастного вещества в трансплантате равномерно повышается, плотность до 48 НУ, кортико-медуллярная дифференциация не выражена, определяются расширение ЧЛС преимущественно за счет увеличения чашечек, признаки гидронефротической трансформации паренхимы почки (рис. 4).

В венозной фазе плотность паренхимы равномерно сохраняется до 67 НУ, паренхима однородной структуры, кортико-медуллярная дифференциация не определяется (рис. 5).



Рис. 5. Компьютерная томограмма собственных почек в венозную фазу

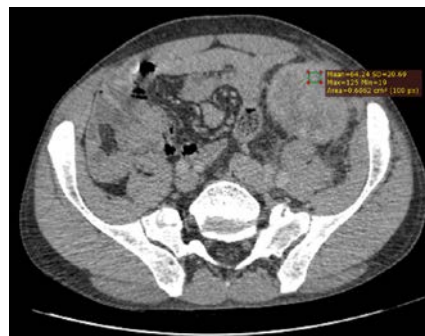


Рис. 6. Компьютерная томограмма трансплантированной почки в венозную фазу

В венозной фазе плотность трансплантата равномерно повышается до 64 НУ, кортико-медуллярная дифференциация не выражена (рис. 6).



Рис. 7. КТ собственных почек в паренхиматозную фазу

В паренхиматозной фазе плотность почек повышается до 75 НУ, паренхима однородной структуры, кортико-медуллярная дифференциация не определяется (рис. 7).



Рис. 8. КТ трансплантированной почки в паренхиматозную фазу

В паренхиматозной фазе плотность трансплантата равномерно повышается до 68 НУ, кортико-медуллярная дифференциация не прослеживается (рис. 8).

Полученные данные о состоянии почек у обследуемого пациента свидетельствуют о значительных отклонениях от нормальных анатомических и функциональных показателей, наличии рентгеносемиотики гидронефротической трансформации почечного трансплантата, что в совокупности с нарастающей отрицательной динамикой клинической картины, ухудшением общего самочувствия, болями в области трансплантата, постоянным ощущением слабости и данными клинικο-лабораторных исследований является показанием к трансплантатэктомии.

Заключение

Описанный клинический случай позволяет утверждать, что спиральная мультidetекторная компьютерная томография с внутривенным болюсным усилением занимает значительное место в оценке степени кровоснабжения, выделительной функции и анатомического состояния почки наряду с ультразвуковым исследованием, изотопными методами иссле-

дования, магнитно-резонансной томографией применима в оценке состояния почки после трансплантации. Необходимость получения наиболее точного представления о состоянии трансплантата при хронической почечной недостаточности вызвана технически сложным в выполнении оперативным вмешательством при трансплантатэктомии. Также полученные результаты могут являться показанием к трансплантатэктомии в связи с нахождением в организме нефункционирующей чужеродной почки, представляющей собой очаг хронической внутренней инфекции. Применение КТ с болюсным усилением возможно даже при терминальной стадии хронической почечной недостаточности перед выполнением гемодиализа, что сводит к минимальному риску контрастиндуцированной нефропатии. КТ позволяет оценить анатомическое и функциональное состояние почки, что в совокупности с клинической картиной, лабораторными и другими инструментальными методами исследования можно получить наиболее точные данные об оценке жизнеспособности почки при сохранности её функций или дальнейшей тактике ведения пациента при их отсутствии.

Сведения об авторах статьи:

Гимазиев Динар Русланович – заочный аспирант кафедры общей хирургии с курсом лучевой диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: xxyykk@mail.ru.

Байков Денис Энверович – д.м.н., профессор, зав. отделением лучевой диагностики Клиники БГМУ. Адрес: 450076, г. Уфа, ул. Шафиева, 2. E-mail: d-baikov@mail.ru.

Нурнахметов Рифат Рамзилович – к.м.н., зав. хирургическим отделением № 5 (трансплантация органов) РКБ им Г.Г. Куватова. Адрес: 450005, ул. Достоевского, 132. E-mail: Rifdok@mail.ru.

Кудряшов Валентин Вадимович – ассистент кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: vkudryashov@mail.ru.

Ким Дмитрий Анатольевич – врач-рентгенолог клиники БГМУ. Адрес: 450076, г. Уфа, ул. Шафиева, 2. E-mail: kim-d@mail.ru.

Усманова Алия Загитовна – студентка медико-профилактического факультета с отделением микробиологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Габриель М. Данович. Руководство по трансплантации почки: пер. с англ. / Я.Г. Мойсюка. – М.: Триада, 2004 – 305с.
2. Прокоп М. Компьютерная томография: учебное пособие в 2-х т. / М. Прокоп, М. Галански. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – Т. 2. – 440 с.
3. Прокоп М. Компьютерная томография: учебное пособие в 2-х т. / М. Прокоп, М. Галански. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – Т.1. – 384 с.
4. Multidetector C. Tangiography for preoperative evaluation of living laparoscopic donors / S. Kawamoto [et al.] // AJR Am J Roentgenol. – 2013. – Vol. 180. – P. 1633.
5. Role of CT angiography in the preoperative evaluation for laparoscopic nephrectomy / P.A. Smith [et al.] // Radiographics. – 2008. – Vol. 18. – P. 589.

М.Г. Давыдович, В.Н. Павлов, В.А. Катаев, Д.Э. Байков,
Л.А. Насырова, А.А. Загидуллин, М.Ш. Кашаев, А.Р. Габбасов
ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

В статье приведены современные данные об анатомии паращитовидных желез, физиологии обмена кальция в организме, распространенности, патогенезе, клинических проявлениях, диагностике, дифференциальной диагностике, лечении и профилактике гиперпаратиреоза. Приводится клинический случай диагностики и лечения первичного гиперпаратиреоза.

Ключевые слова: гиперпаратиреоз, физиология обмена кальция, патогенез, клиника, диагностика, лечение.

M.G. Davydovich, V.N. Pavlov, V.A. Kataev, D.E. Baykov,
L.A. Nasyrova, A.A. Zagidullin, M.Sh. Kashaev, A.R. Gabbasov
HYPERPARATHYROIDISM: DIAGNOSIS AND TREATMENT

The article presents current data on the anatomy of the parathyroid glands, physiology of calcium metabolism in the body, prevalence, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, differential diagnosis, treatment and prophylaxis of hyperparathyroidism. The paper reveals a clinical case of diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism

Key words: hyperparathyroidism, calcium metabolism physiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment.

Гиперпаратиреоз (болезнь Реклингаузена, гиперпаратиреоидная остеодистрофия), особенно первичный (ППП), является одной из актуальных проблем современной медицины [2].

Внедрение в клиническую практику современных методов диагностики остеопороза и лечения больных с другой патологией (постменопаузальный остеопороз, мочекаменная болезнь, многолетний гемодиализ у больных с почечной недостаточностью и т.д.) привело к тому, что количество больных с различными формами гиперпаратиреоза значительно возросло.

Пик заболеваемости приходится на возраст больных 40-50 лет, в 2 раза чаще встречается у женщин в постменопаузе 3% [8] и примерно у 2-5% всех пациентов с мочекаменной болезнью [2].

По данным литературы [4-6], распространенность только ППП составляет примерно 1 случай на 500-1000 человек, частота новых случаев составляет 25 на 100000 населения в год.

В настоящее время в Республике Башкортостан ежегодно выявляется и оперируется около 20 пациентов с гиперпаратиреозом. Целенаправленные скрининговые исследования показали [11], что заболеваемость в популяции может составлять 25-89,6 на 100 000 населения в год. Если экстраполировать эти данные, например на Республику Башкортостан, население которой составляет более 4 млн. человек, то в год может выявляться до 1000 таких пациентов.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что проблема гиперпаратиреоза становится не только медицинской, но и социаль-

ной, и требует повышенного внимания к ранней диагностике и своевременному лечению.

Анатомия паращитовидных желез. Паращитовидная (околощитовидная) железа – это скопление округлых телец, расположенных по задней стенке щитовидной железы. Обычно у человека 2 пары паращитовидных желез (верхние и нижние). Они могут варьировать от 4 до 12 пар и располагаться по верхнему и нижнему полюсам на задней поверхности щитовидной железы вне капсулы [1,3,4,5,9-11]. Паращитовидные железы имеют округлую или удлинённую форму, слегка сплюснены, длина их от 2 до 8 мм, ширина 3–4 мм, толщина от 1,5 до 3 мм, диаметр до 5 мм. Они покрыты тонкой соединительнотканной капсулой. Масса всех паращитовидных желёз составляет около 0,5-1,2 г [1,4,6].

Физиология обмена кальция в организме. Всего в организме человека находится около 27000 ммоль (приблизительно 1 кг) кальция в форме гидроксипатита. Основная масса (99%) имеющегося в организме кальция находится в костях и только 70 ммоль во внутриклеточной и внеклеточной жидкости [2,4]. В норме человек потребляет около 1 г кальция в сутки. От 25 до 50% кальция всасывается при участии 1,25-диоксихолекальциферола. Кальцитриол [1,25-(ОН)₂-D₃] действует на резервуары кальция как синергист паратормона. Его действие в первую очередь направлено на повышение всасывания кальция в кишечнике и усиление его реабсорбции в почечных клубочках [2,6,7].

Регуляция деятельности паращитовидных желёз осуществляется по принципу обратной связи. Гипокальциемия стимулирует

синтез паратгормона, который усиливает резорбцию кальция из костной ткани в кровь и экскрецию фосфора с мочой, что позволяет поддерживать нормальное соотношение кальция и фосфора [2-4,7,8].

Эффекты кратковременного и длительного воздействий паратгормона на кость различны: короткое прерывистое действие ведет к костеобразованию, длительное непрерывное – к деструкции [3,4,7,8].

Новообразование кости начинается с формирования остеобластами костного матрикса со скоростью 2-3 мкм в день, который через 5-10 дней минерализуется [2]. Процесс костеобразования длится около 3 месяцев, а полный цикл обновления кости в каждом участке занимает 4-8 месяцев. Общее обновление кости в норме составляет 4-10% ежегодно [4,6,7].

Патогенез гиперпаратиреоза. Гиперпродукция паратгормона приводит к избыточному выведению фосфата через почки. Снижение плазменного уровня последнего стимулирует синтез 1,25-(ОН) $_2$ -D $_3$, который способствует всасыванию избытка Ca $^{2+}$ в кишечнике. Избыток паратгормона приводит к ускорению костной резорбции и костеобразованию, но образование новой кости отстает от ее рассасывания, что приводит к генерализованному остеопорозу и остеодистрофии, а также гиперкальциурии, способствующей повреждению эпителия почечных канальцев и образованию камней в почках [2-4].

Клинические проявления. Гиперпаратиреоз – это патологическое состояние, развивающееся в результате гиперпродукции паратгормона вне зависимости от форм заболевания [1,2,4,6,7]. Однако в связи необходимостью описания особенностей клинических проявлений необходимо остановиться на определениях различных форм заболевания гиперпаратиреоза.

Первичный гиперпаратиреоз (ПГП) – это заболевание ПЩЖ, проявляющееся избыточной продукцией паратгормона и, что принципиально, развитием синдрома гиперкальциемии [1-4,6-8].

Вторичный гиперпаратиреоз (ВГП) развивается в результате компенсаторной гиперфункции и гиперплазии ПЩЖ при длительной гипокальциемии и гиперфосфатемии различного генеза [2,3,9-11].

Третичный гиперпаратиреоз (ТГП) – это развитие автономной гиперпродукции паратгормона гиперплазированными паращитовидными железами (ПЩЖ) или формирование

аденомы ПЩЖ при длительно существующем вторичном гиперпаратиреозе [2,3,9-11].

У большинства пациентов гиперпаратиреоз протекает бессимптомно [3-5,8,9,12], и наиболее часто диагноз устанавливается при рутинном обследовании по поводу других заболеваний и состояний (случайно обнаруженный остеопороз, «необоснованные» переломы костей, гипер- и гипокальциемия, МКБ и т.д.).

При развитии стойкого гиперпаратиреоза клинические проявления весьма разнообразны и зависят от преморбидного фона (сопутствующих заболеваний и состояний). Из ранних клинических проявлений наиболее часто выявляется диффузный остеопороз (дифференциальный диагноз с постменопаузным, вторичным и третичным гиперпаратиреозом; у пациентов с ХПН, находящихся на гемодиализе; мочекаменной болезнью, особенно тяжелые рецидивирующие ее формы).

На наш взгляд, стоит присоединиться к мнению профессора И.В. Макарова [2] о том, что «с практической точки зрения целесообразным видится использование клинической классификации, предложенной А.П. Калиным (1992)»:

I. Клиническая форма (почечная, костная, смешанная (висцеропатические, сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные и другие проявления)).

II. Субклинический вариант.

Диагностика. При использовании визуально-пальпаторного метода практически никогда не выявляется паратиреома даже больших размеров [2, 3, 6, 7, 9-11]. Это связано с анатомическими особенностями расположения паращитовидных желез (по задней поверхности щитовидной железы за капсулой или в толще ЩЖ в собственной капсуле).

При гиперфункции паращитовидных желёз выявляются увеличение концентрации общего и ионизированного кальция, снижение концентрации фосфора в крови, избыточная экскреция кальция с мочой, снижение относительной величины канальцевой реабсорбции фосфатов, повышение активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови.

Именно поэтому в алгоритм современной лабораторной диагностики гиперпаратиреоза входит определение уровней паратгормона в сыворотке крови, ионизированного и общего кальция, фосфора, щелочной фосфатазы в крови, характеризующей в данном случае активность резорбции кости, кальций- и фосфорурии.

Для дифференциальной диагностики этиологии гиперкальциемии могут применяться следующие функциональные тесты: проба стероидного подавления (гиперкальциемия, не связанная с повышенной секрецией паратгормона, может быть ликвидирована кортикостероидами) [3,4,6], проба с нагрузкой тиазидовыми диуретиками, подавляющими кальцийурию (при гиперпаратиреозе приводит к резкому повышению концентрации кальция в крови) [2,3,6]; проба на толерантность к кальцию (при введении препаратов кальция при гиперпаратиреозе функция паращитовидных желёз не изменяется, в других случаях секреция паратгормона подавляется) [2,6]; тест с кальцитрином (кальцитонином), при котором происходит повышение концентрации паратгормона и снижение содержания кальция в крови при гиперпаратиреозе и отсутствует реакция при гиперкальциемии другого происхождения [2,4,7]; проба с инсулиновой гипогликемией – инсулин в дозе 0,05 ЕД/кг вводят внутривенно, что должно привести у здорового человека к повышению в крови уровня ПТГ до 130% по сравнению с базальным его содержанием [7]; проба с адреналином, который при введении в виде 2% раствора в дозе 10 мкг/мин у здорового человека повышает уровень ПТГ [7].

Для определения анатомической характеристики паращитовидных желёз в настоящее время принято использовать: ультразвуковые исследования (сонография щитовидной и паращитовидных желёз, костная ультразвуковая денситометрия, которая позволяет выявить потерю уже 2-5% массы кости); радиоизотопные методы (радионуклидное сканирование паращитовидных желёз с ^{75}Se -селенметионином, скинтиграфия с технетрилом (Te^{99}), моно- и двухфотонная абсорбциометрия костей); лучевые методы (КТ, МРТ, позитронно-эмиссионная томография области шеи и средостения, рентгенография (томография) за грудного пространства с контрастированием пищевода бариевой взвесью (проба Реберга–Земцова), рентгенография костей (эффективна при потере более 20-30% костной ткани), селективная ангиография и термография области шеи).

Лечение. Единственным радикальным вариантом лечения в настоящее время является хирургическое вмешательство (при солитарной паратироме – ее удаление, при гиперплазии нескольких ПЖЩ проводится парциальная, или тотальная паратиреоидэктомия с последующей терапией гипопаратиреоза) [1,4,9-11].

Время биологической полужизни паратгормона составляет 8-20 минут, что чрезвычайно важно для лабораторного контроля эффективности оперативного лечения. Поэтому доказательством полноты операции является снижение уровня паратгормона по сравнению с дооперационным на 50% и более не ранее чем через 20-30 минут после удаления паратиреоидомы [2].

В качестве иллюстрации ведения больной с первичным гиперпаратиреозом приводим собственный случай наблюдения.

Пациентка 55 лет обратилась к эндокринологу поликлиники с жалобами на общую слабость, тупую летучую боль в костях, приступы панических атак, мнительность. Считает себя больной в течение 6-7 лет. В анамнезе: 9 лет назад перелом лучевой кости справа в типичном месте. Менопауза с 2008 г. (6 лет).

Учитывая анамнез и жалобы пациентки, эндокринолог заподозрил остеопороз, по видимому, постменопаузный. При первичном обследовании в амбулаторных условиях около 6 месяцев назад показатель общего кальция в крови был нормальным – 2,34 ммоль/л (референсные значения 2,15-2,57 ммоль/л) и при сонографическом обследовании щитовидной железы очаговых образований выявлено не было. Больной было рекомендовано динамическое наблюдение с повторным обследованием. Поэтому пациентка обратилась к эндокринологу Клиники БГМУ, после чего ее госпитализировали для уточнения диагноза в Центр эндокринологии Клиники БГМУ.

При осмотре. Щитовидная железа не пальпируется. Объективные данные осмотра без особенностей.

На рентгенограммах трубчатых костей скелета (при диагностике и лечении перелома) 9-летней давности (до менопаузы) – выраженный субкортикальный остеопороз.

Денситометрия костей (6 месяцев назад) – остеопороз костей средней тяжести. Вероятность переломов – высокая.

Клинические анализы крови и мочи без патологии.

Наличие рентгенологических признаков выраженного субкортикального остеопороза явилось основанием для дополнительного исследования, которое показало сниженный показатель ионизированного кальция 1,0 (норма 1,10-1,35 ммоль/л) повышенные уровни щелочной фосфатазы – 374 (норма 5-258 Ед/л) и паратгормона – 333,9 (норма 12-88 пг/мл). Это позволило впервые зафиксировать лаборатор-

ное подтверждение нарушения фосфорно-кальциевого обмена.

Повторное обследование через 3 месяца для исключения ошибки первого исследования проводилось в лаборатории другого ЛПУ. Выявлены сниженные показатели как общего – 30 мг/л (норма 100-320 мг/л), так и ионизированного кальция крови – 1,04 ммоль/л (норма 1,10-1,35 ммоль/л) при значительно повышенном уровне паратгормона – 427,1 пг/мл (норма 12-88 пг/мл). Показатель неорганического фосфора крови находился в пределах максимальных референсных значений – 1,43 ммоль/л (норма 0,81-1,45 ммоль/л).

С учетом алгоритма обследования больных с гиперпаратиреозом для исключения паратиреом проведено повторное сонографическое исследование щитовидной железы (рис.1).

Объем щитовидной железы составил 15,3 см³. В правой доле выявляются гипоехогенные образования размером 5,6×3,0 мм, в левой доле – 6,0×3,7 мм с неоднородным содержанием и кальцинатами.



Рис.1. Сонограмма щитовидной железы пациентки с гиперпаратиреозом

На сцинтиграмме щитовидной железы с Тс99m (рис. 2): визуализируется изображение низко расположенной щитовидной железы, увеличенной в размерах за счет обеих долей и перешейка с повышенной функциональной активностью. Контур щитовидной железы неровные, четкие, повышенное накопление Тс99m. Очаги гиперфиксации не определяются. Результаты поглощательного теста были следующими: правая доля – 1,6% (норма 0,3-0,8%), левая доля – 1,1% (норма 0,3 – 0,8%), суммарный захват – 2,7% (норма 0,6 – 1,5%).

Заключение: диффузное увеличение щитовидной железы с признаками гиперфункции. Суммарный захват РФП выше нормы.

Для уточнения наличия и топологии образований в паращитовидных железах проведено МРТ с прицелом на область щитовидной железы. На серии МР-томограмм шеи получены изображения в аксиальной, коронарной

и сагиттальной проекциях по T1, T2, ВИ (рис. 3,4): щитовидная железа правильной формы, правая доля 22×29×31 мм, левая – 26×28×36 мм, перешеек толщиной 5-6 мм.



Рис. 2. Сцинтиграмма щитовидной железы с Тс99m (пертехнетатом) пациентки с гиперпаратиреозом

По заднему контуру в нижней трети между собственной капсулой и жировой клетчаткой с 2-х сторон визуализируются увеличенные паращитовидные железы – слева в виде единого конгломерата.

Аденомы паращитовидных желез изогнутой бобовидной формы с тонкими перегородками, по интенсивности соответствующие жировой клетчатке размерами 14×10×18 мм, справа – в виде обособленного образования размерами 7×5×10 мм с четкими контурами, однородного изоинтенсивного сигнала.

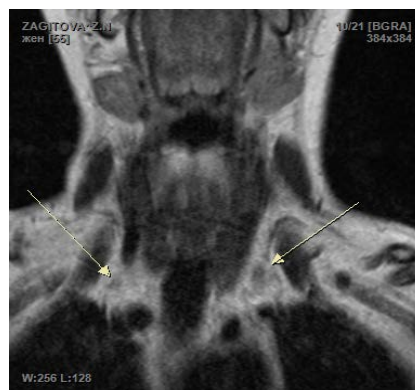


Рис. 3. МР-изображение шеи и верхнего средостения во фронтальной проекции

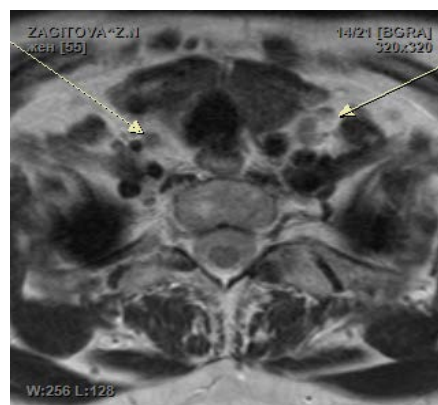


Рис. 4. МР-изображение шеи на уровне нижних полюсов правой и левой долей щитовидной железы. Аденомы паращитовидных желез обозначены стрелками

Заключение: по МР-картине визуализируются 2-сторонние аденомы нижней группы парашитовидных желез.

При УЗИ органов брюшной полости установлено, что в почках обнаруживаются мелкие кристаллические включения без эхотени с обеих сторон, что является одним из вероятных и характерных признаков гиперпаратиреоза.

На основании проведенного обследования выставлен клинический (предоперационный) диагноз первичный аденоматоз парашитовидных желез на уровне нижних полюсов щитовидной железы, осложненный гиперпаратиреозом.

В связи с этим принято решение о проведении оперативного удаления аденом парашитовидных желез на уровне нижних полюсов щитовидной железы.

Протокол операции. Под наркозом после обработки операционного поля поперечным разрезом пересечена кожа и подкожная клетчатка, претиреоидные мышцы раздвинуты латерально. При осмотре: щитовидная железа не изменена. После пересечения нижней щитовидной артерии и вены слева щитовидная железа отведена вверх. На уровне нижнего полюса слева мобилизована увеличенная парашитовидная железа размером 1,5×2 см, находившаяся вне собственной фасции щитовидной железы в отдельном фасциальном ложе, нижний край парашитовидной железы уходит за яремную вырезку, которая была удалена. Справа без перевязки щитовидных артерий и вен на уровне нижнего полюса выделено и удалено аналогичное образование размером до 6 мм в диаметре. На разрезе оба образования желтого цвета, неоднородной структуры. Продолжительность операции составила 40 минут.

Таким образом, выявленные на предоперационном этапе размеры и локализация паратиреом практически полностью подтвердились во время хирургического вмешательства.

Следует дополнительно отметить, что без точной топической диагностики по данным МРТ интраоперационный поиск парашитовидных желез был бы более долгим и травматичным, не исключено и повреждение возвратных гортанных нервов и послеоперационный парез гортани.

В послеоперационном периоде в первые двое суток у пациентки наблюдались клинические проявления гипокальциемии: преходящие тонические судороги в кистях и парестезии конечностей, быстро купирующиеся внутривенным введением 20 мл 10% хлорида

кальция. Подобные явления некоторые авторы [9-11] расценивают как доказательство положительного эффекта операции.

Проведенное на 2-е и 3-и сутки после операции обследование показало нормализацию основных биохимических показателей крови и уровня паратгормона, характерных для гиперпаратиреоза (ионизированный кальций 1,10 ммоль/л при норме 1,10-1,35 ммоль/л., щелочная фосфатаза 254 Ед/л при норме 5-258 Ед/л, паратгормон – 79 пг/мл при норме 12-88 пг/мл), что позволило оценить оперативное вмешательство как эффективное и достаточное.

Данные гистологического исследования позволили диагностировать доброкачественную множественную светлоклеточную аденому с обеих сторон.

Особенность данного клинического случая заключается в том, что у пациентки с длительным течением первичного гиперпаратиреоза, осложненным остеопорозом, развился синдром «голодной кости» с выраженным дефицитом кальция и уже не с гиперкальциемией, а, наоборот, гипокальциемией, которая помешала эндокринологам заподозрить первичную гормонопродуцирующую опухоль парашитовидных желез на амбулаторном этапе.

Дополнительным фактором, затруднившим диагностику гиперпаратиреоза, явился нормальный показатель общего кальция в крови (2,34 ммоль/л при уровне общего белка 77,1 г/л.) при первичном обследовании, и только определение ионизированного кальция, паратгормона и щелочной фосфатазы позволило выявить глубокие нарушения обмена кальция.

Отсутствие очагового накопления Tc^{99m} и повышенное диффузное накопление РФП в щитовидной железе при радионуклеотидном исследовании можно объяснить множественным аденоматозом парашитовидных желез в нижних полюсах и их функциональной стимуляцией в верхних. Также стоит отметить, что суждение о размерах щитовидной железы при радиоизотопном сканировании не будет адекватным, так как снимок «плоский», а истинные размеры можно оценить только по определению объема органа или образования. Для этого применяются лучевые методы исследования (сонография, КТ и МРТ).

В данном конкретном случае форма гиперпаратиреоза (первичная, вторичная или третичная) для нас не была принципиальной, так как основная терапия (удаление функционирующих опухолей парашитовидных желез) все равно идентична. Диагноз именно

первичного гиперпаратиреоза был выставлен, потому что аденоматозно-гиперплазированными были только множественные паратиреоиды в области нижних полюсов щитовидной железы, да еще и ассиметричными (больше справа), тогда как паращитовидные железы верхних полюсов оказались интактными.

Для дальнейшего ведения пациентки выбран метод постепенного, осторожного (3–4 месяца) насыщения организма кальцием, так как при массивном его введении в организм вместе с большими дозами витамина ДЗ и фосфанатами значительно повышается вероятность усиления нефролитиаза. Поэтому критерием эффективности послеоперационной медикаментозной терапии у этой больной выбраны поддержание физиологических уровней ионизированного кальция, фосфора и паратгормона в крови; денситометрия для оценки степени ремоделирования костной ткани и УЗИ почек для контроля динамики нефролитиаза (не реже 1 раза в 2–3 месяца).

Итак, определение уровня общего кальция в крови нельзя расценивать в качестве даже первого биохимического скринингового теста при подозрении на развитие первичного гиперпаратиреоза. Только комплексный лабораторно-инструментальный подход с определением ионизированного кальция, фосфора, щелочной фосфатазы и, безусловно, паратгормона в крови с денситометрией костей, сонографическим и ЯМР-исследованием щитовидной (паращитовидных) желез может позволить наиболее достоверно выявить первичный (аденоматозный) гиперпаратиреоз.

Таким образом, в настоящее время разработан достаточно надежный алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики, уточнены группы повышенного риска развития гиперпаратиреоза. При соответствующей настороженности выявление и лечение пациентов с аденоматозом паращитовидных желез и гиперпаратиреозом для квалифицированных специалистов не должны представлять существенных затруднений.

Сведения об авторах статьи:

Давыдович Михаил Григорьевич – д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Davydovich-ufa@mail.ru.

Павлов Валентин Николаевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой урологии с курсом ИДПО, ректор ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Катаев Валерий Алексеевич – д.фарм.наук, профессор, зав. кафедрой последипломного и дополнительного фармацевтического образования ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Байков Денис Энверович – д.м.н., профессор, заведующий отделом лучевой диагностики Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450068, г. Уфа, ул. Шафиева, 2.

Насырова Лилия Айратовна – врач-рентгенолог отдела лучевой диагностики Клиники ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450068, г. Уфа, ул. Шафиева, 2.

Загидуллин Алмаз Азатович – к.м.н., главный врач Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450068, г. Уфа, ул. Шафиева, 2.

Кашаев Марат Шамильевич – к.м.н., доцент кафедры общей хирургии с курсом лучевой диагностики с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Габбасов Альберт Ринатович – аспирант кафедры поликлинической терапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Николаев, О.В. Гиперпаратиреоз / О.В. Николаев, В.Н. Таркаева. – М.: Медицина, 1974. – 264 с.
2. Макаров, И.В. Гиперпаратиреоз – третья эндокринологическая эпидемия / И.В. Макаров // Медицинский вестник. – 2015. – № 10-11. – С.13-14.
3. Блунк, В. Детская эндокринология / В. Блунк. – М.: Медицина, 1981. – 303 с.
4. Потемкин, В.В. Эндокринология / В.В. Потемкин. – М.: Медицина, 1986. – 432 с.
5. Лучевая анатомия человека / под ред. Т.Н. Трофимовой. – СПб.: Издательский дом «СПбМАПО», 2005. – 534 с.
6. Справочник врача-эндокринолога / под ред. А.С. Ефимова, Е.П. Тихоновой. – Киев.: Здоровья, 1978. – 272 с.
7. Зарубина, Н.А. Заболевания околощитовидных желез: руководство по клинической эндокринологии / под ред. Г.Г. Старковой. – СПб.: Питер, 1996. – 576 с.
8. Беневоленская, Л.И. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение / Л.И. Беневоленская. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2012. – 272 с.
9. Романчишен, А.Ф. Хирургия щитовидной и околощитовидной желез / А.Ф. Романчишен. – СПб.: Вести, 2009. – 647 с.
10. Неймарк, М.И. Периоперационный период в эндокринной хирургии / М.И. Неймарк, А.П. Калинин. – М.: Медицина, 2003. – 336 с.
11. Хирургическая эндокринология / под ред. А.П. Калинина, Н.А. Майстренко, П.С. Ветшева. – СПб.: Питер, 2004. – 960 с.

Р.А. Ибатуллин, Р.В. Магжанов, А.И. Давлетова, В.Ф. Туник
**СЛУЧАЙ КОЖЕВНИКОВСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ
 В ЭНДЕМИЧНОМ ПО КЛЕЩЕВОМУ ЭНЦЕФАЛИТУ
 РАЙОНЕ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа*

Кожевниковская эпилепсия – это редкий вариант судорожного синдрома, характеризующегося наличием спастико-атрофических парезов, миоклоний и контрактур с переходом в генерализованный эпилептический приступ. Представлен клинический случай развития кожевниковской эпилепсии у пациента, перенесшего тяжелую очаговую форму клещевого энцефалита с последующим развитием прогрессивной формы заболевания. Особенности наблюдения явились манифестация кожевниковской эпилепсии после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции, отсутствие генерализованных судорожных приступов на фоне непрерывной терапии антиэпилептическими препаратами. Клиническую картину заболевания составили спастико-амиотрофический парез и контрактуры конечности, вовлеченной в миоклонический гиперкинез. Динамика заболевания характеризовалась постепенным уменьшением выраженности миоклоний на фоне усиления контрактур в суставах левой руки.

Ключевые слова: хронический клещевой энцефалит, кожевниковская эпилепсия, миоклонии.

R.A. Ibatullin, R.V. Magzhanov, A.I. Davletova, V.F. Tunik
**CASE OF KOZHEVNIKOV EPILEPSY IN ENDEMIC
 AREA OF THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN**

Kozhevnikov epilepsy is a rare variant of seizures, characterized by the presence of spastic paresis, atrophy, myoclonus, and contractures, with the transition to a generalized epileptic seizure. This paper presents a case report of a patient with Kozhevnikov epilepsy after a focal form of tick-borne encephalitis and the subsequent development of chronic form of the disease. The features of this clinical case were manifestation of Kozhevnikov epilepsy after acute respiratory viral infection, lack of generalized seizures on the background of continuous treatment with anti-epileptic drugs. The clinical picture of the disease was amounted by spastic-amyotrophic paresis and contracture of the limb involved in myoclonic hyperkinesia. The dynamics of the disease was characterized by a gradual decrease in the severity of myoclonus amid increasing contractures in the joints of the left hand.

Key words: chronic tick-borne encephalitis, kozhevnikov epilepsy, myoclonus.

Кожевниковская эпилепсия (КЭП) представляет собой редкий вариант судорожного синдрома, характеризующегося миоклоническими гиперкинезами, периодически переходящими в генерализованный судорожный приступ [3]. Данный синдром был впервые описан в 1894 году выдающимся отечественным неврологом А.Я. Кожевниковым.

КЭП может развиваться при различных заболеваниях головного мозга: травматических, сосудистых, опухолях, фокальных кортикальных дисплазиях, при энцефалитах и другой инфекционной патологии, в том числе и при клещевом энцефалите (КЭ) и пр. [16, 17].

Механизмы возникновения КЭП до конца не ясны. По мнению С.Е. Гуляевой и соавт. [3] формирование судорожного синдрома происходит не за счет активации коркового эпилептического очага, а вследствие активации подкорковых двигательных центров. Кроме того, постоянным признаком КЭП является и поражение периферического двигательного нейрона, что также оказывает влияние на развитие гиперкинеза [15]. М.В. Надеждина с соавт. [8] ведущее значение в генезе миоклоний придают участию мотонейронов спинного мозга.

КЭП проявляется в виде локальных клонических судорог, которые чаще возника-

ют в дистальных отделах кисти и пальцах, иногда распространяются на мышцы предплечья, шеи, лица, и преимущественно являются односторонними. Судороги характеризуются порывистыми, энергичными сокращениями мышц. Кроме того, для КЭП характерны спастико-атрофические парезы и контрактуры в конечностях, вовлеченных в гиперкинез. Амиотрофии возникают обычно на шейно-плечевом уровне [15].

По результатам МРТ- и КТ-исследований в одних случаях структурные изменения в головном мозге не обнаруживались [4], в других – изменения на МРТ характеризовались наличием атрофий [9,12], а иногда признаками склеротических изменений с формированием участков глиоза.

На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) изменения представлены преимущественно в виде региональной эпилептиформной активности и билатерально-синхронных медленных колебаний [3,9].

При проведении электронейромиографии (ЭНМГ) обнаруживаются отчетливые признаки поражения центрального и периферического звеньев моторных структур нервной системы с наличием нерегулярных фасцикуляций [14, 15].

Показатели гуморального иммунитета могут указывать на возможность развития

хронического течения КЭ [1,8]. К прогностически неблагоприятным признакам могут относиться явления длительной циркуляции ранних IgM в подострый период (1-2 месяца от начала заболевания), а также высокий уровень IgG с периодическими подъемами на поздних этапах инфекции (от 3 мес. до 7 лет и более).

Частота хронического течения КЭ составляет в среднем 4,5% больных КЭ с вариациями по годам и регионам от 1–5 до 8–12% [11], среди которых КЭП является одной из самых частых форм. Возникает эпилепсия Кожевникова в сроки от нескольких месяцев до нескольких лет (от 3 до 5) с максимумом проявления в течение первого года после возникновения острой формы КЭ. Гиперкинетический синдром постепенно регрессирует, эпилептические припадки исчезают полностью [13]. В то же время КЭП плохо поддается лечению антиэпилептическими препаратами, и полного контроля, как правило, добиться не удается [9].

КЭП чаще развивается в детском возрасте [2,7,8]. В ряде случаев может сопровождаться когнитивными нарушениями и развитием психотических состояний [10,15].

Территория Республики Башкортостан (РБ) является эндемичной по КЭ, где в 2010-2015 гг. заболеваемость составила в среднем $1,21 \pm 0,2$ на 100 тыс. населения. Ранее в РБ были представлены данные о 6 зарегистрированных случаях КЭП после перенесенного КЭ за период 1990-2004 гг. [6]. В настоящее время под наблюдением в поликлинике Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова находится один пациент с КЭП. Другими авторами [1, 5] также сообщается о том, что КЭП после КЭ в последние годы стала диагностироваться значительно реже.

Приводим опыт клинического наблюдения пациента с КЭП.

Пациент И., 60 лет, житель одного из горно-лесных районов Южно-Уральской полосы РБ, поступил в неврологическое отделение с жалобами на слабость в левой руке, ограничение движений в ней, подергивания в левой половине лица, шеи, в левой руке.

Из анамнеза известно, что 8 июня 2010 года в Белорецком районе РБ был укус клеща в область пупка. 20 июня поднялась температура до 39°C , появилась легкая слабость в левой руке. В течение последующей недели на фоне продолжающейся лихорадки больной отмечал нарастание слабости в левой верхней конечности, нарушилась речь, затем наступила потеря сознания. Пациент был экстренно госпитализирован в отделение реанимации.

На МРТ головного мозга выявлены диффузные воспалительные изменения обеих гемисфер и ствола головного мозга, гиперинтенсивный участок в правой подкорковой области размерами 47×24 мм. В крови были обнаружены специфические IgM к вирусу КЭ. Выставлен диагноз острый клещевой энцефалит, очаговая энцефалополеомиелитическая серопозитивная форма с выраженными двигательными нарушениями. На фоне лечения в стационаре больной отмечал улучшение состояния, и на 30-е сутки от момента поступления он был выписан. При выписке сохранялись слабость в левой руке, трудности при глотании, осиплость голоса. В дальнейшем сила в руке постепенно начала восстанавливаться, улучшилась функция глотания. В феврале 2011 года после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) появились подергивания в левой руке, в левой половине шеи и лица, ухудшились слух и глотание, вновь появилась слабость в руке. Периодически подергивания распространялись и на остальные конечности. С 2011 года пациенту была определена II группа инвалидности.

Неврологический статус (октябрь 2016 г.): сознание ясное, глазные щели и зрачки равные. Движения глазных яблок в полном объеме. Нистагмы нет. Легкий парез конвергенции билатерально. Чуть сглажена правая носогубная складка. Язык – по средней линии. Гипофония, легкая дизартрия. Глубокие сухожильные рефлексы с рук $S > D$, оживлены, с ног $S = D$, живые. Сила в правой руке 5 баллов, в левой руке снижена до 2-х баллов проксимально и дистально, в ногах – 5 баллов. Патологических стопных знаков нет. В позе Ромберга устойчив. Координаторных расстройств не выявлено. Чувствительных нарушений и менингеальных знаков не отмечено. Функции тазовых органов не нарушены. Оценка психического статуса соответствовала 29 баллам по шкале MMSE.

Отмечаются аритмичные резкие клонические сокращения мышц левой кисти, предплечья, плеча, плечевого пояса, в меньшей степени захватывающие левую половину шеи и лица. Активное напряжение мышц левой руки, прикосновение к ней, исследование сухожильных рефлексов сопровождаются усилением мышечных подергиваний. Ограничен объем движений в левой руке – не может поднять руку до горизонтального уровня, полностью разогнуть и согнуть ее в локтевом суставе, разогнуть кисть в лучезапястном суставе. Рука согнута в локтевом суставе и несколько прониорована, приведена к туловищу.

Имеются контрактуры плечевого, локтевого, лучезапястного, мелких суставов пальцев кисти. Кисть фиксирована и слегка отклонена в ульнарную сторону, III, IV, V пальцы имеют сгибательную установку, указательный палец выпрямлен в пястно-фаланговом сочленении, большой палец приведен к указательному. Гипотрофия мышц левого плечевого пояса (грудных, надостной, подостной, дельтовид-

ной) и левой руки. Во время сна миоклонии исчезают.

Данные дополнительных исследований.

При проведении МРТ головного мозга (октябрь 2012 г.) выявлены мелкие очаги в области подкорковых ядер справа, которые были расценены как очаги глиоза, возникшие вследствие исхода энцефалитического очага в правой височной доле (см. рисунок).

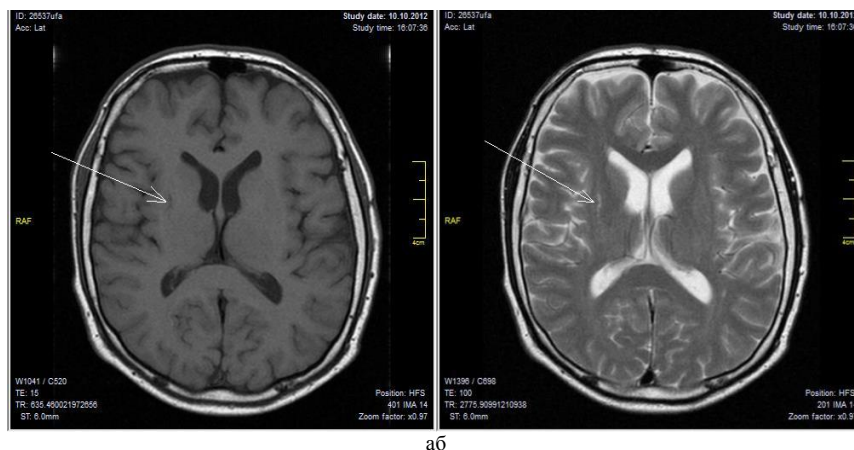


Рис. МРТ-изображение головного мозга пациента: выявляются мелкие очаги в области подкорковых ядер справа – гипointенсивные в режиме T1(а) и гиперинтенсивные в режиме T2 (б)

На ЭЭГ (2013-2016 гг.), неоднократно регистрировались диффузные изменения биопотенциалов головного мозга в виде дезорганизации ритмов с преобладанием патологии (единичные комплексы «полиспайк – волна», разряды острых волн) в центрально-теменных областях D>S без очаговости и диффузная эпилептиформная активность.

Результаты ЭМГ (2016 г.) показали дисфункцию проведения по передним рогам спинного мозга на уровне шейного утолщения, умеренную моторную аксонопатию подкрыльцового и мышечно-кожного нерва слева (сегменты C5-C6).

При проведении анализа крови на антитела к вирусу клещевого энцефалита (2016 г.) уровень IgM составил 0,709 ОЕ (N=0,269 ОЕ), коэффициент позитивности – 2,6; уровень IgG – 2,881 ОЕ (N=0,157 ОЕ), титр – 1:2660.

Пациент непрерывно получал антиэпилептические препараты в разных комбинациях: Леветирацетам (Кеппра) 3000 мг/сут, Клоназепам 4 мг/сут, Карбамазепин до 1200 мг/сут., Вальпроевая кислота (Депакин) до 1500 мг/сут. Дополнительно с целью уменьшения выраженности гиперкинеза с 2011 г. регулярно проводятся курсы инъекций препаратов ботулотоксина в мышцы левой руки. Постепенно на фоне проводимой терапии отмечается уменьшение выраженности миоклоний.

Из представленного клинического случая следует, что у пациента в возрасте 56 лет

после тяжелой очаговой формы острого КЭ, развивается хроническое течение КЭ в виде типичной кожевниковской эпилепсии. Толчком к манифестации КЭП послужила перенесенная спустя 8 месяцев после острого периода КЭ ОРВИ. Миоклоническим гиперкинезом оказались охвачены преимущественно мышцы левой руки и в меньшей степени шеи и лица. В указанной области сочетаются оживленные рефлексy и атрофические изменения. У больного не возникали генерализованные эпилептические приступы. В динамике спустя 5 лет после начала заболевания отмечается уменьшение выраженности гиперкинеза. Однако сформировавшиеся контрактуры суставов усугубляют функциональную недостаточность левой руки и без того вовлеченной в спастико-атрофический парез и миоклонический гиперкинез.

Таким образом, возникновение КЭП у данного больного в течение первого года после острого КЭ соответствует ранней прогрессирующей форме хронического КЭ. Основными клиническими проявлениями заболевания были смешанный парез, миоклонический гиперкинез и контрактуры суставов левой руки. Возможно, непрерывная терапия несколькими антиконвульсантами оказывает решающее противосудорожное действие с полным купированием генерализованной активности, в связи с чем у больного за весь период наблюдения не возникло ни одного генерализованного су-

дорожного припадка. В то же время следует отметить, что основу кожевниковской эпилепсии составляют именно миоклонии, имеющие

сложную природу и представляющие собой одновременно экстрапиримидные гиперкинезы и фокальные эпилептические пароксизмы.

Сведения об авторах статьи:

Ибатуллин Роберт Альберович – к.м.н., доцент кафедры неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, Ленина, 3.

Магжанов Рим Валеевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, Ленина, 3.

Давлетова Анжелика Илдаровна – клинический ординатор кафедры неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, Ленина, 3. E-mail: angelika7d@mail.ru.

Тунник Валерий Федорович – к.м.н., доцент кафедры неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, зав. отделением неврологии РКБ им. Г.Г. Куватова. Адрес: 450008, г. Уфа, Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова Л.И. Клещевой энцефалит на Среднем Урале: клинко-эпидемиологический анализ острых и хронических форм, пути оптимизации оказания специализированной медицинской помощи в эндемичном очаге: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Екатеринбург, 2009. – 47 с.
2. Волкова, Л.И. Клиника острых и хронических форм клещевого энцефалита на среднем Урале / Л.И. Волкова, О.П. Ковтун, А.Б. Галунова // Вестник Уральской государственной медицинской академии. – 2010. – Вып. 21. – С. 59-69.
3. Гуляева, С.Е. Особенности судорожного синдрома при эпилепсии Кожевникова / С.Е. Гуляева, С.А. Гуляев // Вестник Уральской государственной медицинской академии. – 2010. – № 21. – С. 76-82.
4. Гуляева, С.Е. Эпилепсия Кожевникова и клещевой энцефалит / С.Е. Гуляева // Вестник Уральской государственной медицинской академии. – 2010. – № 21. – С. 180-181.
5. Захарычева, Т.А. Дальневосточный клещевой энцефалит: течение и исходы в современных условиях / Т.А. Захарычева, Г.М. Воронкова, Т.В. Мжельская // Вестник Уральской государственной медицинской академии. – 2010. – Вып. 21. – С. 83-85.
6. Ибатуллин, Р.А. Клиника хронических форм клещевого энцефалита в Республике Башкортостан / Р.А. Ибатуллин, Р.В. Магжанов // Современные диагностические и лечебные технологии в неврологии. – 2004. – Спецвыпуск № 5. – С.51-52.
7. Иерусалимский, А.П. Клещевой энцефалит: руководство для врачей / А.П. Иерусалимский. – Новосибирск: Новосибирская медицинская академия, 2001. – 360 с.
8. Клинико-иммунологические особенности кожевниковской эпилепсии у детей / М.В. Надеждина [и др.] // Неврологический вестник. – 2008. – Т.40, вып.1. – С.40-43.
9. Кожевниковская эпилепсия при клещевом русском весенне-летнем энцефалите / К.Ю. Мухин [и др.] // Детская больница. – 2011. – № 2. – С. 30-34.
10. Исходы клещевого энцефалита в томской области / Т.С. Пинегина [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2013. – Т. 12, № 5. – С. 51-58.
11. Вакциноterapia хронического клещевого энцефалита / В.В. Погодина [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2014. – Т. 19, № 4. – С.30-37.
12. Скрипченко, Н.В. Клещевой энцефалит у детей: диагностика, лечение и профилактика / Н.В. Скрипченко // Terra Medica Nova. – 2001. – № 1. – С.5-11.
13. Хронический клещевой энцефалит в неврологической практике / А.В. Субботин [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – Приложение 1. – С. 20-22.
14. Субботин А.В. Хронический клещевой энцефалит и дифференцируемые с ним заболевания: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1992. – 50 с.
15. Шаповал, А.Н. Хронические формы клещевого энцефалита / А.Н. Шаповал. – Л.: Медицина, 1976 г. – 176 с.
16. Walker, M.C. Treatment of status epilepticus and serial seizures / M.C. Walker, S.D. Shorvon // In: Shorvon S.D., Dreifuss F., Fish D., Thomas D., editors. The treatment of epilepsy. – Oxford. – 1996. – P. 269-85.
17. Wieser, H.G. Simple partial status epilepticus and epilepsy partialis continua of Kozhevnikov / Wieser H.G., Chauvel P. // In: Engel J., Pedley T.A., editors. Epilepsy. A comprehensive textbook. 2nd ed. – Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins. – 2008. – P. 705-23.

УДК 616-005.6:616.155.294

© Коллектив авторов, 2017

М.Ш. Кашаев, Ф.Ф. Фархутдинов, И.А. Таймасова, Р.Ф. Сафин, Р.Ф. Фаттахов, И.Р. Каримов, А.Ф. Нуриманшин, С.М. Губайдуллин ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН НА ФОНЕ ГЕПАРИН- ИНДУЦИРОВАННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

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

Описан клинический случай лечения тромбоза глубоких вен на фоне применения нефракционированного гепарина, осложнившегося развитием гепарининдуцированной тромбоцитопении и прогрессированием венозного тромбоза в проксимальном направлении, требующими выполнения хирургической профилактики тромбоэмболии легочных артерий.

Ключевые слова: гепарининдуцированная тромбоцитопения, тромбоз глубоких вен, нефракционированные гепарины, тромбэктомия из нижней полой вены, пликация, низкомолекулярные гепарины, фондапаринукс натрия.

M.Sh. Kashaev, F.F. Farkhutdinov, I.A. Taymasova, R.F. Safin,
R.F. Fattakhov, I.R. Karimov, A.F. Nurimanshin, S.M. Gubaydullin
**THE CASE OF DEEP VEIN THROMBOSIS TREATMENT
AGAINST HEPARIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA**

This paper presents a clinical case of deep vein thrombosis treatment with unfractionated heparin, complicated by the development of heparin-induced thrombocytopenia and the progression of venous thrombosis in the proximal direction, requiring surgical prevention of pulmonary artery thromboembolism.

Key words: heparin-induced thrombocytopenia, deep vein thrombosis, unfractionated heparins, thrombectomy from inferior vena cava, placentation, low molecular weight heparins, fondaparinux sodium.

Согласно стандарту оказания медицинской помощи при тромбозе глубоких вен, в перечень лекарственных средств, применяемых при лечении вышеуказанных состояний, входят нефракционированный гепарин (НФГ) или низкомолекулярные гепариноиды (НМГ) [1].

В процессе лечебного применения как НФГ, так и НМГ у 1-4% пациентов развивается гепарининдуцированная тромбоцитопения (ГИТ) – редкое, грозное осложнение, приводящее к развитию артериальных или венозных тромбозов, тромботического синдрома. Коварство этого осложнения состоит в том, что в течение первых дней ГИТ протекает бессимптомно, а затем совершенно неожиданно для врача проявляется либо кровоточивостью, которая ошибочно трактуется передозировкой антикоагулянтов, либо тяжелым тромбозом с синдромом, а иногда и тем и другим [2]. В настоящее время ГИТ относят к группе иммунных или антителопосредованных тромбозов и выделяют в самостоятельный клиничко-патологический синдром [3].

Различают 2 типа ГИТ: ГИТ I типа – происходит не прямое взаимодействие НФГ с мембраной тромбоцита, вызывающее активацию и агрегацию тромбоцитов и, как следствие, снижение количества тромбоцитов. Реакция неиммунного типа проявляется на 1-е – 3-и сутки после начала лечения в виде падения тромбоцитов не ниже $100 \times 10^9/\text{л}$. ГИТ II типа – редкая иммунная реакция, развивающаяся на 4-15-е сутки от начала терапии НФГ. В основе патогенеза лежит формирование гепарин-зависимых антител, распознающих «собственный» протеин, фактор тромбоцитов 4 (PF4), обычно обнаруживаемый в тромбоцитарных гранулах [3]. Когда полимолекулярные комплексы гепарина, PF4 и антитела IgG формируются на поверхности тромбоцитов, Fc «хвосты» антител взаимодействуют с рецепторами Fc тромбоцитов (Fc γ 2a), что приводит к их активации [4,5]. Цепь гепарина, которая состоит из 12 сахаридных единиц, плотно связывается с PF4 [6]. За исключением активации тромбоцитов, антитела ГИТ вызывают гиперкоагуляцию, что проявляется *in vivo* повышенным уровнем молекулярных

маркеров продуктов тромбина. Активация коагуляции происходит в результате прокоагулянтных изменений мембраны тромбоцитов и сопровождается значительным падением количества тромбоцитов ниже $100 \times 10^9/\text{л}$ [8].

Помимо тромбоцитопении проявлением ГИТ являются тромбозы. Риск тромбоза варьирует от 30 до 50% у пациентов с незначительной тромбоцитопенией до более чем 90% у пациентов с тяжелой тромбоцитопенией и диссеминированным внутрисосудистым свертыванием (ДВС). Венозные тромбозы преобладают над артериальными (соотношение 4:1). Наиболее частыми последствиями являются тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоз легочных артерий (ТЭЛА) [7].

В данной статье рассматривается случай развития ГИТ II типа на фоне терапии нефракционированным гепарином (НФГ) у пациента с тромбозом глубоких вен подвздошно-бедренного сегмента.

Клинический случай

Пациент И., 64 года, доставлен 15.12.2016 г. в Клинику БГМУ в экстренном порядке. Предъявлял жалобы на распирающие боли и отек правой нижней конечности, которые появились утром того же дня. По данным осмотра правая нижняя конечность была бледная, с синюшным оттенком, отекая. Подкожная венозная сеть переполнена. Движения в правой нижней конечности болезненны. Чувствительность нижней конечности сохранена. Отек субфасциального характера: +3 см на лодыжке, +5 см в проксимальной трети голени, +7 см в средней трети бедра – по сравнению с контралатеральной конечностью. Симптом Хоманса положительный. Левая нижняя конечность без особенностей. С диагнозом острый илеофemorальный венозный тромбоз правой нижней конечности был госпитализирован в сосудистое отделение КБГМУ для дальнейшего наблюдения, дообследования и определения тактики лечения.

Данные лабораторных и инструментальных методов исследования от 16.12.2016г.: общий анализ крови – гематокрит 29,8%, гемоглобин 99,5 г/л, тромбоциты $239 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $3,68 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоциты

13,4×10⁹/л, СОЭ 55 мм/ч. Коагулограмма: время свертывания крови 4 мин., АЧТВ 31,6 с, ТВ 11,2 с, ПТВ 14,5 с, МНО 1,04, фибриноген 6,25 г/л. Электрокардиография (ЭКГ): синусовый ритм, ЧСС 65 уд/мин. Горизонтальное положение электрической оси сердца (ЭОС). Преобладание потенциалов миокарда левого желудочка (ЛЖ). Снижение процессов реполяризации. УЗДС вен нижних конечностей: в просвете правой медиальной суральной вены, а также в подколенной (ПкВ), поверхностной бедренной (ПБВ), общей бедренной (ОБВ), наружной подвздошной (НрПВ), общей подвздошной венах (ОПВ) визуализируются рыхлые тромботические массы на весь просвет без признаков флотации.

Был определен план лечения: эластичное бинтование, гепарин 5 тыс. ЕД 4 раза в сутки, пентоксифиллин 2% 10,0 мл внутривенно капельно 1 раз в сутки.

По данным УЗДС вен нижних конечностей от 20.12.2016 г.: визуализируются гетерогенные тромботические массы, прерывающие весь просвет, с единичными участками реканализации до уровня общей подвздошной вены (ОПВ).

21.12.2016 г. Выявлен отек левой нижней конечности. Симптомы Хоманса и Мозеса положительные. Выполнено УЗДС вен нижних конечностей 21.12.2016 г.: в просветах левой медиальной суральной, поверхностной бедренной, общей бедренной, наружной и общей подвздошной вен визуализируются гиперэхогенные тромботические массы, прерывающие весь просвет.

Лечение скорректировано: отмена гепарина 21.12.2016 г., перевод на пероральный прием дабигатрана этексилата (Прадакса) в дозировке 150 мг 2 раза в сутки.

Данные лабораторных и инструментальных методов исследования от 27.12.2016 г. Общий анализ крови: гематокрит 27,1%, гемоглобин 91,7 г/л, тромбоциты 38,2×10⁹/л, эритроциты 3,42×10¹²/л, лейкоциты 7,89×10⁹/л. Коагулограмма: время свертывания крови конец – 6 мин., АЧТВ – 49,5 с, ПТВ – 16,4 с, МНО – 1,19, фибриноген – 5,7 г/л. УЗДС вен нижних конечностей: в нижней полой вене (НПВ) визуализируются рыхлые гетерогенные тромботические массы на всем просвете без признаков флотации и участков реканализации (в инфраренальном отделе). В дистальных отделах подвздошных вен с обеих сторон тромботические массы с единичными участками реканализации.

На основании прогрессирования тромбоза в проксимальном направлении, а также

выраженной тромбоцитопении был выставлен диагноз тромбоз инфраренального отдела нижней полой вены. Сопутствующий диагноз гепарининдуцированная тромбоцитопения II типа (8 баллов по шкале Warkentin & Heddle, 2003).

Для определения дальнейшей тактики лечения было принято решение о проведении ангиопульмонографии, каваграфии и при необходимости установка Кава-фильтра.

28.12.2016 г. Проведены ангиопульмонография, каваграфия: выявлен тотальный тромбоз супраренального отдела нижней полой вены на уровне Th12-L1 (рис. 1, 2).



Рис. 1. Каваграфия. Тотальный тромбоз нижней полой вены на уровне Th12-L1



Рис. 2. Ангиопульмонография. Данные за тромбозом легочных артерий и ее ветвей не выявлено

Учитывая высокий уровень тромбоза НПВ и высокий риск развития ТЭЛА, было принято решение о проведении оперативного вмешательства – тромбэктомии из супраренального отдела НПВ и пликация НПВ.

28.12.2016 г. Ход операции: внебрюшинным доступом справа выделены инфра- и супраренальные отделы НПВ – тромбирован до 5 см выше почечных вен. Проведена продольная венотомия ниже почечных вен. На

высоте пробы Вальсальвы катетером Фогарти из супраренального отдела вымыт тромб с округлой головкой, имеется участок организации тромба. Венотомическое отверстие ушито проленом 4/0, произведена пликация НПВ ниже отхождения почечных вен 4-мя узловыми швами проленом 4/0. Интраоперационно отмечается повышенная кровоточивость, использовался аппарат для реинфузии крови Haemonetics Cell Saver 5+, выполнялась коррекция гипокоагуляции, кровопотеря составила около 2000мл, реинфузия – 1500 мл.

Послеоперационный период протекал без особенностей. Дренажи удалены через 1 день.

28.12.2016 г. Учитывая развившуюся ГИТ, лечение скорректировано, назначен фондапаринукс натрия (Арикстра) 7,5 мг подкожно однократно в сутки как единственный доступный антикоагулянт при выраженной тромбоцитопении.

Данные лабораторных и инструментальных методов исследования:

общий анализ крови от 28.12.2016 г.: гематокрит – 21,8%, гемоглобин – 79 г/л, тромбоциты – 39×10^9 /л, эритроциты – $2,5 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $15,8 \times 10^9$ /л. Коагулограмма: АЧТВ – 35,3 с, ПТИ – 75%, МНО – 1,37, фибриноген – 1,1 г/л, РФМК – отрицательно.

Общий анализ крови от 29.12.2016г.: гематокрит – 19,8%, гемоглобин – 72 г/л, тромбоциты – 55×10^9 /л, эритроциты – $2,5 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $9,4 \times 10^9$ /л. Коагулограмма 29.12.2016г.: АЧТВ не определяется, ПТИ – 81%, МНО – 1,24, фибриноген – т2 г/л, РФМК – отрицательно.

Общий анализ крови от 30.12.2016г.: гемоглобин 88 г/л, тромбоциты 27×10^9 /л, эритроциты $3,1 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $15,2 \times 10^9$ /л, СОЭ 64 мм/ч. 1.01.2017 г. Общий анализ крови: гемоглобин 83 г/л, тромбоциты 54×10^9 /л, эритроциты $2,8 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $12,7 \times 10^9$ /л. Время свертывания крови конец – 8 мин.

Общий анализ крови от 01.01.2017г.: гемоглобин – 83 г/л, тромбоциты – 54×10^9 /л, эритроциты – $2,8 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $12,7 \times 10^9$ /л.

Общий анализ крови от 04.01.2017 г.: гематокрит – 25,8%, гемоглобин – 88 г/л, тромбоциты – 79×10^9 /л, эритроциты – $3,19 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $13,1 \times 10^9$ /л, СОЭ – 57 мм/ч. Коагулограмма: время свертывания крови конец – 8 мин., АЧТВ – 35,2 с, ПТИ – 70%, МНО – 1,45, фибриноген – 5,99 г/л.

Общий анализ крови от 10.01.2017 г.: гемоглобин – 89 г/л, тромбоциты – 123×10^9 /л, эритроциты – $2,64 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $6,8 \times 10^9$ /л. Скорректирована антикоагулянтная

терапия – перевод на пероральный прием антагониста витамина К (Варфарин).

Общий анализ крови от 11.01.2017 г.: гематокрит – 24,8%, гемоглобин – 82,3 г/л, тромбоциты – 186×10^9 /л, эритроциты – $2,99 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $7,2 \times 10^9$ /л. Коагулограмма: АЧТВ – 44,3 с, ПТВ – 39,8 с, МНО – 3,16, фибриноген – 6,14 г/л.

Объективный осмотр 16.01.2017г.: отеки на нижних конечностях регрессировали, обе нижние конечности одинакового размера. Симптомы Хоманса и Мозеса отрицательные.

УЗДС вен нижних конечностей 16.01.2017г.: нижняя полая вена проходима. В просвете суральных вен, ПкВ, ПБВ, НрПВ, ОПВ с обеих сторон визуализируются гетерогенные тромботические массы с участками реканализации.

С улучшением пациент был выписан на долечивание в санаторий «Зеленая роща» с рекомендациями по приему препарата Варфарин 7,5мг однократно в сутки под контролем показателя МНО.

При контрольном осмотре через 3 и 6 месяцев состояние пациента удовлетворительное, регресс отекающего синдрома нижних конечностей. Пациент придерживается рекомендаций, показатель МНО составил 2,0-3,0 на фоне приема 3-х таблеток Варфарина.

Таким образом, у данного пациента на фоне тромбоза глубоких вен правой нижней конечности бедренно-подвздошного сегмента (по данным УЗДС) была проведена терапия НФГ, на фоне которой наблюдалось развитие ГИТ II типа с прогрессированием тромбоза, а также выраженным снижением количества тромбоцитов в динамике. К сожалению, нами было недооценено развитие тромбоза глубоких вен на контралатеральной нижней конечности, что, по-видимому, уже было проявлением ГИТ. После коррекции терапии – отмена НФГ, замена его на фондапаринукс натрия, а также хирургическая профилактика ТЭЛА – наблюдалась положительная динамика – регресс тромбоцитопении и отекающего синдрома.

Заключение

В большинстве клиник, в том числе и в Клинике БГМУ, отсутствуют диагностические тесты для выявления антител к гепарину для подтверждения ГИТ. Поэтому необходим контроль уровня тромбоцитов у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей, получающих антикоагулянтную терапию как низкомолекулярными, так нефракционированными гепаринами, а также совершенствование лабораторной диагностики данного патологического состояния.

Сведения об авторах статьи:

Кашаев Марат Шамилович – к.м.н., доцент кафедры общей хирургии с курсом лучевой диагностики ИДПО, сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450083, г. Уфа, ул. Шафиева, 2. E-mail: mkashaev@gmail.com.

Фархутдинов Феликс Фанисович – сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450083, г. Уфа, ул. Шафиева, 2. E-mail: 3phill@mail.ru.

Таймасова Ирина Азатовна – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: irina-tame@yandex.ru.

Сафин Руслан Фанилович – сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450083, г. Уфа, ул. Шафиева, 2. E-mail: rfsafin@gmail.com.

Фаттахов Руслан Фуатович – сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450083, г. Уфа, ул. Шафиева, 2.

Каримов Ильдар Ришатович – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450083, г. Уфа, ул. Шафиева, 2.

Нуриманшин Алмаз Флюсович – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450083, г. Уфа, ул. Шафиева, 2.

Губайдуллин Салават Мирьянович – к.м.н., зав. отделением сосудистой хирургии Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450083, г. Уфа, ул. Шафиева, 2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 835н "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при остром тромбозе в системе верхней и нижней полых вен".
2. Дементьева, И.И. Система гемостаза при операциях на сердце и магистральных сосудах / И.И. Дементьева, М.А. Чарная, Ю.А. Морозов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 426 с.
3. Гепарининдуцированная тромбоцитопения (описание случая) / Д.С.Гуторова [и др.] // Тромбоз, гемостаз, реология. – 2009. – № 2. – С. 74-78.
4. Platelet factor 4 complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin-induced thrombocytopenia (Letter) / J. Amiral [et al.] // Thromb Haemost. – 1992. – Vol. 68. – P. 95-96.
5. Heparin-induced thrombocytopenia: laboratory studies / J.G. Kelton [et al.] // Blood. – 1988. – Vol. 72. – P. 925-930.
6. Newman, P.M. Heparin-induced thrombocytopenia: new evidence for the dynamic binding of purified anti-PF4-heparin antibodies to platelets and the resultant platelet activation / P.M. Newman, B.H. Chong // Blood. – 2000. – Vol. 96. – P. 182-187.
7. Warkentin, T.E. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia / T.E. Warkentin, J.G. Kelton // Am J Med. – 1996. – Vol. 101. – P. 502-507.

УДК 616-06

© Коллектив авторов, 2017

А.М. Сулейманов¹, А.Н. Питюк¹, Г.А. Файзуллина², М.Б. Убайдуллаев², Ю.В. Ярыш²
ПЕРВИЧНЫЙ СПОНТАННЫЙ ПНЕВМОТОРАКС И ПОДКОЖНАЯ ЭМФИЗЕМА –
ОСЛОЖНЕНИЕ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ПОСОБИЯ?

¹ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница № 21», г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

В статье приводится описание редкого случая спонтанного пневмоторакса у двух оперированных больных женского пола с патологией челюстно-лицевой области. Оперативное лечение проводилось под эндотрахеальным наркозом. В анамнезе у обеих пациенток был хронический бронхит. В послеоперационном периоде после сильного кашля отмечено развитие спонтанного пневмоторакса с разной степенью тяжести. После купирования правостороннего пневмоторакса у одной пациентки через 6 дней после операции развился левосторонний пневмоторакс. Как расценивать подобные осложнения – как казуистику или как возможное осложнение после анестезиологического пособия? Какие меры профилактики необходимы для предупреждения спонтанного пневмоторакса?

Ключевые слова: спонтанный пневмоторакс, анестезиологическое пособие, подкожная эмфизема, компьютерная томограмма.

A.M. Suleymanov, A.N. Pityuk, G.A. Fayzullina, M.B. Ubaydullaev, Yu.V. Yarysh
PRIMARY SPONTANEOUS PNEUMOTHORAX AND SUBCUTANEOUS
EMPHYSEMA: A COMPLICATION OF ANESTHESIA?

The article describes a rare case of spontaneous pneumothorax in 2 operated female patients with pathology of the maxillofacial region. Surgical treatment was performed using endotracheal anesthesia. The history of both patients had chronic bronchitis. In the postoperative period after a strong cough we noted the development of spontaneous pneumothorax with varying degrees of severity. After arresting right-sided pneumothorax in one patient, 6 days after surgery left-sided pneumothorax developed. How to interpret these complications: is it an oddity or a possible complication of anesthesia? What preventive measures should be taken to prevent spontaneous pneumothorax?

Key words: spontaneous pneumothorax, anesthesia, subcutaneous emphysema, CT scan.

Среди причин первичного спонтанного пневмоторакса, развившегося на фоне нормального состояния легочной ткани, приводят-ся перепады давления при проведении водолазных работ, полете на самолете, у альпинистов. Механизм пневмоторакса заключается в

следующем: когда внутриальвеолярное давление превышает давление в легочном интерстиции, во время кашля происходит разрыв альвеол. Воздух проникает в интерстиций и проходит к корням легкого, вызывая эмфизему средостения. Если же разрыв происходит близко к корням легкого, то рвется и париетальная плевро, и воздух оказывается в плевральной полости. При повреждении пристеночной плевро воздух проникает в подкожную клетчатку, в результате чего образуется подкожная эмфизема. Воздух распространяется по подкожно-жировой клетчатке на грудную клетку, шею, лицо, переднюю брюшную стенку [1].

В нашей практике мы наблюдали два случая первичного спонтанного пневмоторакса у больных женского пола после хирургической операции челюстно-лицевой области.

Клинический случай 1.

Больная А., 50 лет, безработная, 11.02.2016 г. была госпитализирована на плановое оперативное лечение в отделение челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ РБ ГКБ № 21 г. Уфы с диагнозом хронический кистозный верхнечелюстной синусит слева. Кистозное образование верхнечелюстной пазухи было выявлено в результате компьютерной томографии (КТ).

Больная в течение года жаловалась на затрудненность носового дыхания слева. Из перенесенных заболеваний отмечает простудные заболевания, хронический бронхит.

Общее состояние на момент осмотра удовлетворительное. Сознание ясное. Положение тела активное. Кожные покровы физиологической окраски. Тоны сердца ритмичные, АД 120/80 мм рт. ст., ЧСС – 66 ударов/мин.

Местный статус: лицо симметричное. Кожа лица физиологической окраски. Слизистая оболочка полости рта светло-розовая, влажная.

При анализе данных КТ придаточных пазух носа определялся купол оболочки кисты верхнечелюстной пазухи в области проекции корней моляров размером 3,0 × 2,0 см округлой формы.

В предоперационном периоде проведены исследования:

общий анализ крови (от 26.01.2016 г.) – эритроциты – $4,25 \times 10^{12}/л$, Нв – 113 г/л, тромбоциты – $179 \times 10^9/л$; лейкоциты – $5,0 \times 10^9/л$, СОЭ – 15 мм/ч; лейкоформула: сегментоядерные – 55 %, эозинофилы – 5 %, лимфоциты – 34%, моноциты – 6%.

Биохимический анализ крови (от 28.01.2016 г.) – общий белок – 74,8 г/л; ка-

лий – 4,7 ммоль/л; натрий – 148 мкмоль/л; мочевина – 5,6 ммоль/л, билирубин общий – 9,7 мкмоль/л, холестерин – 5,81 ммоль/л, креатинин – 83 мкмоль/л.

Анализ мочи (от 26.01.2016 г.) – уд. вес 1010, реакция кислая.

Спирография (от 25.01.2016 г.) – вентиляционная функция легких в пределах нормы.

ЭКГ (от 26.01.2016г.) – синусовый ритм, ЭОС не отклонена.

12.02.2016 г. под эндотрахеальным наркозом произведена эндоскопическая гайморотомия слева – трепанация передней стенки верхнечелюстной пазухи в области клыковой ямки слева троакаром Козлова. После трепанации пазухи эндоскопом 0° определена локализация оболочки кисты 3,0×2,0см с прозрачным жидкостным содержимым. Щипцами Блексли удалена оболочка кисты, которая была направлена на гистологическое исследование. Осмотр соустья со средним носовым ходом показал, что соустье функционирует. Антисептическая обработка полости верхнечелюстной пазухи проведена водным раствором хлоргексидина. На рану переходной складки наложены швы викрилом 4/0. Время операции 11:50-12:25 ч.

В послеоперационном периоде 12.02.2016г., находясь в палате после кашля больная начала жаловаться на нехватку воздуха. В 12:50 ч. в палату был вызван врач-анестезиолог.

Больная находилась в положении лежа на кровати, у нее наблюдались выраженная подкожная эмфизема лица, шеи, верхней половины грудной клетки, выраженная одышка. Объективно: состояние тяжелое, сознание ясное. Возбуждена, жаловалась на нехватку воздуха. Кожные покровы розовые, наблюдалась выраженная подкожная эмфизема лица, верхней половины грудной клетки, плеч. Дыхательная недостаточность (ДН) II-III степени. Частота дыхания 30 в мин. Показатель SpO_2 – 97%. Аускультативно: дыхание жесткое, проводится во все отделы. Тоны сердца приглушенные, ритмичные, АД 110/70 мм рт. ст. Живот мягкий. В связи с тяжестью состояния и необходимостью интенсивной терапии больная была переведена в отделение реанимации. Произведена катетеризация периферической вены, начата инфузия физиологического раствора 500 мл, струйно введен преднизолон 90 мг. В связи с нарастанием дыхательной недостаточности до 35 в мин. и психомоторным возбуждением решено перевести больную на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ).

12.02.2016 г. 15:30 ч. Общее состояние больной тяжелое. Дыхание затрудненное, наблюдается наличие подкожной эмфиземы в области лица, шеи, грудной клетки (больше справа). Подкожные покровы бледные. Дыхание ровное, свободное. ЧД – 19 в мин. В легких жесткое дыхание, дыхательные шумы несколько ослаблены. Тоны сердца приглушены. АД 120/80 мм рт. ст., пульс – 85 ударов в мин. Живот мягкий, безболезненный. Показатель SpO_2 – 99%.

Была проведена КТ органов грудной клетки и грудного отдела позвоночника. На серии компьютерных томограмм мягких тканей шеи наблюдалась массивная подкожная эмфизема по передней и боковым поверхностям грудной клетки. Наличие воздуха в плевральной полости справа в большом количестве в области верхушки, медиастинально, вдоль переднебоковой поверхности грудной стенки, в нижних отделах, правое легкое коллабировано, уменьшено в объеме на 1/2. Органы средостения смещены влево, средостение не расширено, в центральном переднем средостении определяется наличие свободного воздуха (рис. 1).

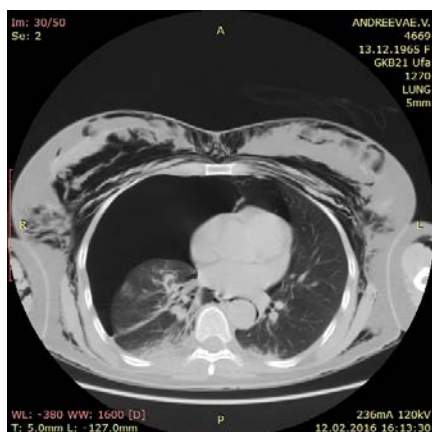


Рис 1. Больная А., 50 лет. Компьютерная томография органов грудной клетки. Наблюдаются признаки эмфиземы плевральной полости справа

В 16:00 ч. произведена катетеризация плевральной полости справа во втором межреберье по среднеключичной линии – эвакуировано около 1800 мл воздуха. Оставлен трубчатый дренаж диаметром 1,4мм (подключичный катетер) в плевральной полости для активной аспирации воздуха. После проведенного мероприятия дыхание ровное, свободное. Дыхательные шумы проводятся во все отделы легкого. АД 115/75 мм рт. ст., пульс 78 ударов в мин. Признаки подкожной эмфиземы не нарастают.

Больная наблюдалась в динамике, по дренажу Бюлау поступление воздуха было в незначительном количестве. Значительное

уменьшение подкожной эмфиземы отмечалось к утру 14.02.2016 г. Дыхание жесткое, сухие и влажные хрипы по всем полям. По дренажу поступления воздуха нет.

15.02.2016 г. больная переведена из отделения хирургической реанимации в отделение челюстно-лицевой хирургии. Общее состояние стабильное, АД 120/75 мм рт. ст.

ОАК (от 16.02.2016 г.) – эритроциты – $3,75 \times 10^{12}/л$, Нв – 122г/л, тромбоциты – $208 \times 10^9/л$; лейкоциты – $6.6 \times 10^9/л$, СОЭ – 34 мм/ч; лейкоформула: сегментоядерные – 44%, палочкоядерные – 2%, лимфоциты – 50%, моноциты – 4%.

18.02.2016 г. проведена контрольная томография органов грудной клетки. Подкожная эмфизема уменьшилась по передней и боковым поверхностям грудной клетки до лопаточной линии. Справа легкое расправилось. Наличие воздуха в плевральной полости слева в большом количестве, легкое коллабировано на 2/3, в области верхушки медиастинально, вдоль переднебоковой поверхности грудной клетки – воздух. Признаки скопления компонента жидкостной плотности в плевральной полости слева высотой до 37 мм. Органы средостения не смещены, средостение не расширено, в центральном переднем средостении определяется наличие свободного воздуха (рис. 2).

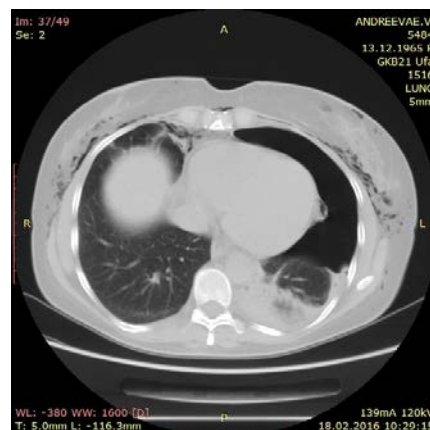


Рис 2. Больная А., 50 лет. Компьютерная томография органов грудной клетки. Наблюдаются признаки эмфиземы плевральной полости слева

18.02.2016 г. проведена контрольная рентгенография органов грудной клетки, выявлены признаки гидропневмоторакса слева. В 11:20 ч. произведен под местной анестезией торакоцентез в четвертом межреберье слева – получено около 200 мл серозной жидкости с примесью воздуха. На консультации пульмонологом выставлен диагноз спонтанный двухсторонний пневмоторакс. Сопутствующий диагноз обострение хронического бронхита. Рекомендована консультация торакального хирурга.

19.02.2016 г. проведена консультация торакальным хирургом и выставлен диагноз буллезная эмфизема легких, левосторонний спонтанный пневмоторакс.

По результатам гистологического исследования оболочки кисты установлено, что она представлена волокнистой тканью с признаками отека, воспалительной инфильтрации, полнокровными сосудами.

По рекомендации торакального хирурга проведен перевод пациентки для дальнейшего лечения в торакальное отделение ГКБ № 6 г. Уфы.

Клинический случай 2.

Больная А., 64 года, пенсионерка, 11.04.2016 г. была госпитализирована на плановое оперативное лечение в отделение челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ РБ ГКБ № 21 г. Уфы с диагнозом остеобластокластома тела и ветви нижней челюсти слева.

Больная отмечает наличие опухолевидного образования в нижней челюсти в течение семи лет. Заболевание нижней челюсти выявлено случайно при подготовке санации полости рта. Из перенесенных заболеваний указывает простудные, в анамнезе – гипертоническая болезнь, хронический панкреатит, хронический бронхит более 10 лет.

Общее состояние на момент осмотра удовлетворительное. Сознание ясное. Положение тела активное. Кожные покровы физиологической окраски. Тоны сердца ритмичные АД 120/80 мм рт. ст., ЧСС – 66/мин.

Местно: лицо симметричное, кожа лица физиологической окраски, слизистая оболочка полости рта светло-розовая, влажная.

При анализе данных КТ и ортопантограммы определялись ячеистой формы очаги остеопороза костной ткани тела и ветви нижней челюсти размером 5×2,5 см с незначительной деформацией. Нижнечелюстной канал прослеживается по всему протяжению.

В предоперационном периоде проведены исследования:

ОАК (от 21.03. 2016 г.) – эритроциты – $5,07 \times 10^{12}/л$, Нв – 140 г/л, тромбоциты – $215 \times 10^9/л$; лейкоциты – $7,2 \times 10^9/л$, СОЭ – 23 мм/ч; лейкоформула: сегментоядерные – 40 %, эозинофилы – 5%, лимфоциты – 50 %, моноциты – 10 %.

Биохимический анализ крови (от 10.02.2016 г.) – общий белок – 70 г/л; мочевины – 6,3 ммоль/л, билирубин общий – 17,0 мкмоль/л, холестерин – 6,00 ммоль/л, креатинин – 93 мкмоль/л.

Анализ мочи (от 21.03.2016 г.) – уд. вес 1020, реакция кислая.

Спирография (от 25.01.2016 г.) – вентилиционная функция легких в пределах условной нормы.

ЭКГ (от 10.02.2016 г.) – синусовый ритм, ЭОС горизонтальный.

12.04.2016 г. под эндотрахеальным наркозом произведена экскохлеация новообразования нижней челюсти слева внутриротовым доступом. В послеоперационном периоде общее состояние соответствовало сроку и объему перенесенного вмешательства.

13.04.2016 г. в 9:20 ч. поступил вызов в палату. Пациентка находилась в положении сидя на кровати. Жалоба на чувство тяжести за грудиной при изменении положения тела. Отмечает, что вечером 12.04.2016 г. были рвота и сильный кашель.

Объективно: общее состояние удовлетворительное, в сознании. Поведение адекватное. Кожные покровы бледно-розовые, чистые. Отмечается отечность мягких тканей поднижнечелюстной области слева. Язык чистый, влажный, подвижный. При пальпации шеи слева определяется подкожная крепитация. Дыхание спонтанное, жесткое, хрипы сухие, больше справа. Дыхательная недостаточность не выявлена. Частота дыхания 18 в мин. Тоны сердца приглушенные, ритмичные. АД 105/75 мм рт. ст., пульс 70 в мин. Нарушения жизненно важных функций не выявлены. Состояние больной позволило продолжить лечение в отделении. Назначены рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях, ЭКГ, фибробронхоскопия.

Результаты рентгенографии органов грудной клетки в прямой и левой боковой проекциях от 13.04.2016 г. показали, что в боковой проекции шеи и грудины определяется подкожная эмфизема. Легочный рисунок усилен, деформирован за счет бронхососудистого компонента по ячеистому типу преимущественно в прикорневых областях, несколько сгущен в базальных отделах с обеих сторон. Междолевая плевра справа уплотнена. Пневмосклероз. Корни малоструктурны, уплотнены. Купол диафрагмы справа на уровне VI ребра, слева на уровне VI ребра прослеживаются неровные, четкие контуры. Синусы: правый медиальный завуалирован, передний слева запаян. Сердце в пределах возрастных особенностей.

Наблюдение в динамике позволило констатировать стабильное состояние, подкожная эмфизема шеи не нарастает.

15.04.2016 г. в 00:10 ч. больная стала жаловаться на затрудненное дыхание. Отмечалось нарастание подкожной эмфиземы шеи

с распространением на правую сторону. Вызван дежурный врач-анестезиолог.

Общее состояние больной средней тяжести. Больная в сознании, излишне эмоциональная, беспокойная. Кожные покровы чистые, обычной окраски. Дыхание спонтанное, ЧД 18 в мин., аускультативно – везикулярное дыхание, проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные. АД 170/90 мм рт. ст., пульс 90 в мин. Живот мягкий, не вздут. Пальпируется подкожная эмфизема в области шеи слева до ушной раковины, справа до средней трети шеи. В связи с риском развития асфиксии больная была переведена в отделение хирургической реанимации.

По данным ФЭГС (от 15.04.2016 г. 01:05) патологии пищевода не выявлено.

Общее состояние стабильное, подкожная эмфизема шеи не нарастает.

15.04.2016 г. в 12:00 ч. проведена консультация торакального хирурга и выставлен диагноз подкожная эмфизема, эмфизема средостения. Перфорация грушевидного синуса

под вопросом. Рекомендовано проведение ФГС, по результатам которой повреждение пищевода не установлено.

15.04.2016 г. больная в состоянии средней тяжести переводится в отделение челюстно-лицевой хирургии для проведения лечения и динамического наблюдения. 28.04.2016 г. отмечается полное купирование подкожной эмфиземы, пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии.

Выводы

Приведенные примеры интересны тем, что для появления спонтанного пневмоторакса у пациенток не было явных клинических предпосылок, кроме хронического бронхита как сопутствующего заболевания. Остаются открытыми вопросы: относиться к этим случаям как к казуистике и быть настороженным при оперативном лечении больных под эндотрахеальным наркозом при наличии у них хронических заболеваний дыхательной системы или существуют общие предпосылки развития такого грозного осложнения, как спонтанный пневмоторакс?

Сведения об авторах статьи:

Сулейманов Азат Мудасирович – к.м.н., зав. отделением челюстно-лицевой хирургии ГКБ № 21. Адрес: 450071, г. Уфа, Лесной проезд, 3. Тел./факс: 8(347)246-53-40. E-mail: Suleimanov_azat@mail.ru.

Питюк Азита Николаевна – врач-рентгенолог ГБУЗ РБ ГКБ № 21. Адрес: 450071, г. Уфа, Лесной проезд, 3. Тел./факс: 8(347)246-53-40.

Файзуллина Гузель Ахтямовна – к.м.н., доцент кафедры хирургической стоматологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: flamingo004@yandex.ru.

Убайдуллаев Мухаммадхон Бурханович – д.м.н., профессор кафедры хирургической стоматологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: doctorumb@yandex.ru.

Ярыш Юлия Викторовна – врач-анестезиолог отделения анестезиологии и реанимации ГБУЗ РБ ГКБ № 21. Адрес: 450071, г. Уфа, Лесной проезд, 3. Тел./факс: 8(347)246-53-40. E-mail: milla-cool@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sohn S.A. Spontaneous pneumothorax [Электронный ресурс] / S.A. Sohn, J.E. Yeffner // The New England Journal of Medicine URL: http://genmed.ru/med_bart4_343_03.html.

УДК 616.351-008.1+616.053.2

© Р.Р. Хасанов, 2017

Р.Р. Хасанов

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА КОРОТКОЙ КИШКИ У ДЕТЕЙ

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

Синдром короткой кишки (СКК) – это тяжелое заболевание, развивающееся после массивной резекции тонкой кишки и являющееся одной из основных причин хронической кишечной недостаточности в детском возрасте. Частота развития СКК выше у недоношенных детей и детей с низкой массой тела, заболевание протекает у каждого пациента индивидуально. Целью данной работы стало изучение особенностей развития СКК в детском возрасте. Нами были изучены течение беременности матери пациента, причины массивной резекции кишечника, развитие и течение СКК. Исследованные нами дети имели четыре различных первичных диагноза. Были выявлены особенности развития и течения СКК у детей в зависимости от первичного заболевания. Выявленные особенности позволят лучше определять группу риска среди пациентов и планировать оперативное вмешательство и послеоперационное ведение данных пациентов.

Ключевые слова: синдром короткой кишки, кишечная недостаточность, дети.

R.R. Khasanov

FEATURES OF DEVELOPMENT OF SHORT BOWEL SYNDROME IN CHILDREN

Short bowel syndrome (SBS) is a severe condition, caused by massive small bowel resection and it is the main cause of intestinal failure in children. SBS more frequently affects premature with low and extremely low weight and occurs in each patient individually. The aim of this research was to study peculiarities of SBS in children. Many factors such as pregnancy of the mother of the

patient, causes of massive small bowel resection, development and progress of SBS were studied. The patients in the study had four different underlying diagnoses. The peculiarities of SBS in children depending on underlying disorder were revealed. The determined features will help to improve the exposure to risk group among patients and to plan surgery and postoperative follow-up of such patients.

Key words: short bowel syndrome, intestinal failure, children.

Синдром короткой кишки (СКК) – это тяжелое заболевание, развивающееся после массивной резекции тонкой кишки и являющееся одной из основных причин хронической кишечной недостаточности в детском возрасте [1]. Основными проявлениями СКК являются мальабсорбция, мальдигестия и мальнутриция [2-4]. В детском возрасте наиболее частыми заболеваниями, приводящими к развитию СКК, являются: гастрошизис, некротический энтероколит, атрезия кишечника, заворот кишок, меконияльная кишечная непроходимость, синдром Цюльцера – Уилсона, болезнь Гиршпрунга с длинным аганглионарным сегментом, включающим в себя всю толстую кишку и часть тонкой кишки [5-8]. Структура причин СКК по данным различных авторов значительно отличается [1,9,10]. Такие причины, как мезентеральный тромбоз, болезнь Крона, злокачественные новообразования и другие, чаще встречаются у взрослых [5]. СКК является редким, но очень тяжёлым заболеванием. В настоящее время данные о частоте СКК значительно варьируются. Многие авторы указывают на частоту заболевания от 2 до 5 случаев на миллион населения [4,9,11]. Важно отметить, что частота развития СКК значительно выше у недоношенных детей и детей с низкой и экстремально низкой массой тела. Так, у новорождённых с очень низкой массой тела частота может составлять 0,7%, у новорожденных с экстремально низкой массой тела – до 1,1% [12]. У детей, рожденных до 37-й недели беременности, СКК развивается в 10 раз чаще, чем у детей, рождённых в срок [13].

СКК – это сложное заболевание, протекающее у каждого пациента индивидуально. Целью данной работы явилось изучение особенностей развития СКК в детском возрасте.

Материал и методы

Настоящая работа выполнена на базе кафедры детской хирургии Башкирского государственного медицинского университета. Проведено обследование девяти пациентов с синдромом короткой кишки, родившихся и проживающих на территории Российской Федерации. В исследование были включены только те дети, у которых после обширной резекции тонкой кишки развилась хроническая кишечная недостаточность, и им требовалось длительное парентеральное питание. Был проведен ретроспективный анализ медицинской документации пациентов, кроме того, были

изучены анкеты, заполненные родителями пациентов с СКК. Нами были изучены течение беременности матери ребёнка, причины массивной резекции кишечника и течение СКК.

Результаты и обсуждение

Всего обследовано 9 пациентов с СКК, из них 5 мальчиков и 4 девочки. Течение беременности у матери четырёх пациентов было нормальным. У одной матери на 4-м месяце беременности развился гангренозно-перфоративный аппендицит с местным перитонитом, по поводу чего ей была проведена аппендектомия с санацией брюшной полости. У другой мамы на фоне беременности развился тромбоз, в результате чего ей пришлось ежедневно принимать низкомолекулярный гепарин. У следующей мамы вся беременность сопровождалась токсикозом с отсутствием аппетита и потерей веса. В одном случае у матери пациента в первом триместре развилась угроза прерывания беременности, а в другом – гипоксия плода. Беременность одной матери протекала на фоне многоводия и анемии. Четыре ребенка родились в промежутке между 33- и 37-й неделями гестации, двое детей на 37-й неделе гестации и трое детей родились в срок.

Вес детей при рождении варьировал от 1776 до 4035 г, рост при рождении составил от 44 до 53 см.

После рождения у 4-х пациентов была выявлена атрезия тонкой кишки, у двух – заворот и некроз тонкой кишки, у двух – синдром Цюльцера – Уилсона, а у одного пациента – некротический энтероколит.

У 5 детей массивная резекция тонкой кишки была проведена сразу после рождения, у одного ребенка – на 5-е сутки, еще у одного ребенка – в возрасте 1 месяца и у одного ребенка – в возрасте 4-х лет. У одного пациента заворот и некроз тонкой кишки развился в возрасте 7 лет.

После резекции тонкой кишки у пациентов осталось от 4 до 80 см тонкой кишки, илеоцекальный угол был удален у 6 из 9 пациентов, толстая кишка оставлена у 6 из 9 пациентов, из них у одного ребенка была наложена стома и толстая кишка была полностью исключена из процесса пищеварения. У другого ребенка оставлено только 10 см дистального отдела толстой кишки.

Среди обследованных нами детей не было значительной разницы между мальчиками и девочками.

В исследуемой группе у 4 из 9 детей причиной массивной резекции тонкой кишки явилась её атрезия. По данным ряда авторов атрезия тонкой кишки – это самая частая причина СКК [14,15]. Следует отметить, что двое из этих детей родились на 36-й неделе гестации, остальные двое детей – на 37-й неделе гестации. У матерей трёх из четырёх пациентов отмечены осложнения течения беременности. У одного пациента пренатально была заподозрена кишечная непроходимость.

Вес при рождении у пациентов с атрезией тонкой кишки составлял от 3084 до 3410 г, рост – от 50 до 53 см, что соответствует показателям нормы для новорожденных. У всех этих детей в экстренном порядке резекция тонкой кишки была произведена в первые дни после рождения. Детям проводилось от одного до трёх хирургических вмешательств на кишечнике. У них было сохранено от 30 до 50 см тонкой кишки, а также сохранена толстая кишка и лишь у одного ребенка был сохранён илеоцекальный угол. Всем детям был наложен тонкотолстокишечный анастомоз, ни одному из детей не была наложена стома.

В двух случаях причинами развития СКК явились заворот и некроз тонкой кишки. У матери одного ребенка беременность протекала с анемией и многоводием, у матери второго ребёнка беременность протекала нормально. Оба ребенка родились доношенными. У одного из них заворот тонкой кишки был врожденным. У этого пациента после рождения отмечались отсутствие стула и кровяные выделения из ануса, по гастральному зонду отходило застойное отделяемое. Пациент был прооперирован на третьи сутки жизни – была произведена субтотальная резекция тонкой кишки (было сохранено 2 см тощей кишки и 2 см подвздошной кишки). На следующий день пациенту была произведена релапаротомия с наложением еюноилеоанастомоза.

У второго пациента заворот и некроз тонкой кишки развились в возрасте 7 лет. У этого пациента развилась клиника кишечной непроходимости и острого живота. Пациент был экстренно прооперирован. Ему были произведены диагностическая лапароскопия с конверсией на лапаротомию и субтотальная резекция тонкой кишки (было сохранено 5 см тощей кишки и 5 см подвздошной кишки). Был наложен тонкотонкокишечный анастомоз конец в конец. Через месяц после операции у пациента развилась кишечная непроходимость, для устранения которой ему была проведена повторная лапаротомия.

У двух из девяти детей причиной развития СКК был синдром Цюльцера – Уилсона. У матерей обоих детей беременность протекала нормально. Один ребенок родился доношенным с нормальным весом при рождении, второй ребенок родился на 36-й неделе гестации с весом 2670 г. Рост обоих детей был в пределах нормы. Симптомы кишечной непроходимости развились у двоих детей сразу после рождения, по поводу чего в первые дни после рождения детям была проведена резекция подвздошной кишки и наложением стомы. Далее обоим детям выполнялись повторные лапаротомии, в том числе с резекциями тонкой кишки из-за развития её стенозов, кишечных свищей и кишечной непроходимости. СКК у одного пациента развился на 5-й день после рождения, у второго пациента в возрасте 4-х лет после очередной резекции кишечника. Илеоцекальный угол резецирован у обоих пациентов. Толстая кишка удалена у одного ребенка, у другого толстая кишка сохранена, однако она не участвует в процессе пищеварения ввиду наложения илеостомы.

У одного пациента причиной развития СКК был некротический энтероколит, у матери которого в период беременности развился гангренозно-перфоративный аппендицит с местным перитонитом. Новорожденный родился недоношенным на 33-й неделе гестации и с низкой массой тела – 1776 г. В течение первого месяца жизни ребенку трижды проводили лапаротомию с резекцией нежизнеспособных участков тонкой кишки. Илеоцекальный угол был резецирован, толстая кишка сохранена и наложен межкишечный анастомоз.

Заключение

Анализ полученных данных показал, что не у всех пациентов с СКК матери имели патологию беременности. Для исследования связи между протекающей беременностью и вероятностью развития СКК необходимо проведение исследования большого количества пациентов. Исследованные нами дети имели четыре различных первичных диагноза. По первичным диагнозам выявлено, что при атрезии тонкой кишки новорожденные могут быть рождены в срок и доношенными. Пациенты, как правило, оперируются в экстренном порядке из-за клиники кишечной непроходимости, при этом сохраняется толстая кишка и накладывается межкишечный анастомоз. Заворот с некрозом тонкой кишки может быть как внутриутробным и проявляется сразу после рождения, так и развиться через несколько лет после рождения. Интересно отметить, что у обоих исследованных нами пациентов при резекции тонкой

кишки была сохранена лишь очень незначительная её часть, в то же время илеоцекальный угол и толстая кишка были оставлены полностью. У пациентов накладывался межкишечный анастомоз конец в конец. При синдроме Цюльцера-Уилсона данные дети тоже могут родиться доношенными, они оперируются в первые дни жизни, чаще всего этим детям накладывается илиостома с исключением толстого кишечника из процесса пищеварения, а позднее возможно и полное удаление кишки. По данным литературы некротический энтероколит чаще развивается у недоношенных детей с низкой массой тела [11,12], что совпадает с нашими наблюдениями. Резекция тонкой киш-

ки у данных пациентов в отличие от вышеперечисленных может быть произведена не только в первые дни, но и в первые недели жизни.

Выявленные особенности развития СКК у детей позволят лучше определять группу риска среди пациентов, сроки возможной резекции тонкой кишки и планировать оперативное вмешательство и послеоперационное ведение данных пациентов.

Необходимо отметить, что важной причиной СКК у детей также является гастрошизис [9,16]. В данное исследование дети с подобным диагнозом не вошли, однако изучение особенностей развития СКК у данных пациентов требует дальнейших исследований.

Сведения об авторе статьи:

Хасанов Расуль Ринатович – к.м.н., доцент кафедры детской хирургии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: khasanovrasul@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sulkowski, J.P. Management of short bowel syndrome / J.P. Sulkowski, P.C. Minneci // Pathophysiology: the official journal of the International Society for Pathophysiology. – 2014. – Vol. 21, № 1. – P. 111-118.
2. Лечение детей с синдромом короткой кишки: федеральные клинические рекомендации / Ю.А. Аверьянова [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2014. – Т. 4, № 4. – С. 92-108.
3. Rege A.S. Autologous Gastrointestinal Reconstruction: Review of the Optimal Nontransplant Surgical Options for Adults and Children With Short Bowel Syndrome/ A.S. Rege, D.L. Sudan // Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. – 2013 – Vol. 28, № 1. – P. 65-74.
4. Goulet, O. Short bowel syndrome and intestinal transplantation in children / O. Goulet, F. Sauvat // Current opinion in clinical nutrition and metabolic care. – 2006. – Vol. 9, № 3. – P. 304-313.
5. Wales, P.W. Short bowel syndrome: epidemiology and etiology / P.W. Wales, E.R. Christison-Lagay // Seminars in pediatric surgery. – 2010. – Vol. 19, № 1. – P. 3-9.
6. Improved survival in a multidisciplinary short bowel syndrome program / B.P. Modi [et al.] // Journal of pediatric surgery. – 2008. Vol. 43, № 1. – P. 20-24.
7. Pediatric short bowel syndrome: redefining predictors of success / A.U. Spencer [et al.] // Annals of surgery. – 2005 – Vol. 242, № 3. – P. 403-409.
8. Современный взгляд на синдром короткой кишки у детей / Р.Р. Хасанов [и др.] // Детская хирургия. – 2016. – Т. 20, № 1. – С. 40-44.
9. Current practice and future perspectives in the treatment of short bowel syndrome in children-a systematic review / S. Weih [et al.] // Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie. – 2012. – Vol. 397, № 7. – P. 1043-1051.
10. Report of 111 consecutive patients enrolled in the International Serial Transverse Enteroplasty (STEP) Data Registry: a retrospective observational study / B.A. Jones [et al.] // Journal of the American College of Surgeons. – 2013. – Vol. 216, № 3. – P. 438-446.
11. Classification, epidemiology and aetiology / G.I. Koffeman [et al.] // Best practice & research Clinical gastroenterology. – 2003. – Vol. 17, № 6. – P. 879-893.
12. Very low birth weight preterm infants with surgical short bowel syndrome: incidence, morbidity and mortality, and growth outcomes at 18 to 22 months / C.R. Cole [et al.] // Pediatrics. – 2008. – Vol. 122, № 3. – P. e573-582.
13. Neonatal short bowel syndrome: Population-based estimates of incidence and mortality rates / P.W. Wales [et al.] // Journal of pediatric surgery. – 2004. – Vol. 39, № 5. – P. 690-695.
14. Serial transverse enteroplasty to facilitate enteral autonomy in selected children with short bowel syndrome / T. Wester [et al.] // The British journal of surgery. – 2014. – Vol. 101, № 10. – P. 1329-1333.
15. Результаты аутологических интестинальных реконструкций при синдроме короткой кишки у детей / Ю.В. Аверьянова [и др.] // Детская хирургия. – 2015. – Т. 19, № 5. – С. 16-19.
16. Impact of infantile short bowel syndrome on long-term health-related quality of life: a cross-sectional study / J.F. Olieman [et al.] // Journal of pediatric surgery. – 2012. – Vol. 47, № 7. – P. 1309-1316.

УДК 616.8-085.2/3

© Э.Р. Хасанова, К.З. Бахтиярова, 2017

Э.Р. Хасанова, К.З. Бахтиярова НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

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

Неврологические нарушения можно отнести к довольно частым, но мало изученным осложнениям после трансплантации внутренних органов, степень их тяжести может варьировать от умеренных до крайне тяжелых проявлений расстройств

нервной системы. В настоящей статье сообщается о трех пациентах с различными неврологическими нарушениями после ортотопической трансплантации трупной печени и аллотрансплантации почек, а также рассматриваются вероятные причины развития данных осложнений, клинические проявления, терапевтическая тактика ведения пациентов после трансплантации внутренних органов и профилактика возникновения неврологических расстройств. Пациенты, наблюдавшиеся в клинике, находились на иммуносупрессивной терапии с включением такролимуса или циклоспорина. Использование данных лекарственных средств способствует развитию инфекционных и токсических поражений нервной системы, повреждению гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что сопровождается вазогенным отеком головного мозга. Повреждение ГЭБ в этом случае опосредованно снижением экспрессии гликопротеина-P, локализованного на цитоплазматических мембранах эндотелиоцитов гистогематических барьеров, основной функцией которого являются препятствие всасыванию ксенобиотиков, а при их попадании в организм скорейшее выведение. Возникшие осложнения, вероятнее всего, связаны именно с развитием вышеупомянутых патологических процессов.

Ключевые слова: энцефалопатия, абсцесс головного мозга, вирусный менингоэнцефалит, трансплантация печени, трансплантация почки, такролимус, циклоспорин.

E.R. Khasanova, K.Z. Bakhtiyarova

NEUROLOGICAL DISORDERS AFTER INTERNAL ORGANS TRANSPLANTATION

Neurological disorders are quite frequent, but poorly studied complications after internal organs transplantation. Their severity can vary from mild to major manifestations of nervous system disorders. In this paper we report about three patients with different neurological complications after orthotopic cadaveric liver transplantation and allograft renal transplantation. And we also consider the probable reasons for development of these complications, clinical implications, therapeutic management of patients after internal organs transplantation and prevention of neurological disorders. These patients received immunosuppressive therapy with the inclusion of tacrolimus or cyclosporine. The use of these medicines facilitates the development of infectious and toxic lesions of the nervous system, damages the blood-brain barrier (BBB), which is accompanied by vasogenic swelling of the brain. Damage to the BBB in this case is mediated through the reduced expression of glycoprotein-P, which is localized on cytoplasmic membranes of endothelial cells of histohematogenous barriers, main function of which is to create an obstacle to the absorption of xenobiotics, and in case they enter the body – their early elimination. Arisen complications are most likely associated with the development of the aforementioned pathological processes.

Key words: encephalopathy, brain abscess, viral meningoencephalitis, liver transplantation, renal transplantation, tacrolimus, cyclosporine.

Неврологические нарушения можно отнести к довольно частым, но мало изученным осложнениям после трансплантации внутренних органов, степень их тяжести может варьировать от умеренных до крайне тяжелых проявлений расстройств нервной системы.

Частота неврологических осложнений при трансплантации печени находится между 8 и 47%, к ним можно отнести энцефалопатию, сосудистые нарушения, инфекционные поражения нервной системы, опухоли мозга, полинейропатию [2]. Изменения иммунной системы после пересадки почки могут стимулировать развитие опухоли мозга и инфекционных поражений нервной системы. Опухоли чаще возникают у больных, получающих интенсивную иммуносупрессорную терапию. Системная грибковая инфекция – частое осложнение после пересадки почки (она обнаруживается в половине летальных случаев), которое может привести к развитию абсцесса головного мозга. Более редкие осложнения после пересадки почки – это менингит, токсоплазмоз, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия [1].

Риск развития нейротоксичных эффектов на фоне приема такролимуса варьирует в зависимости от того, какой орган был трансплантирован. Частота возникновения нейротоксичных эффектов на фоне приема такролимуса колеблется от 25 до 31% [3]. Большинство неврологических нарушений возникает после трансплантации печени (3,6%) и значительно реже при трансплантации сердца

или легких [3, 4]. Нейротоксичное действие такролимуса на клетки остается до конца не изученным, оно также сходно с побочными эффектами, возникающими на фоне приема циклоспорина, что подтверждается наличием в клинической картине аналогичных симптомов и синдромов, а также характерных изменений в веществе головного мозга по данным КТ и МРТ [5].

Наиболее информативными являются изображения, полученные при проведении МРТ головного мозга в режиме FLAIR и T₂, которые характеризуются гиперинтенсивным сигналом от подкорковых ядер и центрального белого вещества головного мозга. Такая картина наиболее характерна при энцефалопатии, развившейся на фоне приема такролимуса [6,7].

Клинический случай 1.

Пациентка П., 29 лет, в экстренном порядке доставлена в хирургическое отделение трансплантации с жалобами на слабость, головокружение, боли в нижних конечностях, спине, бессонницу, гиперсаливацию, повышение массы тела на 7-8 кг. Больна циррозом печени в течение нескольких лет. Симптомы нарастали в течение двух недель. В 2014 году произведена ортотопическая трансплантация трупной печени по поводу цирроза печени неясной этиологии с синдромом печеночно-клеточной недостаточности (гипоальбуминемия, гипопропротеинемия), портальной гипертензии, варикозного расширения вен пищевода (ВРВП) I степени, расширения воротной, се-

лезеночной вен, гепатоспленомегалии. Синдром печеночной энцефалопатии по Чайлд-Пью “С”, MELD 18 баллов. Пациентка находится на постоянной иммуносупрессивной терапии, которая включает в себя назначение такролимуса в дозе 10 мг в день, микофеноловой кислоты 720 мг в день, метилпреднизолона 4 мг в день. Пациентка связывала ухудшение состояния со сменой иммунодепрессанта такролимус тева на такросел.

На момент осмотра состояние пациентки средней степени тяжести. Сознание сохранено, положение активное. Описывает эпизоды зрительных и слуховых галлюцинаторных включений. Критика к своему состоянию отсутствует, ухудшение состояния связывает со сменой иммуносупрессивной терапии. Выражены когнитивные нарушения. Эмоционально лабильна. Черепно-мозговые нервы: очаговой патологии не выявлено. Гиперсаливация, дизартрия. Мышечный тонус повышен больше в ногах по смешанному типу. Глубокие рефлексы умеренной живости, симметричные. Патологических рефлексов нет. Отмечает нарушение ходьбы в течение последних двух месяцев. Постуральный тремор верхних конечностей более выражен в правой руке. Чувствительные нарушения не выявлены. Имеется нарушение мочеиспускания в виде недержания, а также задержки мочи, которая появилась около двух месяцев назад. Менингеальные знаки отрицательные.

Лабораторные показатели: лейкоциты $4,4 \times 10^9/\text{л}$; эритроциты $4,91 \times 10^{12}/\text{л}$; гемоглобин 141 г/л; гематокрит 42 %; тромбоциты $123 \times 10^9/\text{л}$; коэффициент анизотропии тромбоцитов 47,4; средний объем тромбоцитов 8,1; ширина распределения тромбоцитов 11,5; общий белок 77,0 г/л; альбумин 48,0 г/л; альбумин-глобулиновый коэффициент 1,66; мочевины 9,6 ммоль/л; креатинин 87,0 мкмоль/л; глюкоза 6,12 ммоль/л; билирубин общий 11,2 мкмоль/л; АЛТ 36,0 Ед/л; АСТ 27,0 Ед/л; калий 4,1 ммоль/л; натрий 142 ммоль/л; кальций ионизированный 1,08 ммоль/л; креатинкиназа 200,0 МЕ/л; креатинкиназа МВ 28,0 МЕ/л; ЛДГ 518,0 МЕ/л; индекс АПТВ – 0,88; протромбин по Квику – 101%; МНО-0,95, холестерин 3,87 ммоль/л; триглицериды 1,04 ммоль/л; холестерин ЛПОНП 0,47.

Концентрация такролимуса в крови 3,8 нг/мл (N).

Антитела к *Treponema pallidum*, вирусу иммунодефицита человека, цитомегаловирусу, вирусам простого герпеса типа 1 и 2, вирусам гепатита В и С не обнаружены.

При проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга (рис. 1) были выявлены признаки гепатолентикулярной дегенерации. На ДВИ- и ADC-картах наблюдался гипоинтенсивный сигнал от базальных ядер, был выставлен диагноз энцефалопатия неясной этиологии с пирамидно-экстрапирамидными нарушениями, дизартрией, психоорганическим синдромом, постуральной неустойчивостью. Болезнь Вильсона-Коновалова после консультации нейрогенетика и проведения дополнительных лабораторных исследований не подтвердилась.

Пациентка находилась на стационарном лечении в течение трех дней с диагнозом состояние после трансплантации трупной печени от 31.03.2014 г. по поводу цирроза печени неясной этиологии с синдромом печеночно-клеточной недостаточности (гипоальбуминемия, гипопротеинемия), портальная гипертензия ВРВП I степени, расширение воротной и селезеночной вен, гепатоспленомегалия. Синдром печеночной энцефалопатии по Чайлду-Пью “С”, MELD 18 баллов.

Сопутствующий диагноз энцефалопатия неясной этиологии с пирамидно-экстрапирамидными нарушениями, дизартрией, психоорганическим синдромом, эпизодическими галлюцинаторными включениями, постуральной неустойчивостью.

Проводилась иммуносупрессивная терапия – без изменений: такролимус в дозе 10 мг в сутки; микофеноловая кислота 720 мг в сутки; метилпреднизолон 4 мг в сутки. Анксиолитическая терапия гидроксизин 37,5 мг в сутки, нейролептическая терапия хлорпротиксеном 12,5 мг в сутки.

Пациентка выписана из клиники по собственному желанию для амбулаторного лечения у невролога и психотерапевта по месту жительства.

Таким образом, анализ литературных данных в корреляции с данными анамнеза, неврологическим статусом и нейровизуализационной картиной (патологические сигналы с двух сторон от подкорковых ядер: гиперинтенсивный в T₂, гипоинтенсивный в T₁, гипоинтенсивный сигнал на DWI- и ADC-картах) позволяет подтвердить диагноз такролимус-индуцированной энцефалопатии у пациентки П. Пациентка осмотрена через три месяца, проявления психоорганического синдрома неуклонно прогрессируют в сочетании с неврологическими нарушениями, описанными ранее. Терапия иммунодепрессантами продолжается.

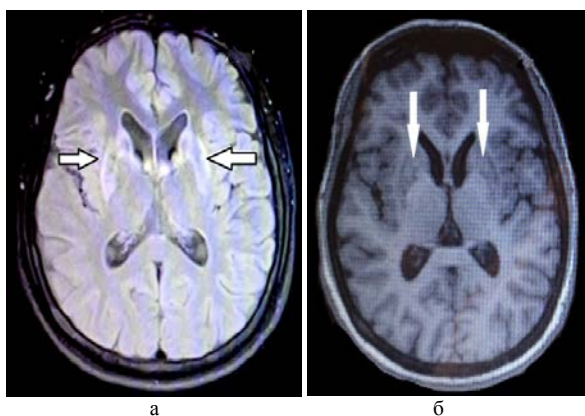


Рис.1. МРТ головного мозга пациентки П. Гиперинтенсивный однородный сигнал от базальных ядер (хвостатое ядро, скорлупа, ограда) билатерально в T_2 -режиме (а) и гипоинтенсивный сигнал от тех же структур в режиме T_1 (б)

Клинический случай 2.

Пациентка Х., 39 лет, в экстренном порядке переведена в неврологическое отделение из районной больницы с жалобами на неустойчивость при ходьбе, ухудшение памяти, головные боли и общую слабость.

С 2012 года состоит на учете у нефролога с диагнозом хронический гломерулонефрит. Консервативно-курабельная стадия хронической почечной недостаточности. Аллотрансплантация трупной почки проведена в феврале 2015 года по поводу хронического гломерулонефрита с исходом в нефросклероз (трупный орган совместимый AB0 HLA DR 17 (03), слабopоложительный кросс-матч). Больная находится на непрерывной иммуносупрессивной терапии такролимусом 10 мг в сутки, микофеноловой кислотой 720 мг в сутки. В августе 2015 года был первый приступ с потерей сознания, поворотом глаз в сторону, тонико-клоническими судорогами, непроизвольным мочеиспусканием. Продолжительность приступа составила около трех минут, приступ амнезирова́н. В районной больнице была проведена компьютерная томография головного мозга. На серии томограмм патологических изменений не выявлено. В сентябре 2015 года приступы повторились, была серия из пяти приступов с потерей сознания, тонико-клоническими судорогами, прикусом языка, непроизвольным мочеиспусканием, цианозом кожных покровов продолжительностью около трех минут, приступы амнезирова́ны. В межприступные периоды приходила в сознание. Санитарным транспортом доставлена в центральную районную больницу. Был назначен леветирацетам 125 мг в день. Через два дня пациентка переведена в неврологическое отделение Республиканской клинической больницы.

При поступлении тяжесть состояния пациентки была обусловлена инфекционно-токсическим синдромом, прогрессирующим нарастанием общемозговых симптомов, наличием менингеальных симптомов, угнетением сознания до степени глубокого оглушения, нарушением функций тазовых органов.

Лабораторные показатели: тромбоцитопения $54 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитоз $12,7 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 57 мм/ч.

При проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга (рис. 2 и 3) были выявлены множественные объемные образования. На ДВИ- и ADC-картах – очаги с резким ограничением диффузии. После внутривенного введения контраста наблюдалось интенсивное кольцевидное накопление вещества в полушариях мозга и мозжечке. Данные нейровизуализации характерны для множественных абсцессов головного мозга.

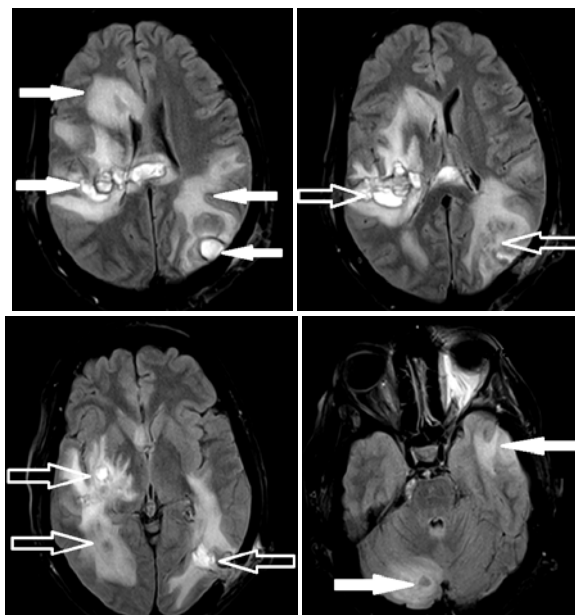


Рис. 2. МРТ головного мозга пациентки Х. Гиперинтенсивные очаги в полушариях мозга и мозжечке в T_2 -режиме. Состояние до оперативного вмешательства

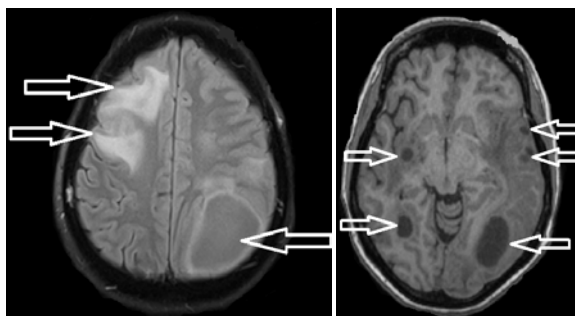


Рис. 3. МРТ головного мозга пациентки Х. после внутривенного введения контрастного вещества. Отмечается интенсивное кольцевидное накопление вещества. По данным МР-сигнала множественные абсцессы. Состояние до оперативного вмешательства

Переведена в отделение нейрохирургии с диагнозом множественные абсцессы головного мозга на фоне иммуносупрессивной терапии. Хронический абсцесс левых теменно-затылочных долей головного мозга. Учитывая клиническую картину и прогрессирующее ухудшение состояния пациентки, было принято решение об экстренном оперативном вмешательстве. Проведено наложение трепанационного отверстия в левой теменно-затылочной области с удалением и дренированием абсцесса головного мозга (рис. 4). После операции отмечалась незначительная положительная динамика в неврологическом статусе в виде восстановления сознания, но сохранялся очаговый неврологический дефицит, имевший место до оперативного вмешательства. Спустя несколько дней состояние пациентки стало крайне тяжелым. Ухудшение состояния с учетом лабораторных и инструментальных данных, было связано с токсическим действием такролимуса. Решением консилиума иммуносупрессивная терапия была временно прекращена. Пациентка переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии для дальнейшего лечения с диагнозом множественные абсцессы головного мозга на фоне иммуносупрессивной терапии с синдромом центрального тетрапареза, вестибуло-атактическим синдромом, судорожным синдромом. Состояние после костно-пластической трепанации левой теменно-затылочной области с удалением и дренированием абсцесса головного мозга. Сопутствующий диагноз хроническая болезнь почек III стадии. Нефропатия трансплантата. Аллотрансплантация трупной почки от 2015 года по поводу хронического гломерулонефрита с исходом в нефросклероз.

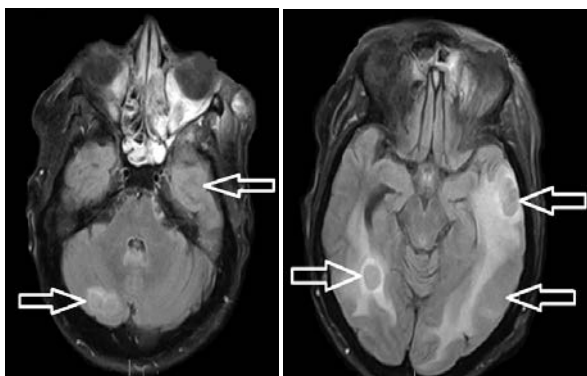


Рис. 4. МРТ головного мозга пациентки Х. Состояние после наложения трепанационных отверстий. Субтотальное удаление нескольких абсцессов. Множественные абсцессы полушарий мозга и мозжечка в стадии разрешения

Длительная лекарственная иммуносупрессия у пациентки Х. явилась основной причиной развития множественных абсцессов

головного мозга. Клиническая картина, неврологический статус и результаты МРТ головного мозга подтверждают данный диагноз. Несмотря на то, что после оперативного вмешательства идентификация возбудителя не проводилась, пациентка находилась на эмпирической антибактериальной терапии антибиотиком широкого спектра действия в комбинации с антифунгицидным препаратом.

Спустя три месяца после заболевания состояние пациентки расценивается как относительно удовлетворительное. Пациентка возобновила прием иммуносупрессивных препаратов в минимальных дозах: такролимус 2 мг в сутки, микофеноловая кислота 720 мг в сутки. Сохраняется незначительный неврологический дефицит: постуральный тремор правой руки легкой степени выраженности, гипестезия в виде вертикальной полосы по наружной поверхности левой ноги («лампас» на ноге).

Клинический случай 3.

Пациентка А., 29 лет, поступила в неврологическое отделение в плановом порядке переводом из районной больницы с жалобами на головные боли, возникающие по утрам (с 08:00 до 10:00), с тошнотой, слезотечением, проходящие к обеду.

Больна в течение двух недель. В день заболевания развилась слабость, появилось ощущение подъема температуры. Через несколько часов развился судорожный приступ с тризмом жевательной мускулатуры, тоническим напряжением мышц верхних конечностей, выделением пены изо рта с примесью крови. Санитарным транспортом доставлена в районную больницу. Пациентка не помнила события с момента развития судорожного приступа, развились острое помрачение сознания, дезориентация, амнезия. Сознание восстановилось спустя двое суток от начала заболевания. В течение этих дней зафиксировано повышение температуры тела до 40° С. Пациентка переведена в неврологическое отделение Республиканской клинической больницы.

В детском возрасте у пациентки выявлена аномалия развития мочевыделительной системы (поликистоз почек, пузырно-мочеточниковый рефлюкс). В связи с нарастанием хронической почечной недостаточности в 2005 году произведена аллотрансплантация родственной почки от матери. Находится на двухкомпонентной иммуносупрессивной терапии циклоспорином 325 мг в сутки, микофеноловой кислотой 1440 мг в сутки. За месяц до развития неврологических расстройств отмечала эпизоды повышения тем-

пературы тела до субфебрильных цифр, в связи с этим принимала комбинированный антимикробный препарат по 1 таблетке два раза в день в течение семи дней (тинидазол+ципрофлоксацин 600/500 мг).

При поступлении состояние расценивалось как относительно удовлетворительное. Сознание сохранено. В неврологическом статусе наличие горизонтального мелкоамблиопического нистагма в крайних боковых отведениях, саккадические подергивания глазных яблок, положительные рефлексы орального автоматизма. Сила мышц конечностей достаточная – до 5,0 балла. Глубокие рефлексы с рук симметрично повышены, рефлексы с ног симметричны, живые. Вызывается рефлекс Бабинского с левой ноги. Имеются признаки мозжечковой атаксии, постуральный тремор. Чувствительных нарушений не выявлено. Гипергидроз кистей и стоп. Менингеальные знаки: симптом Данцига, симптом Кернига под углом 170°.

Лабораторные показатели: лейкоциты $6,0 \times 10^9/\text{л}$; эритроциты $3,07 \times 10^{12}/\text{л}$; тромбоциты $403,0 \times 10^9/\text{л}$; гемоглобин 81 г/л; палочкоядерные 5%; сегментоядерные 64%; эозинофилы 3%; моноциты 9%; лимфоциты 9%; СОЭ 40 мм/ч; общий белок 70,6 г/л; креатинин 153,8 мкмоль/л; мочевины 5,39 ммоль/л; билирубин общий 3,7 мкмоль/л; АЛТ 14,8 Ед./л; АСТ 32,3 Ед./л; глюкоза 4,29 ммоль/л; холестерин 5,21 ммоль/л; АПТВ 14,6; ПТИ 56,7; АЧТВ 25,1; МНО 1,1.

Антитела к *Treponema pallidum*, вирусу иммунодефицита человека, вирусам гепатита В и С не обнаружены.

ИФА крови на наличие антител к герпес-вирусам: антитела IgG к ядерному антигену НА вируса Эпштейна – Барра (анамнестические антитела) 3,46 ОЕ положительные; антитела IgG к раннему антигену ЕА вируса Эпштейна – Барра (антитела острого периода) 0,06 ОЕ; антитела IgM к капсидному антигену VCA вируса Эпштейна – Барра (антитела острого периода) 0,08 ОЕ, антитела IgM к цитомегаловирусу 0,568 ОЕ (положительные). Кровь на стерильность: роста бактерий нет.

Концентрация циклоспорина А в плазме крови: нулевая проба – 131 нг/мл, двухчасовая проба – 588,5 нг/мл.

Спинномозговая жидкость бесцветная, прозрачная, pH 8,0; белок 1,09 г/л; Реакция Панди +; плеоцитоз 416:3 из них 95% мононуклеары, 5% полинуклеары; глюкоза 2,2 ммоль/л. При прямой бактериоскопии ликвора бактерии и грибы не обнаружены.

ПЦР ликвора на вирусы: обнаружены $6,7 \times 10^3$ копий/мл вируса Эпштейна–Барра. Цитомегаловирус и вирусы простого герпеса типа 1 и 2 не обнаружены. Кислотоустойчивые микобактерии в ликворе не обнаружены.

При проведении МРТ головного мозга (рис. 5 и 6) выявлены признаки мультифокальных очаговых поражений белого вещества обоих полушарий головного мозга и обоих полушарий мозжечка (множественные патологические очаги неоднородно гиперинтенсивные в режиме T₂ и FLAIR, в правой лобной доле с субкортикальным расположением, в правой теменной доле, парасагиттально в левой теменной доле, мелкие очаги в левой лобно-теменной доле, в проекции базальных ядер справа, в проекции валика мозолистого тела слева, перивентрикулярно задним рогами боковых желудочков, а также аналогичные единичные патологические очаги в полушариях мозжечка). Данная МР-картина может соответствовать острому диссеминированному энцефаломиелиту, необходимы клинические корреляции, рекомендован контроль в динамике через 3-4 недели.

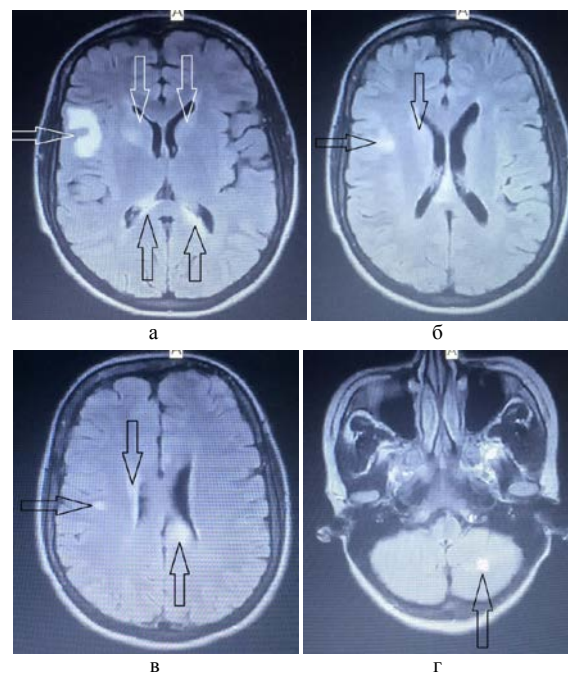


Рис. 5. МРТ головного мозга пациентки А. при поступлении. Гиперинтенсивные очаги в правой лобной доле, в проекции базальных ядер (а,б), в правой теменной доле, в проекции валика мозолистого тела слева (в), перивентрикулярно задним рогами боковых желудочков (а,в), в левом полушарии мозжечка (г) в режиме FLAIR

Согласно полученным лабораторным данным и данным нейровизуализации выставлен диагноз вирусный менингоэнцефалит (вероятно, герпетической этиологии), период обратного развития с двусторонней пирамидной симптоматикой, вегетативной дисфункцией.

Сопутствующий диагноз хроническая болезнь почек 3б стадии. Нephропатия трансплантата, аллотрансплантация родственной почки от 2005 года по поводу врожденной аномалии развития мочевыводящей системы (поликистоз почек, двусторонний пузырно-мочеточниковый рефлюкс). Миокардиодистрофия. Ренальная остеодистрофия. Хроническая железодефицитная анемия тяжелой степени.

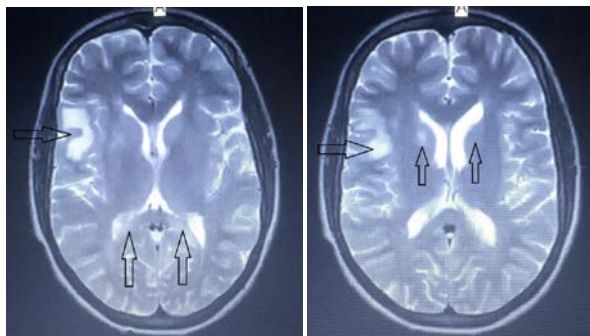


Рис. 6. МРТ головного мозга пациентки А. при поступлении. Гиперинтенсивные очаги в правой лобной доле, в проекции базальных ядер, перивентрикулярно задним рогам боковых желудочков в T₂-режиме

Доза иммунодепрессантов была снижена: циклоспорина до 225 мг в сутки, микофеноловой кислоты до 720 мг в день. Проводилась противовирусная терапия ацикловиром 1000 мг в день в течение 14 дней, антибактериальная терапия цефотаксимом 2000 мг в день в течение 13 дней, терапия антифунгицидным препаратом флуконазолом 50 мг в день в течение 13 дней.

Пациентка обследована повторно через три месяца. Сохраняются жалобы на редкие, периодические головные боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) 3 балла, возникающие на фоне физического или эмоционального перенапряжения. В неврологическом статусе признаки двусторонней пирамидной недостаточности, более выраженные с правых конечностей.

Лабораторные показатели: лейкоциты $3,5 \times 10^9/\text{л}$; эритроциты $2,16 \times 10^{12}/\text{л}$; тромбоциты $303,0 \times 10^9/\text{л}$; гемоглобин 66,0 г/л; ЦП -0,91, гематокрит 20,0; нейтрофилы 62% лимфоциты 22%; моноциты 11%; эозинофилы 4%; базофилы 1%; СОЭ 37 мм/час; общий белок 70,7 г/л; креатинин 200,9 мкмоль/л; мочевина 11,5 ммоль/л; холестерин 4,3 ммоль/л; АЛТ 6,2 Ед./л; АСТ 15,1 Ед./л; глюкоза 5,03 ммоль/л; ионизированный кальций 0,94; общий кальций 2,14 ммоль/л.

ПЦР крови на вирусы: цитомегаловирус не обнаружен, обнаружены $1,9 \times 10^1$ копий/мл вирусов простого герпеса типа 1 и 2.

Концентрация циклоспорина А в плазме крови: нулевая проба – 48,9 нг/мл (N), двухчасовая проба – 298,5 нг/мл (N).

Проведена повторная магнитно-резонансная томография головного мозга (рис. 7). В сравнении с предыдущими данными ранее описанные множественные очаги значительно уменьшились, многие не визуализируются. Появился новый очаг в правой затылочной доле гиперинтенсивный в T₂ – взвешенном изображении, имеющий ограничение диффузии на DWI- и ADC-картах размером до 5 мм, окруженный зоной выраженного перифокального отека. Рекомендовано согласовать процесс с клиникой и анамнезом.

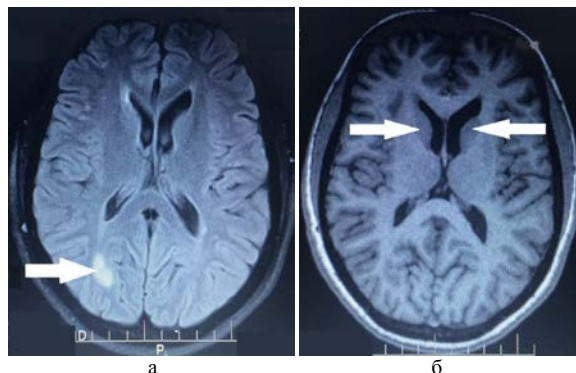


Рис. 7. МРТ головного мозга пациентки А. через три месяца после заболевания. Новый очаг в правой затылочной доле в T₂– взвешенном изображении (а), гипоинтенсивные очаги в режиме T₁ (б)

Заключение

Описанные клинические наблюдения в сопоставлении с литературными данными свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения и поиска эффективной коррекции неврологических расстройств у пациентов после трансплантации внутренних органов.

При лечении пациентов данной категории необходимы мониторинг уровня иммунодепрессантов в плазме крови, а также использование методов нейровизуализации при появлении неврологических симптомов. Пациентам после трансплантации внутренних органов, принимающим иммуносупрессивную терапию такролимусом, у которых возникают неврологические симптомы, связанные с развитием нейротоксичности, следует уменьшить дозу препарата назначенного ранее или заменить препарат, например, на другой ингибитор кальциневрина, такой как циклоспорин. У некоторых пациентов переход от такролимуса к циклоспорину приводит к медленному регрессу клинических симптомов. Также пациенту может быть назначена схема иммуносупрессивной терапии без назначения ингибиторов кальциневрина. Например, такролимус может быть заменен на сиролимус или эверолимус, или пациент может получать ежемесячные инфузии белатацепта [8]. При возникновении осложнений проводить адекватную терапию.

Сведения об авторах статьи:

Хасанова Элона Рустэмовна – аспирант кафедры неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: preys1@yandex.ru.

Бахтиярова Клара Закиевна – д.м.н., профессор кафедры неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, руководитель республиканского центра «Рассеянный склероз» ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: 8 (347)248-23-01. E-mail: bsmu-neuro@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Парфенов, В.А. Неврологические осложнения пересадки почки / Н.Н. Яхно// Болезни нервной системы. – М.: МЕДИЦИНА, 2007. – Т. 2. – 346 с.
2. Neurologic complications in adult living donor liver transplant recipients / B. Kim [et al.] // Clin. Transplant. – 2007. – Vol. 21, № 4. – P. 544-547.
3. Neurologic complications of FK 506 / B. Eidelman [et al.] // Transplant. Proc. – 1991. – Vol. 23, № 3. – P. 175-178.
4. Singh, N. Immunosuppressive-associated leukoencephalopathy in organ transplant recipients / N. Singh, A. Bonham, M. Fukui // Transplantation. – 2000. – Vol. 69, № 4. – P. 467-472.
5. Similar clinical presentation of neurotoxicity following FK 506 and cyclosporine in a liver transplant recipient / C. Freise [et al.] // Transplant. Proc. – 1991. – Vol. 23. – P. 3173-3174.
6. Posterior reversible encephalopathy syndrome: utility of fluid-attenuated inversion recovery MR Imaging in the detection of cortical and subcortical lesions / S. Casey [et al.] // Am. J. Neuroradiol. – 2000. – Vol. 21, № 1. – P. 199-206.
7. MRI in seven cases of tacrolimus (FK-506) encephalopathy: utility of FLAIR and diffusion-weighted imaging / M. Furukawa [et al.] // Neuroradiology. – 2001. – Vol. 43. – P. 615-621.
8. Al Masri O. Recovery of tacrolimus-associated brachial neuritis after conversion to everolimus in a pediatric renal transplant recipient-case report and review of the literature / O. Al Masri, W. Fathallah, S. Quader // Pediatr. Transplant. – 2008. – Vol. 12, № 8. – P. 914-917.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616-036.13

© А.Р. Асадуллин, А.В. Анцыборов, 2017

А.Р. Асадуллин¹, А.В. Анцыборов²

НОВЫЕ ПСИХОАКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА:

КОНЕЦ ЭВОЛЮЦИИ НАРКОТИКОВ ИЛИ ПЕРВАЯ СТУПЕНЬ?

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²Медицинский центр «Ковчег», Ростовская область, х. Курган

В последние 10-15 лет во всем мире отмечается полиморфизм привычной картины наркотизации, характеризующийся ростом предложений новых психоактивных веществ (НПАВ), что приводит не только к изменению клинической картины наркотизации, но и появлению новых социальных проблем. Контролирующие органы, такие как UNIDOC, отмечают, что ежегодно синтезируется несколько сотен НПАВ с целью замены тех веществ, оборот которых уже запрещен на законодательном уровне. Настоящий обзор выполнен с целью обновления накопленных данных о НПАВ, которые появились на нелегальном рынке, заменив собой те вещества, которые запрещены на законодательном уровне. Описаны психофармакологические свойства НПАВ, метаболизм, способы употребления, клинические особенности, связанные с употреблением.

Ключевые слова: новые психоактивные вещества, синтетические каннабиметики, синтетические катиноны, психостимуляторы, метоксетамин, психоделики.

A.R. Asadullin, A.V. Antsyborov

NEW PSYCHOACTIVE SUBSTANCES:

THE END OF DRUG EVOLUTION OR THE FIRST STEP?

In the last 10-15 years the world witnesses the polymorphism of the usual pattern of drug addiction, characterized by an increase in the supply of new psychoactive substances (NPS), which leads not only to the change in clinical drug addiction, but also to the emergence of new social problems. Regulatory authorities, such as UNIDOC note that each year several hundred NPS are being synthesized, in order to "replace" those substances, the circulation of which is banned at the legislative level. This review is performed to update the historical records of new generations of NPS that have appeared on the illicit market, "replacing" those substances that are prohibited at the legislative level. This paper describes psychotropic properties, metabolism, methods of consumption, clinical features, associated with use of NPS.

Key words: new psychoactive substances, synthetic cannabimetics, synthetic cathinone, psychostimulants, methoxethamine, psychedelics.

В последние 10-15 лет во всем мире отмечаются быстрый рост и широкая доступность новых психоактивных веществ (НПАВ). Данная группа веществ с легкостью приобретается в сети интернет и у подпольных распространителей [1,2]. С целью ухода от уголовного преследования производители наносят на упаковки с наркотическими веществами такие надписи, как «не для употребления человеком», «только для исследовательских целей» [15]. Согласно данным системы раннего предупреждения распространения новых наркотических средств Европейского Союза (EWS), за период с мая 2005 года по декабрь 2014 года на нелегальном рынке появилось более 418 новых психоактивных веществ. В течение 2014 года было зарегистрировано 101 новое вещество, из них 31 вещество принадлежит к группе синтетических катинонов, 30 – к группе синтетических каннабимиметиков, 9 веществ – к группе фенэтиламинов [14]. По данным опроса, проведенного в 80 странах, из них в 70 наблюдается появление новых психоактивных веществ в среде наркопотребителей, являющихся жителями этих стран [12]. Основываясь на различных оценках экспертов

стран Европейского Союза, около 2,9 миллиона человек в возрасте 15-24 лет (5% от общего числа населения ЕС) пробовали или постоянно употребляют наркотические вещества из группы НПАВ [13]. Угрожающие темпы распространения НПАВ стимулируют развитие эффективных лабораторных методов диагностики, направленных на выявление данных веществ в биологических средах человеческого организма (сыворотка крови, моча, слюна, волосы). На сегодняшний день в данных методиках используются: жидкостная хроматография, тандемная масс-спектрометрия, газовая хроматография/масс-спектрометрия, матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация (MALDI) в сочетании с время-пролётным масс-анализатором, квадрупольным масс-анализатором, а также методы иммуноферментного анализа [6-8].

Общепринятой мировой классификации НПАВ на сегодняшний день не существует. Имеющиеся классификации имеют ряд недостатков, зачастую связанных с отсутствием клинической составляющей и упором на химическое строение веществ. Принято различать следующие химические соединения, вхо-

дящие в группу НПАВ: синтетические каннабимиметики, синтетические катиноны, фенэтиламины, пиперазины, кетамин и фенциклидинподобные вещества, триптамины, бензофураны, синтетические опиоиды, синтетические бензодиазепины [11]. Синтетические каннабимиметики и синтетические катиноны представляют собой наиболее распространенные группы НПАВ. По данным Европола данные соединения составляют около 2/3 рынка наркотиков в странах Европейского Союза [13].

Синтетические каннабимиметики (SCS)

Синтетические каннабиноиды появились на нелегальном рынке наркотиков в середине 2000-х годов. С этого времени количество вновь синтезированных веществ, представителей этого класса, постоянно растет [11;15]. Согласно представленным данным EWS за 2014 год, общее количество синтетических каннабиноидов составило 134 типа, что позволяет говорить о данной группе веществ, как о наибольшей составляющей среди всех НПАВ [7]. Синтетические каннабимиметики распространяются под различными названиями, наиболее распространенными среди них являются «спайсы» в странах Восточной Европы, «K2» в США, «Kronic» в Австралии и Новой Зеландии [9]. Для конечных потребителей спайсы представляют собой травяную смесь, завернутую в металлическую фольгу. Большинство SCS производится на территории Китая. Сухое вещество после растворения в ацетоне, этаноле или метаноле распыляется на высушенные и измельченные травы (мелисса, мята, тимьян и др.). Наличие трав в каждой дозе спайсов вызывает ложное впечатление у потребителей о натуральности продукта. Большинство спайсов содержат несколько разновидностей SCS, что в конечном итоге увеличивает риск передозировки и возникновения острых отравлений. Известно, что SCS по химической структуре делятся на 14 классов, не связанных с Δ -9 тетрагидроканнабинолом (Δ -9 ТГК), и зачастую характеризуются разными путями метаболизма и степенью токсичности [11, 14]. Несмотря на ощутимые различия в химической структуре, все SCS являются жирорастворимыми, неполярными веществами, которые состоят из 20-26 атомов углерода, что объясняет их высокую летучесть при курении [11]. Первое поколение SCS в основном представлено классом JWH-соединений, первоначально синтезированными в лаборатории доктора Джона У. Хаффмана, химика-фармаколога Клемсонского университета (Клемсон, США). В течение

2014-2016гг. на подпольном рынке появились новые разновидности SCS: UR-144, 5F-UR-144 (XLR- 11), PB-22 (QUPIC, которая, по сути, является аналогом JWH-18, отличающаяся наличием в структуре 8-гидроксифенола, заменившего нафталиновую группу JWH-18), 5F-PB-22, BB-22 (QUCHIC – структурно сходен с PB-22), AB-PINACA, 5F-AB-PINACA, ADB-PINACA AKB-48 (APINACA), 5F-AKB-48, AB-FUBINACA [12]. Необходимо отметить, что замещение в структурах веществ новой генерации SCS фтора на пентилиндоли или пентилиндазол усиливает действие SCS на организм, увеличивает время максимальной плазменной концентрации, продлевает период полувыведения.

Соединение UR-144 ('KM X-1') синтезировано в лаборатории фармацевтического концерна Abbott Laboratories с целью изучения селективных агонистов каннабиноидных рецепторов CB2R [8]. Данный тип SCS избирательно связывается с периферическими CB2R-рецепторами, оказывая незначительное влияние на CB1R головного мозга [5]. 5F-UR-144 (XLR-11) – 5-фторированный аналог UR-144 – является мощным полным агонистом CB1R- и CB2R-рецепторов. В серии лабораторных опытов оба соединения демонстрируют характерную «каннабиноидную тетраду» эффектов: гипотермию, аналгезию, катаlepsию, угнетение двигательной активности. Вызванные эффекты были нивелированы применением препарата Rimonabant – обратного агониста каннабиноидных рецепторов. Сила воздействия UR-144 и XLR-11 на человеческий организм в несколько раз больше по сравнению с Δ -9 ТГК, что доказано в исследованиях на мышах в условиях дискриминации [12]. Первые описанные в рецензируемой литературе случаи употребления PB-22 и его фторированного аналога классов 5F-PB-22 и BB-22, были отмечены в Японии в начале 2013 года [14]. Рост спроса среди потребителей Японии, студентов старших курсов колледжей и университетов, на SCS классов PB-22 и 5F-PB-22, указывает на то, что данные SCS заменили запрещенные законом UR-144 и XLR-11 [13]. По данным некоторых авторов, употребление PB-22 и 5F-PB-22 может существенно снижать двигательную активность на период от 120 до 150 минут [10]. Многочисленные литературные данные указывают о возможности SCS оказывать токсическое влияние на клеточном уровне [9-11]. Метаболизм нового поколения SCS является объектом повышенного интереса со стороны многих исследователей [13]. Нерешенной

проблемой остаются активные метаболиты SCS, в частности UR-144 и XLR-11 [4], их способность оказывать психотропные эффекты. Метаболиты фторированных аналогов SCS первого поколения при дальнейшем изучении могут иметь огромное аналитическое и фармакокинетическое значение. Так, например, типирование уникальных метаболитов фторированных SCS второго поколения, будет значимым фактором при обнаружении предполагаемого употребления каннабимиметиков. Продолжительность психотропного действия SCS, подвергшихся процессу фторирования, значительно выше, чем у аналогов первого поколения [4]. Постоянно увеличивающееся число SCS нового поколения с усиленным психотропным эффектом несет в себе огромную общественную опасность. Рост толерантности при употреблении нового поколения SCS в связи с измененной химической их структурой происходит значительно быстрее, чем у SCS первого поколения. Структура и динамика абстинентного синдрома у веществ второго поколения также изменились: увеличилась длительность период абстиненции, степень выраженности обязательных и факультативных симптомов [12]. Согласно данным Национального центра по изучению ядов (США), число зарегистрированных случаев обращений за неотложной медицинской помощью возросло с 349 обращений в январе 2015 года до 1501 обращения в апреле 2015 года [14]. За две недели июля 2015 года более 200 человек были госпитализированы в Польше после употребления SCS «MOCARZ». Почти все госпитализированные проходили лечение в условиях реанимационного отделения, один человек умер. При токсикологическом анализе были обнаружены UR-144, BB-22, 5F-PB22, XLR-144, AB-CHMINACA [13,14].

Весьма ограниченное число исследований посвящено влиянию SCS нового поколения на человека. В опубликованных клинических наблюдениях отмечается развитие острой почечной недостаточности после курения спайсов нового поколения. К начальным симптомам острого отравления SCS нового поколения некоторые авторы относят выраженную тошноту, рвоту, симптомы раздражения брюшины [14]. При клиническом исследовании выявляются: повышение уровня сывороточного креатинина, азота мочевины, острое повреждение почечных канальцев. После выполнения лабораторных тестов чаще выявляются UR-144, XLR-11 [12]. При курении ADB-PINACA на пике интоксикации

наблюдаются: выраженная тревога, немотивированная агрессия, расстройства психотического уровня (нарушение сознания различного по глубине, нарушение ориентировки, отрывочные, несистематизированные бредовые идеи), миоклонии, сонливость, ареактивность, метаболический ацидоз, гипокалемия, описаны случаи острых ишемических нарушений сердца [4, 13]. Употребление PB-22 и 5F-PB-22 является наиболее частой причиной летальных исходов [8, 15]. По мере увеличения числа SCS нового поколения растет количество случаев управления автомобилем транспортом после курения спайсов второго поколения. Наиболее частыми веществами, выявляемыми у водителей, являются UR-144, XLR-11, APINACA, 5F-APINACA, AB-PINACA, AB-CHMINACA [12]. При проведении медицинского освидетельствования у водителей были выявлены следующие нарушения: угнетение фотореакций, дизартрия, головокружение, явления выраженной мозжечковой атаксии, когнитивные нарушения различной глубины [12].

Синтетические катиноны

Синтетические катиноны представляют собой большую группу b-кетосоединений амфетамина, производных катинона – активного алкалоида растения кат (*Catha edulis*). В середине 2000-х годов данная группа веществ появилась на нелегальном рынке рекреационных наркотиков в качестве альтернативы контролируемых законом психостимуляторов: амфетамина, 3,4-метилendioксиметамфетамина (МДМА), метамфетамина, и стала известна широкому кругу потребителей под названиями «набор для химических исследований» или «соль для ванн» [9]. В период между 2005 и 2014 годами в международную базу данных EWS было внесено 80 разновидностей наркотических веществ данной группы [13]. Из множества разновидностей синтетических катинонов лидирующие позиции по распространению и популярности среди потребителей занимают: мефедрон, метилон, 3,4-диметоксипировалерон (MDPV). После принятия мер законодательного характера в отношении первого поколения синтетических катинонов в большинстве стран мира подпольные производители заполнили нелегальный рынок новыми аналогами запрещенных веществ: 4-метил-N-этилкатинон (4-мec), 4'-метил- α -пирролидинопропиофенон (4-MePPP; 4-MPPP), α -пирролидиновалерофенон (α -PVP) – аналог MDPV [15]. Таблетки, содержащие α -PVP, продаются под наименованием «экстази». Наркотики, содержащие α -PVP, в

разных странах продают под привлекательными названиями «Огненный шар», «Скорость» и т.д. Психофармакологические свойства синтетических катинонов обусловлены запуском механизмов, ведущих к увеличению внеклеточного содержания уровня различных нейромедиаторов: норадреналина (NA), дофамина (DA), серотонина (5-HT) [3]. Главенствующая роль в данном процессе принадлежит двум механизмам. Во-первых, синтетические катиноны при попадании в организм вступают во взаимодействие с белками системы транспорта моноаминов: NET (транспорт норадреналина), DAT (транспорт дофамина) и SERT (транспорт серотонина), ингибируя обратный захват соответствующих нейромедиаторов. Селективность по отношению к каждому нейромедиатору при этом сильно варьирует [11, 13]. Во-вторых, некоторые соединения синтетических катинонов могут сами выступать в роли транспорта веществ, способствующих выбросу нейромедиаторов из внутриклеточного пространства, и в роли ингибиторов VMAT2 [14]. Знание механизмов действия синтетических катинонов на человеческий организм играет важную роль при прогнозировании «индекса токсичности» данных веществ. При этом, как ответить на вопрос о том, все ли синтетические катиноны обладают нейротоксичностью, если да, то в какой степени и при каких условиях – этот вопрос в настоящее время остается без ответа. Другая важная проблема для врачей-клиницистов – это гепатотоксичность катинонов. Первые экспериментальные данные о гепатотоксичности наиболее распространенных синтетических катинонов, включая 4-МЕС, опубликованы в рецензируемой литературе [7]. В исследованиях на лабораторных мышах доказано дозозависимое влияние 4-МЕС на жизнеспособность гепатоцитов. При этом гепатотоксическое действие 4-МЕС оказалось слабее, чем у MDMA, который выступал в роли эталонного вещества [7]. Изменения в структурных формулах нового поколения синтетических катинонов вызывают изменения их психофармакологических свойств [7]. 4-MePPP действует только как блокатор транспорта дофамина с низкой активностью в отношении транспорта серотонина. При этом 4-МЕС является неселективным ингибитором транспорта дофамина, норадреналина и серотонина [3]. Действие 4-МЕС на организм человека можно назвать гибридным: выступая в роли субстрата транспорта серотонина, он одновременно является блокатором транспорта дофамина и норадреналина [15]. Мощный

потенциал действия 4-МЕС на организм человека схож с тем, который возникает при употреблении мефедрона. Аналог MDPV- α -PVP незначительно влияет на транспорт серотонина, при этом оказывая мощное действие на ингибирование аптейка катехоламинов [14]. Употребление 4-МЕС вызывает незначительную моторную активность, а при употреблении 4-MePPP происходит значительное увеличение двигательной активности за счет выраженного влияния на транспорт дофамина [10]. Действие α -PVP максимально приближено к действию кокаина [9, 11]. Приведенные выше данные указывают на то, что наркотенный потенциал второго поколения синтетических катинонов в несколько раз выше аналогичного показателя в сравнении с первой генерацией данной группы наркотических веществ. При анализе записей на форумах потребителей можно сделать вывод о том, что наиболее популярными методами употребления 4-МЕС являются интраназальный и пероральный с частым сочетанием обоих [8]. Многие потребители 4-МЕС быстро отказываются от интраназального употребления из-за повреждения слизистой оболочки носовых ходов и развития в дальнейшем хронического ринита [8]. Первоначальный эффект после употребления 4-МЕС развивается в течение 10-15 минут и длится около 2-3 часов. Большинство потребителей в качестве основных проявлений употребления 4-МЕС отмечают эйфорию, ощущение полного расслабления, гиперакцию. Из побочных явлений, связанных с употреблением 4-МЕС, наиболее часто потребители указывают на учащение сердечных сокращений, нарушение сна, выраженный акрогипергидроз, фибриллярные подергивания различных мышечных групп, головокружение, тошноту, рвоту, бруксизм [8].

Вещество α -PVP употребляют перорально, сублингвально, интраназально, посредством курения, парентерально и ректально. Начальная доза наркотика составляет от 5 до 20 мг, максимальная доза достигает 30-40 мг при интраназальном употреблении. Для перорального употребления диапазон доз составляет от 5-25 мг минимально до 45-70 мг максимально. Если наркотик используется парентерально, то диапазон доз составляет от 2-5 мг минимально до 10-20 мг максимально [9, 12]. Наиболее частыми симптомами передозировки α -PVP являются: учащение частоты сердечных сокращений, мидриаз, аутоскопические экстракампинные галлюцинации, выраженная тревога, доходящая до степени тревожного раптусы, интенционный тремор, гипертермия,

акрогипергидроз, острые, транзиторные паранойяльные нарушения психотического уровня [4]. Описан случай неонатального синдрома отмены 4-МЕС, проявляющегося в повышенной возбудимости ребенка, постоянном крике, гипертонусе конечностей, оживлении сухожильных рефлексов [15]. В научной литературе описано более ста летальных случаев, находящихся в причинно-следственной связи с употреблением α -PVP [7,9].

Галлюциногены (психоделики)

Метоксетамин является структурным аналогом кетамина, у которого два атома хлора входят в фенильное кольцо, а N-метиламиновая группа кетамина заменена на 3-метокси и N-этиламиновые группы. Первые сообщения о данном наркотике появились в мае 2010 года. В них Метоксетамин назывался согласно терминологии подпольных производителей «законной» и «дружелюбной» заменой кетамину [6]. С 2013 года Метоксетамин стал наиболее выявляемым наркотиком из группы НПАВ в некоторых скандинавских странах, а также в Нидерландах [6]. Метоксетамин распространяется в виде порошка под следующими сленговыми названиями: «МХЕ», «Мехху», «МЕХ», «Кмах», «Minx» и др. Порошковые смеси часто содержат другие НПАВ – синтетические катиноны (метилон, мефедрон, MDPV), синтетические каннабиметики (AM-2201, JWH-018). Также в смеси могут содержаться бензодиазепины, кетамин, амфетамин, MDMA, морфин и героин [8,9]. По причине сходства с кетаминотипическим Метоксетамин имеет сродство к NMDA-рецепторам и незначительное сродство к процессу транспорта серотонина [13]. Доказано, что Метоксетамин обладает высоким аддиктивным потенциалом [10]. Метаболиты Метоксетамина в основном выводятся с мочой [14]. Наиболее распространёнными способами употребления Метоксетамина являются интраназальный, пероральный, достаточно редкими способами являются сублингвальный, ректальный и парентеральный способы употребления [14]. Типичные дозы для употребления наркотика от 20 до 60 мг – при интраназальном употреблении; от 40 до 60 мг – при пероральном употреблении; от 15 до 30 мг – при внутримышечном введении. Продолжительность действия напрямую зависит от путей введения и соответствует 2,5 – 4 часам при интраназальном употреблении, 3 – 5 часам при пероральном употреблении и 2 – 3 часам при внутримышечном введении [13]. Первоначальные эффекты сводятся к развитию эйфории, повышению эмпатии, легкости в установлении социальных связей, ощущения покоя. В даль-

нейшем появляются яркие фотопсии, гиперкузия (особенно в отношении музыки), постепенно нарастает рефлексия, присоединяется ощущение «раздвоения» между душой и телом, актуализируются значимые переживания, при повышении дозы может отмечаться различной степени тяжести деперсонализация [12]. Согласно клиническим опросам потребителей Метоксетамина диссоциативные эффекты наркотика могут продолжаться до 24 часов [13]. При повышении дозы наркотического вещества могут отмечаться речевые нарушения (дизартрия вплоть до афазии), нарушения течения времени (тахи- и брадихрония), нарушение внимания вплоть до апрозексии, нарушение координации движений, схемы тела, острые паранойяльные нарушения психотического уровня, восприятия расстояния, психомоторное возбуждение [4-6,14].

Дифенидин и 2-метоксидифенидин. После принятия законодательных мер запретительного характера в отношении Метоксетамина во многих странах на нелегальном рынке появились новые диссоциативные наркотики, производные пиперидина, являющиеся антагонистами NMDA-рецепторов. Самыми распространёнными веществами данной группы являются Дифенидин и 2-метоксидифенидин (МХР, 2-MXP) [8]. Широко распространёнными методами употребления являются пероральный, интраназальный и сублингвальный. Средние дозы наркотика составляют от 30 до 80 мг. Первоначальные эффекты сводятся к возникновению эйфории, повышению эмпатии. В дальнейшем присоединяются стимулирующий эффект и диссоциативные нарушения, нередко эпизоды слуховых и зрительных галлюцинаций. Отмеченные эффекты могут сохраняться в состоянии достаточно длительное время – от 7 до 12 часов. К побочным действиям относятся: алгические нарушения в области сердца, нарушения ритма сердца, гипертермия, угнетение дыхания, миоклонии, нарушения долговременной памяти, различные парестезии [8].

Заключение

Основными факторами популярности НПАВ являются агрессивная маркетинговая стратегия нелегальных производителей, декларируемая мнимая безопасность по сравнению со ставшими уже классическими наркотиками, легкая доступность через сеть Интернет и мессенджеры, поддерживающие тоннельное шифрование, законодательные бреши, трудности обнаружения в биологических средах при скрининге. Незначительные изменения в формуле уже запрещённых законом первого поколения НПАВ обуславливают

большие различия в биологической активности, фармакокинетики и возможности лабораторной идентификации новых веществ. Факторами риска для потребителей второго поколения НПАВ являются измененная концентрация основного действующего вещества, отсутствие информации об активных веществах, содержащихся в смесях («миксах»), эффективных инструментов для проведения лечебных мероприятий (нет стандартов и протоколов ведения пациентов с отравлениями НПАВ как первого, так и второго поколения). Практически ничего не известно о путях метаболизма НПАВ второго поколения, их взаимодействии с другими ксенобиотиками, включая лекарственные средства. Данная ситуация особо подчеркивает необходимость в скорейшей разработке высокочувствительных аналитических методов для обнаружения и количественного анализа метаболитов НПАВ как первого, так и второго поколения. Другим важным аспектом, требующим разработки,

является изучение токсического действия НПАВ на клеточном уровне и общетоксического действия метаболитов НПАВ второго поколения. Следует признать, что законодательные ограничения, принятые во многих странах мира по отношению к НПАВ, отстают на шаг от подпольных производителей, что напоминает игру в «камень – ножницы – бумага». Сложность данной ситуации заключается в том, что вещества, не включенные в список запрещенных, могут достаточно продолжительное время находиться в свободном доступе, увеличивая процент неотложных госпитализаций в отделения токсикологии, реанимации, наркологии. Силы профессионального сообщества должны быть направлены на изучение НПАВ, выработку диагностических критериев острой интоксикации, синдрома зависимости, состояний отмены, связанных с употреблением НПАВ, разработку эффективных лечебных подходов и протоколов ведения пациентов.

Сведения об авторах статьи:

Асадуллин Азат Раилевич – к.м.н., доцент кафедры психиатрии и наркологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: droar@yandex.ru.

Анцыборов Андрей Викторович – зав. стационаром медицинского центра «Ковчег». Адрес: 346741, Ростовская область, Азовский район, х. Курган, ул. Береговая, 586. E-mail: andrei.v.ancyborov@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асадуллин, А.Р. Катиноны. Новая реальность / А.Р. Асадуллин, Э.А. Ахметова, А.Ю. Ненастьева // Наркология. – 2017. – № 1. – С. 87-92.
2. Ахметова, Э.А. Дисгармоничная семья как фактор формирования зависимости к новым синтетическим «дизайнерским» наркотикам / Э.А. Ахметова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. – № 1. – С. 15-20.
3. Кибитов, А.О. Клиническая генетика наркологических заболеваний: роль генов системы дофамина / А.О. Кибитов // Вопросы наркологии. – 2013. – № 6. – С. 60-80.
4. Мрыхин, В.В. Психиатрические аспекты употребления дизайнерских наркотиков и новых психоактивных веществ / В.В. Мрыхин, А.В. Анцыборов // Интерактивная наука. – 2017. – № 12. – С. 64-74.
5. Особенности распространности и потребления синтетических дизайнерских наркотических средств на территории Республики Башкортостан / В.Л. Юлдашев [и др.] // Сибирский вестник психиатрии и наркологии – 2016. – № 3. – С. 69-75.
6. Adamowicz, P. Simple and rapid screening procedure for 143 new psychoactive substances by liquid chromatography-tandem mass spectrometry / P. Adamowicz, B. Tokarczyk // Drug Test. Anal. – 2015. doi: 10.1002/dta.1815.
7. Raising awareness of new psychoactive substances: chemical analysis and in vitro toxicity screening of 'legal high' packages containing synthetic cathinones / A.M. Araújo [et al.] // Arch. Toxicol. – 2015. – Vol. 89. – P. 757-771.
8. Four postmortem case reports with quantitative detection of the synthetic cannabinoid, 5F-PB-22 / G. Behonick [et al.] // J. Anal. Toxicol. – 2014. – Vol. 38. – P. 559-562.
9. Impact of a synthetic cannabinoid (CP-47,497-C8) on protein expression in human cells: evidence for induction of inflammation and DNA damage / A. Bileck [et al.] // Biomed. Life Sci. – 2015. – Vol. 969. – P. 272-284.
10. Synthetic cannabinoids: epidemiology, pharmacodynamics, and clinical implications / M.S. Castaneto [et al.] // Drug Alcohol Depend. – 2014. – Vol. 144. – P. 12-41.
11. Corazza, O. From "Special K" to "Special M": the evolution of the recreational use of ketamine and methoxetamine / O. Corazza, S. Assi, F. Schifano // CNS Neurosci. Ther. – 2013. – Vol. 19. – P. 454-460.
12. EMCDDA, 2014a. European Drug Report 2014a. Trends and developments. URL: http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_228272_EN_TDAT14001ENN.pdf. Accessed on October 22, 2016.
13. Gatch, M.B. Δ9-Tetrahydrocannabinol-like effects of novel synthetic cannabinoids found on the gray market / M.B. Gatch, M.J. Forster // Behav. Pharmacol. – 2015. – Vol. 26. – P. 460-468.
14. Pharmacology of novel synthetic stimulants structurally related to the "bath salts" constituent 3,4-methylenedioxypropylvalerone (MDPV) / J.A. Marusch [et al.] // Neuropharmacology. – 2014. – Vol. 87. – P. 206-213.
15. Neonatal withdrawal syndrome after chronic maternal consumption of 4-methylethcathinone / S. Pichini [et al.] // Forensic Sci. Int. – 2014. – Vol. 245. – P. 33-35.

Т.И. Биккузин

**ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК
В ЛЕЧЕНИИ РОГОВИЧНОЙ ДИСТРОФИИ ГЛАЗА***ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

Низкая эффективность терапевтического лечения, частые случаи отторжения трансплантата и недостаток донорского материала обуславливают необходимость поиска более совершенных методов лечения роговичных дистрофий глаза. В статье описаны возможности современных стволовых клеточных технологий в лечении дистрофических изменений роговицы, рассмотрены типы стволовых клеток, их особенности, обсуждаются успехи клинического применения стволовых клеток в комплексном лечении заболеваний роговицы.

Ключевые слова: стволовая клетка, офтальмология, дистрофия роговицы, клеточная терапия, трансплантология.

T.I. Bikkuzin

**STEM CELLS USE PERSPECTIVES IN TREATMENT
OF HUMAN CORNEAL DYSTROPHY**

Low efficacy of therapy, frequent transplant rejections and lack of donor material determine the necessity to look for more advanced methods to treat corneal dystrophies. This paper describes potential of up-to-date stem cell technologies in treatment of corneal dystrophies. The article views the types of stem cells, their features. Success of clinical application of stem cells in a complex treatment of corneal diseases are also discusses here.

Key words: stem cell, ophthalmology, corneal dystrophy, cell therapy, transplantology.

Одной из ведущих причин слепоты и слабовидения в мире является дистрофия роговицы. Значительной части пациентов с тяжелой формой данной патологии проводят трансплантацию роговицы (сквозную или послойную). В 2000 году на территории США для трансплантации было использовано более 45000 единиц роговичного донорского материала. За последние 10 лет частота клинических случаев, требующих трансплантации, увеличилась вследствие динамического развития катарактальной хирургии и ламинарной кератопластики [18]. Однако современные методы кератопластики имеют ряд нерешенных проблем, таких как: дефицит донорского материала, отторжение трансплантата, внутриглазное кровотечение и нарушение внутриглазного давления в послеоперационный период. Многообещающим направлением медицины, лишенным данных недостатков, являются стволовые клеточные технологии.

Впервые термин «стволовая клетка» («Stammzelle») был дан российским ученым Александром Максимовым в 1908 году [33]. Till и MacCulloch в 1963 году доказали, что кроветворные клетки мыши содержат родоначальные элементы, способные восстанавливать кроветворение всех линий дифференцировки [9]. В последующие годы многие ученые, среди которых были М. Kaufman, М. Evans, J. Tomson, S. Yamanaka, внесли весомый вклад в развитие учения о стволовых клетках [15,48,51]. В 1999 году по версии журнала «Science» открытие эмбриональных стволовых клеток (ЭСК) было признано тре-

тым по значимости событием в биологии после расшифровки двойной спирали ДНК и программы «Геном человека» [1].

Стволовые клетки (СК) представляют собой пул запасных недифференцированных клеток организма, способных к самовоспроизведению в течение всей жизни и дифференцировке в специализированные ткани [1,29]. Если СК культивируются не в условиях организма, то они не подчиняются правилу Хейфлика, согласно которому клетка должна пройти определённый период циклов размножения, после чего она прекращает размножаться [23]. СК по своему происхождению делят на эмбриональные, фетальные, СК пуповинной крови, соматические стволовые клетки взрослого человека и индуцированные плюрипотентные стволовые клетки [3, 29].

С 5-го по 75-й день эмбрионального развития из зародыша человека можно выделить эмбриональные стволовые клетки. Они плюрипотентны, т.е. способны дифференцироваться в практически любые клеточные линии человека. Мультипотентные СК можно получить из абортного материала или из плацентарно-пуповиной крови, собранной после рождения ребенка. Потенциал мультипотентных клеток, как правило, ограничен пределами одного зародышевого листка [3,4,29].

СК содержатся в организме взрослого человека. В настоящее время описаны гемопоэтические, эпидермальные, мезенхимальные, нервные, СК печени, пульпы зуба, слизистой полости рта, лимба роговицы и др. Пред-

полагается, что такие тканеспецифичные соматические стволовые клетки (ССК) способны дифференцироваться только в определенный тип ткани, т.е. они являются (уни-) бипотентными. Однако согласно данным исследований за последние десятилетия мезенхимальные стволовые клетки (МСК), обнаруженные практически во всех тканях и органах человека, могут считаться мультипотентными [3,30].

Новую волну интереса к стволовым клеткам в 2006 году породило открытие индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) нобелевским лауреатом S. Yamanaka [48]. Де-факто, это соматические клетки, перепрограммированные до состояния потентности стволовых клеток с помощью экспрессии генов всего четырех транскрипционных факторов: Oct4, Sox2, c-Мус, Klf4. Полученные клетки приобретают способность к бесконечному самообновлению и имеют дифференционный потенциал, сравнимый с ЭСК. Возможность получения аутогенных ИПСК от пациента и дифференциация их в безлимитный источник органоспецифичных тканей, не подверженных иммунологическим реакциям со стороны реципиента, открывает множество разнообразных путей применения данной технологии в практической медицине ближайшего будущего [48,49]. В настоящее время можно выделить два основных клинических направления применения стволовых клеток:

1. Клеточная терапия – введение в организм суспензии стволовых и (или) соматических специализированных клеток для стимуляции роста, репарации или регенерации тканей.

2. Трансплантация биоинженерных клеточно-тканевых конструкций – создание имплантата на основе трехмерной биополимерной матрицы, засеянной СК, для полной или частичной компенсации поврежденных тканей и восстановления их специфических функций.

По мнению ряда исследователей с помощью биоинженерных конструкций искусственной роговицы представляется возможным добиться не только прозрачности, заданной рефракции и восстановления предметного зрения, но и исключить риск переноса опасных инфекций от донора реципиенту, нивелировать риск развития реакции отторжения, а также свести к минимуму иммуносупрессивную терапию [2].

Ведущие страны мира проводят исследования по возможному применению СК при лечении самых различных заболеваний. Основное внимание в ходе этих экспериментов и

исследований уделялось изучению особенностей поведения СК в лабораторных условиях, а также разработке методик дифференцировки СК. В последние десятилетия разработка методик велась на доклиническом уровне: доказана была безопасность применения СК, их иммуномодулирующая активность и способность к распределению в тканях организма. Сегодня в медицинской практике во всем мире уже используют протоколы с применением СК в неврологии, дерматологии, эндокринологии, ортопедии, при лечении сердечно-сосудистых, аутоиммунных и многих других заболеваний. Кроме того, вся разработанная технология печати органов на биопринтерах так или иначе базируется на использовании СК [4, 30]. Такой широкий спектр возможностей применения СК в регенеративной медицине обусловлен их шестью ключевыми особенностями [4,29,30,49]:

- состояние неспециализированности – клетки не выполняют никакой специальной работы в организме, ограничиваясь ролью «резервного пула»;

- асимметричное деление – при митозе СК образуются две дочерние клетки, одна из которых является полной копией материнской и способна самообновляться, а вторая изначально детерминирована и обладает определенной потенцией к дифференцировке [3];

- потентность – СК является прародительницей более 240 типов клеток нашего организма;

- «паракринный эффект» – СК выделяют в организм особую группу биологически активных веществ, которые оказывают противовоспалительное, трофическое или иммуномодулирующее действия на восстанавливаемую ткань [27];

- эффект пластичности – более свойственен для высокопотентных СК. При введении обратно в организм после культивирования СК способны принимать фенотип той ткани, в которую они попали;

- эффект «Хоуминга»/хемотаксиса – способность тканеспецифичных СК находить зону повреждения и фиксироваться в ней, следуя биохимическим сигналам, поступающим из области, нуждающейся в этих клетках.

Во многом благодаря этим особенностям СК занимают сегодня позиции фактора, определяющего будущее медицины. В частности, офтальмология одной из первых медицинских наук успешно использовала СК для регенеративного лечения тканей глаза. С каждым годом увеличивается число работ, по-

свящённых применению СК при лечении целого ряда глазных патологий [18,24].

Роговицей называют прозрачную аваскулярную ткань, которая в сочетании со склерой образует наружную часть глаза и выступает в качестве основного барьера против инфекции и механического повреждения внутренних структур глаза. Она состоит из трех клеточных слоев: эпителия, стромы и эндотелия и двух интерфейсов: боуеновой мембраны и десцементовой оболочки [14,55].

Некоторые дистрофические роговичные явления связаны со стволовыми клетками. В здоровом человеческом организме лимбальные стволовые клетки (ЛСК) должны обеспечивать гомеостаз эпителия и стромы. Однако при некоторых патологических нарушениях (травматические повреждения вследствие термических и химических ожогов, поражение роговицы из-за применения контактных линз, синдром Стивенса–Джонсона, глазной пемфигоид и др.) возникают дефицит или полное отсутствие лимбальных стволовых клеток, что приводит к нарушению регенерации эпителия роговицы [39,44].

Лимбальные стволовые клетки

В начале 2000-х годов в офтальмологии были разработаны методики трансплантации роговицы с применением культивированных СК, терапевтическая роль которых заключалась в оказании противовоспалительного и иммуномодулирующего эффектов, что способствовало быстрой регенерации роговицы. Наиболее приоритетном направлением роговичной клеточной терапии является использование ЛСК, которые по сути являются униотентными ССК [16,24,38,42]. В 2008 году канадская группа ученых опубликовала свои данные по трансплантации ЛСК и наблюдению за 8 пациентами на протяжении 9-и лет после трансплантации. В результате лечения у всех пациентов наблюдались улучшение зрения и реэпителизация роговицы [16]. Культивирование ЛСК *ex vivo* на подложке (например на амниотической мембране или искусственной мембране) является наиболее перспективным методом биореплантации поврежденных тканей роговицы при заболеваниях, связанных с дефицитом СК. Благодаря минимально инвазивной биопсии здорового участка лимба (этого же глаза или неповрежденного) выполняют технику культивирования ЛСК на подложке *in vitro* и затем вживляют их в пострадавший глаз. Многие группы ученых успешно опробовали данную методику на животных моделях [4,8,38,40]. В 2010 году были опубликованы результаты ряда клинических

работ по применению данного метода на пациентах с дефицитом лимбальных стволовых клеток [41]. Группа испанских ученых во главе с G. Pellegrini пролечили 112 пациентов, у 86 из которых зрение вернулось [8]. Метод заключается в следующем: неповрежденный участок ткани глаза, содержащий ЛСК, культивируется на подложке из модифицированного фибриноподобного полимера, который деградирует через некоторое время после трансплантации. Специально подобранная микросреда позволяет размножать ЛСК *in vitro* гораздо быстрее, чем они размножались бы в естественных условиях при постоянном воспалительном процессе. Пригодным для трансплантации считается фрагмент, содержащий более 3000 СК. В 2014 году авторы работы получили разрешение Европейского медицинского агентства на применение данной методики под названием «Holoclar», основанной на использовании аутогенных стволовых клеток пациента для лечения заболеваний глаз. Официальное признание подтверждает безопасность и воспроизводимость их методики.

Последние 12 лет в Японии весьма эффективно действует правительственная программа поддержки научных исследований по применению СК в офтальмологии. Например, благодаря этой программе в 2007 году японским ученым из Токийского университета удалось из одной лишь ЛСК спустя 4 недели вырастить роговицу диаметром 2 см [8]. Источником ССК для роговичной клеточной терапии помимо лимба может быть слизистая оболочка рта [38]. В настоящее время большое количество пациентов в Японии были пролечены лимбальными клетками, выращенными из СК слизистой оболочки ротовой полости самого пациента, пересаженными в роговицу. В 75% случаев удалось достичь хороших оптических результатов [50].

В 2014 году Shortt A.J. et al. описали клинический случай применения ЛСК-терапии для лечения пациента с синдромом Стивенса – Джонсона [45]. В течение первых двух лет наблюдались улучшение зрения и уменьшение воспалительных процессов роговицы, однако из-за прогрессирования заболевания на третий год показатели остроты зрения стали снижаться.

В 2013 году Natou et al. провели эксперимент по дифференциации человеческих ЛСК в эндотелиоподобные клетки роговицы (ЭпКР) [19]. Вслед за этим в 2017 году они успешно получают ЭпКР из соматических клеток – предшественниц кожи человека. По-

лученные клетки были позитивны к маркерам, специфичным эндотелию, среди которых были: AQP1, ZO-1, Na⁺-K⁺-ATPase, N-cadherin, VE-cadherin и Vimentin. Кроме того, роговичные трансплантаты с ЭпКР демонстрировали улучшение прозрачности и прирост толщины роговицы на кроличьих моделях в период 8-дневного наблюдения [19, 25].

Мезинхимальные стволовые клетки

Согласно мнению большинства исследователей, несмотря на то, что роговица в процессе органогенеза берет свое начало из эктодермального листка, мигрирующие МСК также играют важную роль в её формировании [5,54]. Таким образом, с начала 2000-х годов множество исследовательских работ были посвящены изучению воздействия МСК при различных повреждениях роговицы [14,27]. МСК представляют собой примитивные клетки-предшественницы, дающие начало различным типам биологических тканей, развивающихся из мезенхимы: костной, жировой, хрящевой и ряду других, а также органоспецифическим клеткам (гепатоциты, кардиоциты) [7]. Наиболее доступными источниками получения МСК являются жировая ткань и костный мозг. Leow et al. в своих исследованиях на кроликах использовали человеческие МСК, выделенные из костного мозга [32]. В данной работе был продемонстрирован свойственный некоторым СК эффект «Хоминга». МСК, вводимые системно, достигали поврежденных участков глаза и подвергались дифференцировке в роговичные стромальные клетки (кератоциты). На всем протяжении исследования (70 дней) у животных не отмечалось появлений новообразований. Другая группа ученых Ke et al. наблюдали положительный терапевтический эффект при введении аутологичных костно-мозговых МСК крысам с химическим ожогом роговицы. В результате лечения отмечались восстановление роговичного эпителия, уменьшение воспаления и неоваскуляризации и увеличения экспрессии противовоспалительных цитокинов [28].

В 2015 году было опубликовано несколько научных работ об успешном применении МСК при синдроме сухого глаза на животных [31, 52]. Villatoro et al. провели эксперимент, в котором в ткани слезных желез подопытных собак были введены МСК, выделенные из жировой ткани человека [52]. По истечении 9 месяцев на основе некоторых показателей (изменений роговицы, характера отделяемого из глаз, наличия конъюнктивальной инъекции) наблюдались признаки улуч-

шения состояния тканей слезных желез. Omoto et al. продемонстрировали опыт с успешным применением аутологичных МСК костного мозга при кератопластике на примере мышинной модели [37]. При системном введении меченых МСК, спустя 3 часа после пересадки роговицы, СК мигрировали в воспаленный участок глаза и оказывали ингибирующий эффект на локальные иммунологические реакции, что в итоге способствовало приживлению трансплантата.

Помимо стволовой клеточной терапии МСК неоднократно применялись в качестве трансплантатного материала. Alio del Barrio et al. были проведены эксперименты на животных по трансплантации человеческих МСК из жировой ткани в аллографте. Результаты исследования продемонстрировали высокую биосовместимость трансплантата и способность дифференцировки МСК в функциональные кератоциты, что подтверждалось экспрессией специфического маркера – кератокана [6]. Ученые разработали новую модель послойной кератопластики с применением аллогенной роговичной матрицы и аутологичных МСК, полученных при помощи простой процедуры липосакции.

Существует ряд научных публикаций по трансдифференцировке МСК в клетки роговицы [26,46,53]. В экспериментальной работе X. Wu et al. продемонстрировали улучшение прозрачности роговицы и увеличение ее толщины за счет трансплантации (присоединения) к задней поверхности роговицы желатиновой мембраны с культивируемыми на ней костно-мозговыми МСК. Однако верификация полученных клеток была проведена не в полной мере [53].

Эмбриональные и индуцированные плюрипотентные стволовые клетки

Несмотря на то, что сегодня практическое применение ССК уже оправдано с точки зрения понимания процессов морфогенеза и избежания онкологических осложнений, интерес ученых к ЭСК и ИПСК растет. Главным преимуществом плюрипотентных стволовых клеток является их универсальность, т.е. возможность комплексного лечения целого ряда заболеваний, что может значительно повысить эффективность и доступность клинического применения СК.

За последние 20 лет появились десятки научных публикаций по дифференциации ИПСК и ЭСК в различные клетки роговицы [12,13,34,35,43]. Имеющиеся опубликованные экспериментальные данные отражают стадии доклинических испытаний.

Группа ученых из Японии во главе с Hayashi R. с 2012 года продолжает публиковать результаты своих экспериментов по дифференциации ИПСК в разнотипные клетки глаза. Ими была создана двухмерная зонулярная биомодель, имитирующая органогенез глазных структур. Таким образом, исследователям удалось вывести культуры клеток сетчатки, хрусталика и эпителия роговицы. В ближайшем будущем ученые планируют получить клетки стромы и эндотелия роговицы [20,21,22].

На основе накопленных знаний о механизмах онтогенеза некоторые ученые попытались воссоздать трехмерные структуры человеческого глаза из плюрипотентных СК [17, 47]. В январе 2017 года James W. Foster et al. опубликовали работу о выращивании в течение 4-х месяцев трехмерной модели роговицы из ИПСК [17]. Результаты были верифицированы специфическими маркерами, характерными для эпителия, стромы и эндотелия роговицы.

Несомненно, возможности клеточных технологий выглядят многообещающими и, возможно даже принципиально изменят подходы к лечению в современной медицине. Однако, несмотря на накопленный мировой опыт применения СК при различных глазных заболеваниях, остается ряд острых проблем: слабое понимание механизмов стволовой клеточной терапии и трансплантологии, риск канцерогенности и возможные локальные изменения ДНК в послеоперационный период, а также правовые и этические проблемы способов получения некоторых видов СК. Помимо всего этого предметом обсуждения в трансплантологии роговицы являются вопросы полноценности роговичных клеточных линий, полученных из СК, и выбора мембраны – матрицы для посева клеток, а также разработка методики СК кератопластики и др. Описанные вопросы диктуют необходимость дальнейших исследований в данном направлении.

Сведения об авторе статьи:

Биккузин Тимур Ильдусович – аспирант кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: nbvnext00@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдрахманов, И.К. Стволовые клетки животных (история и перспективы)/ И.К. Абдрахманов // Ветеринарная патология. – 2005. – №1. – С.55-58.
2. Борзенко, С.А. Методологические и технические проблемы конструирования искусственной роговицы на базе 3D-клеточного культивирования / С.А. Борзенко [и др.] // Офтальмохирургия. – 2012. – № 4. – С. 9-12.
3. Меркулов, В.А. Проблемы и перспективы применения клеточной терапии в клинической практике / В.А. Меркулов, Н.Д. Бунятян, С.М. Радаев // Ведомости ИЦЭСМП. – 2011. – №2. – С.35-38.
4. Adewumi O. Characterization of human embryonic stem cell lines by the International Stem Cell Initiative / O. Adewumi [et. al.] // J. Nat. Biotechnol. – 2007. – Vol. 25. – P.803-816.
5. Adler R. Molecular mechanisms of optic vesicle development: complexities, ambiguities and controversies / R. Adler, M.V. Canto-Soler // Dev. Biol. – 2007. – Vol. 305. – P. 1-13.
6. Alio del Barrio J. Acellular human corneal matrix sheets seeded with human adipose-derived mesenchymal stem cells integrate functionally in an experimental animal model / J. Alio del Barrio, M. Chiesa, N. Garagorri // Experimental Eye Research. – 2015. – Vol. 132. – P. 91-100.
7. Antonio U. Mesenchymal stem cells in health and disease / U. Antonio, M. Lorenzo, P. Vito // Macmillan Publishers Limited. – 2008. – Vol. 8. – P. 726-736.
8. Baylis O. 3 years of cultured limbal epithelial cell therapy: A review of the outcomes / O. Baylis, F. Figueiredo, C. Henein // J. Cell Biochem. – 2011. – Vol. 112. – P. 993-1002.
9. Becker A.J. Cytological demonstration of the clonal nature of spleen colonies derived from transplanted mouse marrow cells / A.J. Becker, E.A. McCulloch, J.E. Till // J. Nature. – 1963. – Vol. 197. – P.452-454.
10. Boulton M. A comparative study of the therapeutic potential of mesenchymal stem cells and limbal epithelial stem cells for ocular surface reconstruction / M. Boulton, J. Albon // Biochemistry & Cell Biology. – 2004. – Vol. 36. – P.643-657.
11. Casaroli-Marano R. Potential Role of Induced Pluripotent Stem Cells (iPSCs) for Cell-Based Therapy of the Ocular Surface / R. Casaroli-Marano, N. Nieto-Nicolau, E. Martínez- Conesa. // Clinical Medicine. – 2015. – Vol. 4. – P. 318-342.
12. Chen P. Treatment with retinoic acid and lens epithelial cell-conditioned medium in vitro directed the differentiation of pluripotent stem cells towards corneal endothelial cell-like cells / P. Chen [et. al.] // Exp. Ther. Med. – 2015. – Vol. 9. – 351-360.
13. Cieślak-Pobuda A. Human induced pluripotent stem cell differentiation and direct transdifferentiation into corneal epithelial-like cells / A. Cieślak-Pobuda [et. al.] // Oncotarget. – 2016. – Vol. 7.
14. DelMonte D.W. Anatomy and physiology of the cornea / D.W. DelMonte, T. Kim // J. Cataract Refract Surg. – 2011. – Vol. 37. – P.588-598.
15. Evans M.J. Establishment in culture of pluripotential stem cells from mouse embryos / M.J. Evans, M. Kaufman // J. Nature. – 1981. – Vol. 292. – P.151-156.
16. Foster C. S. Limbal Stem Cell Transplantation // Ontario Health Technology Assessment Series. – 2008. – Vol. 8. – P. 1-28.
17. Foster J.W. Cornea organoids from human induced pluripotent stem cells / J.W. Foster [et. al.] // Sci. Rep. – 2017. – Vol. 7.
18. Grottone G.T. Endothelial keratoplasty: evolution and horizons/ G.T. Grottone, N.C. Pereira, J.A.P. Gomez // J. Arq. Bras. Oftalmol. – 2012. – Vol. 75. – P.439-446.
19. Hatou S. Functional corneal endothelium derived from corneal stroma stem cells of neural crest origin by retinoic acid and Wnt/beta-catenin signaling / S. Hatou [et. al.] // Stem Cells Dev. – 2013. – Vol. 22. – P. 828-839.
20. Hayashi R. Generation of corneal epithelial cells from induced pluripotent stem cells derived from human dermal fibroblast and corneal limbal epithelium / R. Hayashi [et. al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7. – P. 136-143.
21. Hayashi R. Co-ordinated ocular development from human iPS cells and recovery of corneal function / R. Hayashi [et. al.] // Nature – 2016. – Vol. 531. – P. 376-380.
22. Hayashi R. Coordinated generation of multiple ocular-like cell lineages and fabrication of functional corneal epithelial cell sheets from human iPS cells / R. Hayashi [et. al.] // Nat Protoc. – 2017. – Vol. 12. – P. 683-696.
23. Hayflick L. The serial cultivation of human diploid cell strains / L. Hayflick, P.S. Moorhead // J. Cell Res. – 1961. – Vol. 253. – P.585-621.
24. Holan V. A comparative study of the therapeutic potential of mesenchymal stem cells and limbal epithelial stem cells for ocular surface reconstruction / V. Holan [et. al.] // Stem Cells Transl Med. – 2015. – Vol. 3. – 1052-1063.

25. Inagaki E. Skin-Derived Precursors as a Source of Progenitors for Corneal Endothelial Regeneration / E. Inagaki [et. al.] // *Stem Cells Transl. Med.* – 2017. – Vol. 6. – P. 788-798.
26. Jiang T.S. Reconstruction of the corneal epithelium with induced marrow mesenchymal stem cells in rats / T.S. Jiang [et. al.] // *Mol. Vis.* – 2010. – Vol. 16. – P. 1304-1316.
27. Jiang Z. Paracrine effects of mesenchymal stem cells on the activation of keratocytes / Z. Jiang [et. al.] // *Br. J. Ophthalmol. Med.* – 2017.
28. Ke Y. Polysaccharide hydrogel combined with mesenchymal stem cells promotes the healing of corneal alkali burn in rats / Y. Ke, Y. Wu, X. Cui // *PLoS ONE* – 2015. – Vol. 19. – P. 1-18.
29. Kimbrel E.A. Pluripotent stem cells: The last 10 years / E.A. Kimbrel, R. Lanza // *J. Reg. Medicine.* – 2016. – Vol. 11. – P.831-847.
30. Kuroda Y. Unique multipotent cells in adult human mesenchymal cell populations / Y. Kuroda [et. al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2010. – Vol. 107. – P.8639-8643.
31. Lee M. J. Mesenchymal stem/stromal cells protect the ocular surface by suppressing inflammation in an experimental dry eye / M. J. Lee [et. al.] // *Mol. Ther.* – 2015. – Vol. 23. – P. 139-146.
32. Leow S. Safety and efficacy of human wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells therapy for retinal degeneration / S. Leow, C. Luu, M. Hairul Nizam // *PLoS ONE.* – 2015. – Vol. 10. – P. 1-20.
33. Maximow A. Der Lymphozyt als gemeinsame Stammzelle der verschiedenen Blutelemente in der embryonalen Entwicklung und im postfetalen Leben der Säugetiere // *J. Folia Haematologica.* – 1909. – Vol. 8. – P.1-9.
34. McCabe K.L. Efficient generation of human embryonic stem cell-derived corneal endothelial cells by directed differentiation / K.L. McCabe [et. al.] // *PLoS One* – 2015. – Vol. 10.
35. Mikhailova A. Small-molecule induction promotes corneal epithelial cell differentiation from human induced pluripotent stem cells / A. Mikhailova [et. al.] // *Stem Cell Reports.* – 2014. – Vol. 2. – P. 219-231.
36. Nakamura T. The successful culture and autologous transplantation of rabbit oral mucosal epithelial cells on amniotic membrane / T. Nakamura, K. Endo, L. Cooper // *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* – 2003. – Vol. 44. – P. 106-116.
37. Omoto M. Mesenchymal stem cells home to inflamed ocular surface and suppress allosensitization in corneal transplantation / M. Omoto, K. Katikireddy, A. Rezazadeh // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2014. – Vol. 55. – P. 6631-6638.
38. Pathak M. Clinical transplantation of ex vivo expanded autologous limbal epithelial cells using a culture medium with human serum as single supplement: a retrospective case series / M. Pathak, S. Cholidis, K. Haug. // *Acta Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 91. – P. 769-775.
39. Pellegrini G. Location and clonal analysis of stem cells and their differentiated progeny in the human ocular surface / G. Pellegrini [et. al.] // *J Cell Biol.* – 1999. – Vol. 145. – P.769-782.
40. Pellegrini G. Concise review: Hurdles in a successful example of limbal stem cell-based regenerative medicine / G. Pellegrini, P. Rama, A. di Rocco // *Stem Cells.* – 2014. – Vol. 32. – P. 26-34.
41. Rama P. Limbal Stem-Cell Therapy and Long-Term Corneal Regeneration / P. Rama [et. al.] // *N Engl J Med.* – 2010. – Vol. 363. – P. 147-155.
42. Sangwan V.S. Transforming ocular surface stem cell research into successful clinical practice / V.S. Sangwan [et. al.] // *Indian J. Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 62. – P. 29-40.
43. Sareen D. Differentiation of human limbal-derived induced pluripotentstem cells into limbal-like epithelium / D.Sareen [et. al.] // *Stem Cells Transl. Med.* – 2014. – Vol. 3. – P. 1002-1012.
44. Shortt A.J. Characterization of the limbal epithelial stemcell niche: Novel imaging techniques permit in vivo observation and targeted biopsy of limbal epithelial stem cells / A.J. Shortt [et. al.] // *STEM CELLS.* – 2007. – Vol. 25. – P.1402-1409.
45. Shortt A.J. Three-Year outcomes of cultured limbal epithelial allografts in aniridia and Stevens-Johnson syndrome evaluated using the clinical outcome assessment in surgical trials assessment tool/ A.J. Shortt [et. al.] // *Stem Cells Transl. Med.* – 2014. – Vol. 2. – P. 267-275.
46. Soh Y.Q. Translational issues for human corneal endothelial tissue engineering / Y.Q. Soh [et. al.] // *J. Tissue Eng. Regen. Med.* – 2016.
47. Susaimanickam P.J. Generating minicorneal organoids from human induced pluripotent stem cells / P.J. Susaimanickam [et. al.] // *Development.* – 2017. – Vol. 114. – P. 2338-2351.
48. Takahashi K. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors / K. Takahashi, S. Yamanaka // *J. Cell.* – 2006. – Vol. 126. – P.663-676.
49. Takahashi K. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factor s/ K. Takahashi [et. al.] // *Cell.* – 2007. – Vol. 131. – P.861-872.
50. Takeda K. Ocular surface reconstruction using the combination of autologous cultivated oral mucosal epithelial transplantation and eyelid surgery for severe ocular surface disease / K. Takeda [et. al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 152. – P. 195-201.
51. Thomson J.A. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts / J.A. Thomson [et. al.] // *J. Science.* – 1998. – Vol. 282. – P.1145-1147.
52. Villatoro A. Use of adipose-derived mesenchymal stem cells in keratoconjunctivitis sicca in a canine model / A. Villatoro, V. Fernández, S. Claros // *BioMed Research International.* – 2015. – Vol. 22. – P. 51-62.
53. Wu X. Safety evaluation of intracameral and subconjunctival injection of a novel mucoadhesive polysaccharide isolated from Bletilla striata in rabbit eye / X. Wu, X. Yang, H. Jiang // *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* – 2012. – Vol. 28. – P. 369-380.
54. Yu W.Y. Progenitors for the corneal endothelium and trabecular meshwork: A potential source for personalized stem cell therapy in corneal endothelial diseases and glaucoma / W.Y. Yu [et. al.] // *J. Biomed.* – 2011. – Vol. 305.
55. Zavala J. Corneal endothelium: developmental strategies for regeneration // *J. Eye* – 2013. – Vol. 27. – P.579-588.

УДК 616.34:616.5-002(616-053)(04)

© О.Н. Зайнуллина, Д.В. Печкуров, З.Р. Хисматуллина, 2017

О.Н. Зайнуллина¹, Д.В. Печкуров², З.Р. Хисматуллина¹ ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА И ЕГО РОЛЬ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ У ДЕТЕЙ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Самара

В статье приведен обзор современной научно-медицинской литературы, обобщающей результаты научных исследований микробиоты кишечника и его влияния на развитие и формирование атопического дерматита у детей. Микрофлора кишечника – сложное сообщество микроорганизмов с определенными качественными и количественными характеристиками.

ками. Нарушение состава кишечного биоценоза сопровождается развитием аллергических и иммунопатологических состояний. Неся большую функциональную нагрузку, кишечная микрофлора участвует в возникновении и поддержании патологических расстройств при atopическом дерматите.

Ключевые слова: atopический дерматит, кишечная микрофлора, кишечный микробиоценоз, микробиота, дети, иммунная система ребенка.

O.N. Zainullina, D.V. Pechkurov, Z.R. Khismatullina

ROLE AND FEATURES OF THE INTESTINAL MICROBIocenosis IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS

This article provides an overview of the current scientific medical literature, summarizing the results of scientific research regarding intestinal microbiocenosis and its effect on the development and formation of atopic dermatitis in children. Intestinal microflora is a difficult community of microorganisms with certain quality and quantity characteristics. The violation of the composition of intestinal biocenosis is accompanied by the development of allergic and immunopathological conditions. Carrying a large functional load, the intestinal microflora is involved in the genesis and maintenance of pathological disorders during atopic dermatitis.

Key words: atopic dermatitis, intestinal microflora, intestinal microbiocenosis, microbiota, children, child's immune system.

Многоплановость патогенеза atopического дерматита (АтД) у детей обуславливает необходимость изучения различных аспектов данной патологии. Немаловажную роль в формировании и поддержании патологического процесса на кожных покровах при АтД играет изменение микрофлоры кишечника. В последние годы появились новые данные о связи кишечного биоценоза не только с патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), но и с аллергическими болезнями [58]. Имеются доказательства того, что изменение взаимоотношений между составом кишечной микробиоты и организмом человека сопровождается развитием аллергических и иммунопатологических состояний [3,51].

При АтД микробный пейзаж не только кожи, но и других биотопов значительно отличается от биотопов у здоровых лиц, что объясняется системными особенностями иммунологического реагирования. Между развитием АтД и нарушением микробиоценоза различных биотопов существует как прямая, так и опосредованная причинно-следственная связь [11]. Имеется большое количество работ, доказывающих связь АтД с микробной колонизацией кожи, ЖКТ и других биотопов [17,27]. При этом главенствующая роль отводится ЖКТ, так как именно с ним ассоциируется до 90% всего микробиома человека [1,6,14,15].

Микрофлора кишечника человека – это сложное сообщество микроорганизмов, содержащее более 500 видов и имеющее общую численность порядка 10^{14} микробных клеток. Кишечная микрофлора оказывает непосредственное влияние на формирование иммунной системы ребенка, обеспечивает защиту от патогенов, участвует во всех видах обмена [12,23]. Функции нормальной микрофлоры кишечника – обеспечение колонизационной резистентности, предотвращающей заселение кишечника патогенными микроорганизмами [32]; поддержание адекватного функциониро-

вания эпителиального барьера кишечника; участие в пищеварении; становление местного и системного иммунитета [24]. Одним из механизмов формирования колонизационной резистентности является конкуренция за питательные вещества [62]. Также многие бактерии микрофлоры кишечника способны синтезировать бактериоцины, обеспечивающие уничтожение патогенных микроорганизмов [35].

Кишечная микрофлора на протяжении многих лет привлекала внимание исследователей, однако из-за сложности или невозможности культивирования большинства микроорганизмов, входящих в её состав, информация о кишечной микрофлоре человека долгое время оставалась неполной. Развитие методов секвенирования ДНК позволило детально описать качественные и количественные характеристики микрофлоры и открыть возможность изучения всего многообразия её взаимодействий с макроорганизмом [30,37].

С использованием генетических методов было показано, что микробиота человека включает более 10 000 видов микроорганизмов, при этом не более 24% полученных последовательностей 16S РНК встречаются у известных ранее микроорганизмов. Остальные – это микроорганизмы, не поддающиеся культуральным методам исследования и, соответственно, до последнего времени не изучены. Для обозначения всей суммы генов микроорганизмов, населяющих тело человека, было введено понятие «микробиом» [46,65].

Современными методами показано, что микробиоценозы даже абсолютно здоровых людей значительно отличаются. Но эти различия в основном касаются видового состава и штаммов, в то время как на уровне типов бактерий сохраняются определенные закономерности. Установлено, что более 90% кишечных бактерий являются членами двух крупных микробных сообществ – Bacteroidetes и Firmicutes – с некоторой разницей в преобладании представителей тех или

других. Интересно отметить, что представители *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, которые, согласно традиционным представлениям, преобладают в микробном пейзаже и с современных позиций составляют весьма небольшую часть общей микробной популяции [42].

В соответствии с классическими представлениями в процессе внутриутробного развития ребенок находится в стерильной среде. Однако в последние годы этот тезис начал подвергаться сомнению – в значительном числе случаев при нормальном течении беременности в плаценте обнаруживаются бактерии, предположительно проникающие гематогенно из микрофлоры полости рта. Затем в процессе родов у ребенка, проходящего через родовые пути, происходит колонизация пищеварительного тракта вагинальной микрофлорой матери, после чего менее чем за неделю формируется типичный детский тип микрофлоры кишечника с преобладанием представителей рода *Bifidobacterium* [31,72].

К двум годам ребенка относительная численность бифидобактерий постепенно снижается, что означает переход к взрослому типу микрофлоры, с преобладанием представителей *Firmicutes* и *Bacteroidetes* [38]. Необходимо отметить высокий уровень разнообразия количественных и качественных характеристик микрофлоры кишечника, зависящей как от индивидуальных особенностей организма, так и от исследуемой популяции [16,29,45,47].

Известно, что важную роль в становлении иммунной системы ребенка играет микрофлора кишечника, в частности грамположительные бактерии – бифидобактерии и лактобактерии. Компоненты клеточной стенки лактобактерий передают сигнал в клетку посредством связывания с TLR2 в комбинации с TLR6 [73]. Узнавание их опосредуется через связывание с липидными цепями, которые после трансляции связываются со специфическим N-терминальным липопротеином в процессе секреции [50].

Активированные TLR претерпевают конформационные изменения и через цитозольный адаптерный белок MyD88 активируют ядерный транскрипционный фактор NF- κ B, который регулирует транскрипцию большой группы генов, отвечающих за процесс воспаления, пролиферацию клеток и апоптоз. В частности, под влиянием лактобактерий происходит повышение фагоцитарной активности макрофагов и нейтрофилов, их перекисных систем с увеличением фагоцитоза и уровня Th, TNF- α , IL 1, 6, 10 [60]. Кроме того, отмечена

способность лакто- и бифидобактерий регулировать число В-лимфоцитов и гуморальный ответ, а также стимулировать продукцию sIgA в кишечнике и других биотопах [56,67].

Оказалось, что ключевую позицию в механизме иммунного ответа занимают именно лактобактерии, которые способны вариабельно вызывать продукцию таких цитокинов, как IL-12 и фактор некроза опухолей (TNF- α), а также в меньшей степени – IL-6 и IL-10. Они могут дифференцированно определять тип иммунного ответа (Th1, Th2 или Th3), которому должны способствовать дендритные клетки. Для большинства видов лактобактерий характерна индукция синтеза IL-6, причем наряду с этим эффектом отмечается усиление синтеза IgA в ЖКТ и дифференцировки В-клеток в плазматические. В свою очередь IL-6 способен также направлять созревание «наивных» CD4-Т-клеток в Th2-клетки-эффекторы. Клиническое значение этих данных состоит в том, что колонизация кишечника новорожденного бактериями с заданными свойствами может быть важным фактором, направляющим ответ еще незрелой иммунной системы к установлению баланса Th1/Th 2 [10].

Большое внимание уделяется иммуномодулирующим свойствам бифидобактерий, колонизирующих кишечник человека. Бифидобактерии являются неотъемлемым компонентом микрофлоры кишечника человека. В детском возрасте род *Bifidobacterium* является одним из численно доминирующих в кишечном микробиоценозе [48]. Среди основных групп облигатных анаэробов интестинальной микрофлоры бифидобактерии наиболее легко культивируются, что обуславливает большое количество информации, накопленной о данной группе микроорганизмов. Представители рода *Bifidobacterium* способны подавлять синтез провоспалительных цитокинов в условиях *invitro* и *invivo* [34,36].

Также значительную роль играет практически отсутствующая патогенность кишечных бифидобактерий, вследствие чего они активно используются в составе пробиотических препаратов. Применение пробиотиков женщинами в пренатальном периоде снижает риск развития аллергических заболеваний у их детей. Наличие в грудном молоке трансформирующего фактора роста (TGF- β) и IgA предотвращает развитие аллергических заболеваний у ребенка [59].

Показано, что кишечная флора индуцирует образование Treg-клеток, в ряде исследований была продемонстрирована ассоциация

изменений в её составе с развитием atopических заболеваний, а также некротизирующего энтероколита [40,68].

Состояние микробиоты кишечника играет существенную роль в становлении иммунной системы ребенка в целом, так как здоровая микрофлора обладает протективным действием по отношению к атопии. Нарушение микробиоты кишечника является фактором, определяющим темпы развития АтД у детей раннего возраста [49,69]. Изменения качества микробиоты и уменьшение ее видового разнообразия повышают риск атопии и приобретают особое значение у детей первых месяцев жизни, поскольку в критические периоды онтогенеза они создают предпосылки для формирования отсроченной патологии, связанной прежде всего с созреванием иммунной системы кишечника [41,63].

У всех детей грудного возраста с АтД выявляются нарушения биоценоза кишечника, при этом выраженность изменений состава кишечной микрофлоры зависит от характера вскармливания. Кроме этого, на количественный и качественный состав кишечной микробиоты оказывают влияние множество различных факторов, таких как путь родоразрешения, характер питания в более старшем возрасте, а также использование антибиотиков в неонатальном периоде и условия окружающей среды [52,54].

Очевидно, что еще до развития аллергических болезней состав микробиоты у детей с атопией имеет определенные особенности [71]. Наличие патогенной микрофлоры вызывает аутоенсибилизацию растущего организма с развитием аллергических реакций по IgE-зависимому типу. Микробиота кишечника при АтД у детей характеризуется медленной колонизацией, уменьшением разнообразия симбионтной флоры и высокой частотой условно-патогенной и патогенной микрофлоры [70].

На фоне снижения количества бифидобактерий повышается проницаемость эпителиального барьера кишечника для макромолекул пищи, усиливается пищевая сенсибилизация и возникает дефицит sIgA, что способствует формированию atopических болезней [33]. Замедление колонизации кишечника обуславливает также изменения ответа Т-хелперов по Th2-пути, что приводит к развитию атопии и утяжеляет ее течение [19].

Влияние нарушений микробиоты кишечника на сенсибилизацию организма при АтД подтверждается данными о том, что снижение количества лактобактерий в толстой кишке повышает уровень *St. epidermidis*

и особенно *St. aureus* на коже [18,53]. Анализ качественного и количественного состава бактерий рода *Lactobacterium* выявил сниженный титр в группе детей, страдающих аллергопатологией ($3,2 \pm 0,76$ Лг КОЕ/г), по сравнению с условно здоровыми детьми ($6,32 \pm 1,06$ Лг КОЕ/г) [20].

В то же время сведения о роли микробной контаминации кишечника в возникновении и течении дерматозов неоднозначны [8,13,61,66]. Есть мнение, что нарушение состава кишечной микрофлоры является первичным по отношению к аллергическим заболеваниям: колонизация *C. difficile*, *E. coli*, *St. aureus* у детей в течение первого месяца жизни повышала вероятность развития АтД с последующим переходом в аллергический ринит и бронхиальную астму. У детей, колонизированных бифидо- и лактобактериями, аллергические заболевания встречаются реже. Тяжелое течение АтД ассоциируется с достоверным повышением уровня золотистого стафилококка ($5,58 \pm 0,37$ КОЕ/г) и снижением уровня бифидобактерий ($5,5 \pm 0,34$ КОЕ/г) [9].

По результатам большого количества исследований получены доказательства взаимосвязи кишечного микробиоценоза с atopическими заболеваниями. Так, выявлены не только изменения состава гастроинтестинальной микробиоты у пациентов с АтД (в частности, увеличение количества *Faecalibacterium prausnitzii*), но и снижение содержания в фекалиях противовоспалительных бактериальных метаболитов – бутирата и пропионата [39]. Более того, между тяжестью течения АтД и микробным разнообразием в кишечнике, количеством бутиратпродуцирующих бактерий *Coproccoccus eutactus*, а также некоторых видов клостридий имеется обратная корреляция [64].

Наиболее выраженные изменения микрофлоры кишечника наблюдаются при осложненном течении АтД, в этом случае установлено снижение бифидобактерий и отсутствие молочно-кислого стрептококка. Условно-патогенная флора кишечника при неосложненном течении АтД характеризуется ростом *St. aureus*, при осложненном течении – комбинацией *St. aureus* и *St. epidermidis* [17]. При АтД отмечают снижение количества бифидо- и лактобактерий, числа энтеробактерий с изменением их свойств, увеличение количества бактерий рода *Proteus*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Sau-reus*, грибов рода *Candida*, *Escherichia coli* и *Enterococcus faecalis*, *Enterobacteriaceae* и *Clostridium perfringens* [55,57].

Общим этиологическим фактором, способным обусловить коморбидность пораже-

ний ЖКТ и кожи, является *Helicobacter pylori*, который обнаруживается не менее чем у трети детей, больных АтД и может быть причиной обострения заболевания [25]. Выявлено, что до 70% больных АтД имеют повышенный титр антител к *H.pylori* [44]. В ряде исследований было показано, что воспалительный процесс в ЖКТ, связанный с *Helicobacter pylori*, может быть причиной возникновения и ухудшения течения аллергодерматозов [7,26,43].

В исследованиях отмечается параллелизм течения заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта и АтД, а также корреляции между степенью хеликобактериоза и степенью дермальных проявлений [22]. Персистенция *H.pylori* и повышенное кислотообразование являются факторами, обуславливающими более тяжелое течение атопического дерматита по шкале SCORAD, прогрессирование процесса, раннее появление лихеноидной и пруригоподобной форм [25].

Обнаружена прямая связь между частотой АтД, как проявления пищевой аллергии, и уровнем anti-*H.pylori*-антител и anti-*CagA*IgG. Кроме того, персистенцией *H.pylori* можно объяснить и аутоиммунный компонент в ряде случаев АтД, который связан с избыточным синтезом ФНО- α , стимулирующим в высоких концентрациях иммунные реакции к клеткам собственного организма. Активизация НР-инфекции сопровождается сочетанным обострением хронического гастрита и АтД. К особенностям воспалительной инфильтрации слизистой оболочки желудка при НР-ассоциированном гастрите, протекающем сочетанно с АтД, относится преобладание эози-

нофилов и снижение числа тучных клеток [2]. В биоптатах антрального отдела желудка у детей обнаружены более выраженный отек, нейтрофильная инфильтрация и кровоизлияния [28].

Установлено, что в 59,5% случаев этиологическим фактором хронического гастродуоденита у детей с АтД является вирус Эпштейна–Барра. Вопросы развития патологического процесса у больных с аллергозами в сочетании с инфицированностью вирусом Эпштейна–Барра (ВЭБ) стали предметом пристального внимания исследований последних лет. Иммунопатологическая реакция в данном случае развивается по Th1 типу с экспрессией мРНК ИЛ1 β , ИЛ2, ИЛ10, ИФ γ и ФНО α [5].

Известно также, что клетки, инфицированные ВЭБ, способны продуцировать ИЛ5, а инфицированные ВЭБ В-лимфоциты у пациентов с АтД способны синтезировать ИЛ4 [21]. Активированные ВЭБ В-лимфоциты способны синтезировать IgE-связывающий фактор, который может индуцировать выброс тучными клетками в высоких концентрациях сосудодивных веществ: гистамина, серотонина, гепарина, сульфатов, гиалуронидазы, которые, накапливаясь в строме, повышают проницаемость сосудистой стенки [4].

Таким образом, кишечная микробиота в последние годы рассматривается как ключевой этиологический фактор развития аллергических и иммунопатологических состояний, в том числе АтД у детей. Имеющиеся данные указывают на необходимость дальнейшего изучения как всего микробного сообщества в целом, так и отдельных его представителей.

Сведения об авторах статьи:

Зайнуллина Олеся Николаевна — к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИДПО ФГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: olisenok@mail.ru.

Печкуров Дмитрий Владимирович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой детских болезней ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Адрес: 443095, г. Самара, ул. Ташкентская, 159.

Хисматуллина Зарема Римовна — д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИДПО ФГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: hzr07@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баязитова, Л.Т. Вирусные свойства стафилококковой микрофлоры кожи при атопическом дерматите: дис. ... канд. мед. наук. — Уфа, 2009. — 117 с.
2. Биопсихосоциальная модель функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта: что нового в этиологии, патогенезе, диагностике и лечении? / Д.В.Печкуров [и др.] // *Вопр. дет. диетологии*. — 2014. — Т.12, №1. — С.61-65.
3. Булатова, Е.М. Кишечная микрофлора — один из факторов формирования здоровья человека / Е.М. Булатова, Н.М. Богданова // *Медицинский совет*. — 2013. — № 1. — С.30-33.
4. Голофеевский, В.Ю. Введение в клиническую морфологию желудка и двенадцатиперстной кишки / В.Ю. Голофеевский. — СПб., 2005. — 110 с.
5. Горюнова, М.М. Особенности формирования хронического гастродуоденита у детей с атопическим дерматитом / М.М. Горюнова, А.Н. Петровский, И.Ю. Мельникова // *Клиническая гастроэнтерология*. — 2010. — № 1. — С.137-140.
6. Гуслева, О.Р. Морфофизиологическая характеристика микробных сообществ и особенности эпидермального барьера кожи у пациентов с атопическим дерматитом: дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2011. — 127 с.
7. Данилычева, И.В. Крапивница: есть ли проблемы? / И.В. Данилычева // *Эффективная фармакотерапия*. — 2012. — № 2. — С. 42-47.
8. Дисбиоз кишечника как причина системной эндотоксинеми у больных псориазом / З.Ш. Гараева [и др.] // *Вестн. дерматологии и венерологии*. — 2007. — № 1. — С.22-25.
9. Знаменская, Л.К. Состояние микробиоценоза кишечника у пациентов с атопическим дерматитом в зависимости от степени тяжести заболевания / Л.К. Знаменская // *Таврический медико-биологический вестник*. — 2013. — Т.16. — № 1. — Ч. 3(61). — С.80-82.

10. Кешишян, Е.С. Особенности формирования микрофлоры кишечника у детей первого года жизни. Новый пробиотик Линекс детский: показания к применению / Е.С. Кешишян, Е.К. Бердникова // Практика педиатра. – 2013. – № 2. – С. 51-54.
11. Мазанкова, Л.Н. Патогенетическое значение изменений микробиоценоза кишечника при atopическом дерматите у детей / Л.Н. Мазанкова, Н.В. Матюнина, Н.В. Новосад // Пластическая хирургия и косметология. – 2012. – № 2. – С. 241-244.
12. Макарова, С.Г. Кишечная микробиота и использование пробиотиков в практике педиатра. Что нового? / С.Г. Макарова, Л.С. Намазова-Баранова // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Т. 12, № 1. – С. 38-45.
13. Матусевич, С.Л. Энтеральная детоксикационная терапия в комплексном лечении больных псориазом с патологией желудочно-кишечного тракта: автореф. дис.... д-ра мед. наук. – Тюмень, 2011. – 40 с.
14. Микробиоценоз кишечника у детей, страдающих atopическим дерматитом, в зависимости от вида вскармливания и состояния микробиоты кишечника кормящих матерей / Х.К. Шодиев [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2010. – № 1. – С. 57-60.
15. Микробиоценоз кожи у больных atopическим дерматитом и его коррекция / С.В. Батыршина [и др.] // Практическая медицина. – 2013. – 1-4 (73) сентябрь. – С. 33-37.
16. Николаева, И.В. Референтные значения состава кишечной микрофлоры у детей раннего возраста / И.В. Николаева, В.А. Анохин, С.В. Халиуллина // Практическая медицина – 2012. – Т. 62, № 7. – С. 114-117.
17. Репецкая, М.Н. Лечение atopического дерматита у детей с учетом микробиоценоза кожи / М.Н. Репецкая, Е.В. Шайдуллина, К.С. Богатырева // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 12. – С. 350-354.
18. Смирнова, Г.И. Atopический дерматит и инфекции кожи у детей / Г.И. Смирнова // Рос. педиатр. журн. – 2014. – № 2. – С. 49-56.
19. Смирнова, Г.И. Микробиота кишечника и использование пробиотиков в профилактике и лечении atopического дерматита у детей / Г.И. Смирнова // Лечащий врач. – 2016. – № 1. – С.
20. Сравнительный анализ качественного и количественного состава лактобактерий у детей с отягощенным аллергоанамнезом и у здоровых детей / М.Н. Сакенова [и др.] // Тюменский медицинский журнал. – 2016. – Т. 18, № 1. – С. 47-51.
21. Тучные клетки в гастродуоденальной слизистой оболочке у детей с ВЭБ-ассоциированным хроническим гастродуоденитом / И.Ю. Мельникова [и др.] // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. – 2011. – Т. 3, № 4. – С. 64-68.
22. Файзуллина, Р.А. Использование нитрофурановых препаратов в эрадикационных схемах терапии хеликобактерной инфекции у детей / Р.А. Файзуллина, А.А. Гильманов // Фарматека. – 2008. – № 13. – С. 73-80.
23. Хавкин, А.И. Нарушение микробиоценоза кишечника у детей: пособие для врачей / А.И. Хавкин, О.Н. Комарова. – М.: ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. – 2016. – 48 с.
24. Харченко, О.Ф. Проблема дисбактериоза у детей в современных условиях / О.Ф. Харченко // Медицинские новости. – 2013. – № 6. – С. 50-56.
25. Чаплыгина, С.И. Особенности диагностики и лечения синдрома диспепсии у детей с atopическим дерматитом: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Самара, 2011. – 22 с.
26. Чернуцкая, С.П. Особенности иммунного ответа к *Helicobacter pylori* у больных с аллергическими заболеваниями и поражением желудка и двенадцатиперстной кишки: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 23 с.
27. Шайдуллина, Е.В. Микробный пейзаж кожи и слизистых оболочек при atopическом дерматите у детей / Е.В. Шайдуллина // Материалы межрегиональной научной сессии молодых ученых 2010 года. – Пермь: Молодые ученые – здравоохранению Урала, 2010. – С. 62-68.
28. Эозинофильные воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта и пищевая аллергия у детей / П.В. Шумилов [и др.] // Практическая медицина. – 2010. – № 3. – С. 16-25.
29. 16S gut community of the Cameron County Hispanic Cohort / M.C. Ross [et al.] // Microbiome – 2015. – Vol. 3. – P. 7.
30. A framework for human microbiome research / B.A. Methe [et al.] // Nature. – 2012. – Vol. 486. – P. 215-221.
31. Aagaard, K. The placenta harbors a unique microbiome / K. Aagaard [et al.] // Sci. Transl. Med. – 2014. – Vol. 6, № 237. – P. 237.
32. Abt, M.C. Commensal bacteria mediated defenses against pathogens / M.C. Abt, E.G. Pamer // Curr. Opin. Immunol. – 2014. – Vol. 29. – P. 16-22.
33. Altered early infant gut microbiota in children developing allergy up to 5 years of age / Y. M. Sjögren [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2009. – Vol. 39, № 4. – P. 518-526.
34. Anti-inflammatory properties of intestinal Bifidobacterium strains isolated from healthy infants / E.V. Khokhlova [et al.] // Microbiol. Immunol. – 2012. – Vol. 56, № 1. – P. 27-39.
35. Bacteriocin production: a probiotic trait? / A. Dobson [et al.] // Appl. Environ. Microbiol. – 2012. – Vol. 78, № 1. – P. 1-6.
36. Bifidobacterium infantis 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut / D. Groeger [et al.] // Gut Microbes – 2012. – Vol. 4, № 4. – P. 325-339.
37. Blaser, M.J. The microbiome revolution / M. J. Blaser // J. Clin. Invest. – 2014. – Vol. 124, № 10. – P. 4162-4165.
38. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by Caesarean section / H.E. Jakobsson [et al.] // Gut – 2013. – Vol. 63, № 4. – P. 559-566.
39. Faecalibacterium prausnitzii subspecies-level dysbiosis in the human gut microbiome underlying atopical dermatitis / H. Song [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2015. – Vol. 137. – P. 852-860.
40. Francino, M.P. Early development of the gut microbiota and immune health / M.P. Francino // Pathog. (Basel, Switzerland). – 2014. – Vol. 3, № 3. – P. 769-790.
41. Gut immune maturation depends on colonization with a host-specific microbiota / H. Chung [et al.] // Cell. – 2012. – Vol. 149, № 7. – P. 1578-1593.
42. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly / M.J. Claesson [et al.] // Nature. – 2012. – Vol. 488, № 7410. – P. 178-84.
43. Helicobacter pylori infection in patients with chronic urticaria: correlation with pathologic findings in gastric biopsies / A.G. Abdou [et al.] // Int. J. Dermatol. – 2009. – № 48 (46). – P. 4-9.
44. Helicobacter pylori promotes the production of thymic lymphopoietin by gastric epithelial cells and induces dendritic cell-mediated inflammatory Th2 responses / M. Kido [et al.] // Infect. Immun. – 2010. – Vol. 78, № 1. – P. 108-114.
45. Human gut microbiota community structures in urban and rural populations in Russia / A.V. Tyakht [et al.] // Nat. Commun. – 2013. – Vol. 4. – P. 2469.
46. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system / A.L. Kau [et al.] // Nature. – 2011. – Vol. 474, № 7351. – P. 327-36.
47. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa / C. De Filippo [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. – 2010. – Vol. 107, № 33. – P. 14691-14696.
48. Intestinal microbiota in healthy U.S. young children and adults—a high throughput microarray analysis / T. Ringel-Kulka [et al.] // PLoS One – 2013. – Vol. 8, № 5. – P. e64315.
49. Li, M. Early development of the gut microbiome and immune-mediated childhood disorders / M. Li, M. Wang, S.M. Donovan // Semin. Reprod. Med. – 2014. – Vol. 32, № 11. – P. 74-86.
50. Lipoprotein biogenesis in Gram-positive bacteria: knowing when to hold 'em, knowing when to fold 'em / M.I. Hutchings [et al.] // Trends Microbiol. – 2009. – Vol. 17, № 1. – P. 13-21.
51. Maslowski, K.M. Diet, gut microbiota and immune responses / K.M. Maslowski, C.R. Mackay // Nat. Immunol. – 2011. – Vol. 12. – P. 5-9.
52. Microbiome and its impact on gastrointestinal atopy / A.B. Muir [et al.] // Allergy. – 2016. – Vol. 71. – P. 1256-1263.

53. Microbiome and skin diseases / P.L.Zeeuwen [et al.] // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. – 2013. – Vol. 13, № 5. – P. 514-520.
54. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy / F.A.Van Nimwegen [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2011. – Vol. 128. – P. 948-955, e1-3.
55. Molecular analysis of infant fecal microbiota in an Asian at-risk cohort-correlates with infant and childhood eczema / G.C. Yap [et al.] // BMC Res Notes. – 2014. – Vol. 7. – P. 166.
56. Molecular identification of potential Th1/Th2 responses modulating bacterial genes using suppression subtractive DNA hybridization / D. Ghadimi [et al.] // Immunobiology. – 2014. – Vol. 219, № 3. – P. 208-217.
57. Oral application of bacterial lysate in infancy decreases the risk of atopic dermatitis in children with 1 atopic parent in a randomized, placebo-controlled trial / S. Lau [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2012. – Vol. 129. – P. 1040-1047.
58. Proal, A.D. Autoimmune disease in the era of the metagenome / A.D. Proal, P.J. Albert, T.G. Marshall // Autoimmunity Reviews. – 2009. – Vol. 8, № 8. – P. 677-81.
59. Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: a randomized, double-blind trial / C.K. Dotterud [et al.] // Br. J. Dermatol. – 2010. – Vol. 163. – P. 616-623.
60. Probiotic mechanism of action / M. Bermudez-Brito [et al.] // Annals of nutrition & metabolism. – 2012. – Vol. 61. – P. 160-174.
61. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age / H.Bisgaard [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2011. – Vol. 128. – P. 646-652, e1-5.
62. Regulated virulence controls the ability of a pathogen to compete with the gut microbiota / N. Kamada [et al.] // Science. – 2012. – Vol. 336, № 6086. – P. 1325-1329.
63. Regulatory immune cells in regulation of intestinal inflammatory response to microbiota / M. Sun [et al.] // Mucosal Immunol. – 2015. – Vol. 8, № 5. – P. 969-978.
64. Severity of atopic disease inversely correlates with intestinal microbiota diversity and butyrate-producing bacteria / L. Nylund [et al.] // Allergy. – 2015. – Vol. 70. – P. 241-244.
65. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome / C. Huttenhower [et al.] // Nature. – 2012. – Vol. 486. – P. 207-214.
66. Temporal variations in early gut microbial colonization are associated with allergen-specific immunoglobulin E but not atopic eczema at 2 years of age / O. Storrø, [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2011. – Vol. 41. – P. 1545-1554.
67. Terminology: nomenclature of mucosa-associated lymphoid tissue / P. Brandtzaeg [et al.] // Mucosal Immunology. – 2008. – Vol. 1. – P. 31-37.
68. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis / P.M. Smith [et al.] // Science – 2013. – Vol. 341, № 6145. – P. 569-573.
69. The role of intestinal microbiota and the immune system / F.Purchiaroni [et al.] // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2013. – Vol. 17. – P. 323-333.
70. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders / J.Penders [et al.] // Allergy. – 2007. – Vol. 62, № 11. – P. 1223-1236.
71. Tomic-Canic, M. Cutaneous microbiome studies in the times of affordable sequencing / M. Tomic-Canic, G.I. Perez-Perez, M. Blumenberg // J. Dermatol. Sci. – 2014. – Vol. 75, № 2. – P. 82-87.
72. Wassenaar, T.M. Is a foetus developing in a sterile environment? / T.M. Wassenaar, P. Panigrahi // Lett. Appl. Microbiol. – 2014. – Vol. 59, № 6. – P. 572-579.
73. Wells, J.M. Immunomodulatory mechanisms of lactobacilli / J.M. Wells // Microbial cell factor. – 2011. – Vol. 10. – S. 1-17.

УДК 616.34-006.6

© Э.Т. Идиятуллина, В.Н. Павлов, 2017

Э.Т. Идиятуллина, В.Н. Павлов
**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ДИАГНОСТИКИ
 И ТЕРАПИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа*

Целью данного обзора является анализ современных данных о колоректальном раке (КРР). Колоректальный рак в последнее время является одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем, требующих самого пристального внимания исследователей. Колоректальный рак может быть наследственным непוליозным (синдром Линча), наследственным при наличии семейного аденоматоза и спорадическим (ненаследственный). У больных язвенным колитом риск развития КРР зависит от давности заболевания, протяженности поражения толстой кишки, наличия сочетания с первичным склерозирующим холангитом, КРР у кровных родственников. Проблема КРР еще далека от окончательного решения – требуются дальнейшие исследования по выяснению причин и механизмов развития предраковых изменений в толстой кишке и КРР и по усовершенствованию методов хирургического и химиотерапевтического лечения больных и мер профилактики заболевания.

Ключевые слова: колоректальный рак, эпидемиология, факторы риска, диагностика, лечение, профилактика.

E.T. Idiyatullina, V.N. Pavlov
**MODERN ASPECTS OF EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSIS
 AND TREATMENT OF COLORECTAL CANCER**

Purpose of the review is to analyze modern data on colorectal cancer (CRC). Colorectal cancer has recently become one of the most urgent medical and social problem, which requires the closest attention of researchers. Colorectal cancer can be as a family hereditary non-lipoid (Lynch syndrome), hereditary with familial adenomatosis and sporadic (non-hereditary). The risk of CRC depends on the duration of the disease in patients with ulcerative colitis, as well as on the extent of the colon lesion, presence of the combination with primary sclerosing cholangitis, the presence of CRC in blood relatives. The problem is still far from being solved – further studies are needed to determine the causes and mechanisms of development of precancerous changes in the colon and CRC; we need to improve the methods of surgical and chemotherapeutic treatment of patients and preventive measures of the disease.

Key words: colorectal cancer, epidemiology, risk factors, diagnosis, treatment, prevention.

Колоректальный рак (КРР), или карцинома толстой кишки (ТК), – это злокачественная опухоль, состоящая из эпителиальной ткани и поражающая слепую, ободочную и/или прямую кишки, включая анальный отдел. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) 1995 г. выделяют рак ободочной кишки (шифр C18–C19) и рак прямой кишки (C20–C21.8) [16].

Эпидемиология

Статистика развитых стран мира свидетельствует о неуклонном росте впервые выявленных случаев рака толстой и прямой кишки по сравнению со злокачественными опухолями любой другой локализации, кроме рака легкого. В мире в целом заболеваемость неодинакова: самые высокие показатели заболеваемости в Австралии и Новой Зеландии, Европе и Северной Америке, а самые низкие – в Африке и Центральной и Южной Азии. Такие географические различия, по всей видимости, определяются степенью влияния факторов риска КРР: особенностей диеты, вредных привычек, экологических факторов на фоне генетически обусловленной восприимчивости к развитию данного вида рака. Ежегодно в мире регистрируются более 800 тыс. новых (первичных) случаев КРР и 440 тыс. летальных исходов [1,2]. Заболеваемость раком слепой и ободочной кишки достигла 11,6 случая на 100 тыс. населения среди мужчин и 9,2 на 100 тыс. – среди женщин, а раком прямой кишки – 11 случаев на 100 тыс. у мужчин и 7,1 на 100 тыс. – у женщин [3,4].

В России колоректальный рак занимает одну из ведущих позиций. Среди мужчин, заболевших злокачественными новообразованиями, КРР находится на 3-м месте после рака легкого и желудка, а у женщин, соответственно, после рака молочной железы и рака кожи. За последние 50 лет (с 1960 по 2010 гг.) число первичных заболеваний КРР выросло в 7 раз [3, 5, 8, 9]. За 10 лет количество больных увеличилось на 22% и достигло 46 тыс. в год. Тревожным фактом является высокий уровень летальности в течение года после установления диагноза, обусловленный тем, что при первичном обращении пациентов к врачу запущенные формы рака (III–IV стадии) уже имеют более 70% пациентов с раком ободочной кишки и более 60% пациентов с раком прямой кишки, при этом хирургическому лечению подвергается около 40% больных [2,3].

Особенно много подобных случаев зарегистрировано в крупных городах и промышленных центрах. Так, в Москве с 1996 по 2001 гг. первичная заболеваемость КРР уве-

личилась в 1,5 раза (с 19,6 до 30 случаев на 100 тыс. жителей), а смертность – в 2 раза (с 9,1 до 19,5 случая на 100 тыс.) [10].

В США ежегодно регистрируется приблизительно 140 000 новых случаев болезни и около 50 000 летальных исходов по поводу КРР. Удивительно, но именно в США отмечается медленная, но постоянная тенденция снижения заболеваемости КРР, а показатели выживаемости при КРР – одни из самых высоких в мире. Данные отчетности Национального института рака США показывают, что 61% пациентов с данным диагнозом преодолел пятилетнюю выживаемость. Важно отметить, что заболеваемость КРР гораздо выше в индустриально развитых странах Европы и Северной Америки, чем в развивающихся странах Африки, Азии и Южной Америки. В США ежегодно выявляют 150 тыс. новых случаев КРР, из них 55–60 тыс. случаев заканчиваются смертельным исходом. К 70 годам 4,4% мужчин и 3,2% женщин болеют КРР [3,7].

В США и многих других западных странах улучшение результатов достигнуто, в частности, своевременным обнаружением и удалением полипов толстой кишки, диагностикой КРР на ранней стадии и более эффективным лечением. К сожалению, во многих странах с ограниченными ресурсами и иной инфраструктурой здравоохранения, особенно в Центральной и Южной Америке и Восточной Европе, смертность от КРР продолжает расти [16].

По новейшим данным [4], в европейских странах и США первичные заболевания КРР выявляются с частотой 50–75 на 100 тыс. населения, а в России за последние 10 лет (2000–2010) ежегодно их насчитывается до 40–46 тыс.

В развитых странах опухоли чаще локализуются в ободочной кишке, чем в прямой (соотношение 2:1), в развивающихся странах это соотношение равно 1:1 [6,10].

Таким образом, в последнее время проблема КРР стала одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем, требующих самого пристального внимания исследователей.

Факторы риска развития колоректального рака

Колоректальный рак чаще всего развивается как перерождение аденоматозных (железистых) полипов [16].

Несмотря на то, что наследственная предрасположенность значительно увеличивает риск развития КРР, большинство случаев являются спорадическими (непредсказуемыми, эпизодическими), а не семейными: при-

близительно 80-95% случаев sporadических против 5-20% случаев, имеющих наследственную причину. Но среди всех других видов рака у человека КРР имеет наибольшую связь с семейной заболеваемостью. Хотя генетика колоректального рака остается до конца не раскрытой, последние исследования показывают её большое значение в развитии болезни. Так, по мнению Tomislav Dragovich наследственная мутация в гене APC является причиной семейного аденоматозного полипоза, при котором у пациента имеется почти 100% вероятность развития рака толстой кишки к возрасту 40 лет.

Синдром Линча (наследственный рак толстой кишки без полипоза) также связан с высоким риском возникновения рака толстой кишки у лиц в возрасте до 50 лет. В отличие от семейного аденоматозного полипоза при синдроме Линча чаще страдает проксимальный отдел толстой кишки. Пациенты с данным синдромом также подвержены высокому риску развития рака яичников и тела матки в молодом возрасте. Синдром обусловлен ошибками репликации в генах hMLH1, hMSH2, hMSH6, hPMS1, hPMS2 и, возможно, других, ещё не известных [17, 37, 38].

Из других наиболее известных предрасполагающих факторов стоит отметить воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона). Риск развития рака увеличивается с продолжительностью течения этих заболеваний. Заболеваемость колоректальным раком начинает увеличиваться примерно через 8–10 лет после возникновения воспалительного заболевания кишечника и возрастает до 15-20% через 30 лет. Главными факторами риска являются длительность заболевания, распространенность поражения, молодой возраст и наличие осложнений.

Возраст является значимым фактором риска: колоректальный рак является редкостью в возрасте до 40 лет, однако частота колоректального рака увеличивается в каждом последующем десятилетии и достигает максимума в 60-75 лет.

Существуют факторы, которые повышают риск развития колоректального рака. Установлено, что население в группах, в которых заболеваемость колоректального рака высока, употребляют пищу, бедную клетчаткой, но при этом с высоким содержанием животного белка, жира и рафинированных углеводов. Ожирение примерно в 1,5 раза увеличивает риск развития колоректального рака, причем в большей степени у мужчин. Избыточное употребление алкоголя и курение так-

же находятся в числе факторов, повышающих sporadическую заболеваемость полипозом толстого кишечника и колоректальным раком и значительно увеличивающих риск рака у пациентов с наследственными заболеваниями толстого кишечника [16].

Диагностика колоректального рака

Помимо клинического обследования в диагностике КРР используют различные лабораторные и инструментальные методы, информативность которых варьирует в значительных пределах [5]. Ранний диагноз (в стадии T_{is} и T₁N₀M₀) может быть установлен только при случайной ректороманоскопии в 2–3% случаев у бессимптомных больных. Своевременную диагностику затрудняет длительный период скрытого или замаскированного течения [21].

Наиболее доступными и достаточно информативными скрининговыми методами диагностики КРР являются тесты на скрытую (оккультную) кровь в кале [19,20,22].

Гемокульт-тест (Hemoccult-test Greegor Veber) основан на определении пероксидазной активности гемоглобина в фекалиях путем постановки пробы с гваяковой смолой. При этом происходит индикация активности пероксидазы, что позволяет обнаружить НЬ, миоглобин, гем и негемовые пероксидазы в слайдах-отпечатках кала с помощью специальных готовых картонных упаковок. Образцы кала исследуют в течение 3 дней при соблюдении диетических ограничений: исключение из пищевого рациона продуктов, содержащих пероксидазу (мясо, сырые овощи – редис, турнепс и др.), а также препаратов железа и аскорбиновой кислоты. Чувствительность метода 53–82% [23,24].

Иммунохимический тест на скрытую кровь в кале проводят с утилизированными антителами к глобину человеческого НЬ (метод гемагглютинации). В отличие от гемокульт-теста иммунохимический тест не реагирует на присутствие нечеловеческой пероксидазы, содержащейся в овощах и фруктах, и поэтому не требует соблюдения диеты, что упрощает исследование [27]. Существуют и другие лабораторные методы диагностики КРР:

- гемопорфириновая проба, в основе которой лежит реакция флюоресценции декарбоксилированных порфиринов;

- определение темпа клеточной пролиферации путем изучения некоторых ядерных белков (Ki-67, PCNA, ДНК-полимеразы). Индексы пролиферации PCNA (proliferating cell nuclear antigen) и Ki-67 могут служить критериями прогноза КРР, на что указывает гиперэкспрессия PCNA [25];

– определение фекального кальпротектина – кальцийсвязывающего протеина, обнаруживаемого в цитоплазме нейтрофилов, активированных макрофагов и моноцитов. Чувствительность метода <60%, специфичность – 30% [19, 26-30];

– иммунологический тест с определением раково-эмбрионального (онкофетального) антигена (РЭА) и карбоантигена (carboantigen – СА) 19–9. Содержание РЭА при КРР >10 нг/мл, а СА 19–9 >37–40 ЕД/мл, диагностическое значение имеют 10-кратное повышение РЭА и 3-кратное СА 19–9. Причем повышение РЭА может служить индикатором рецидива рака после операции, а СА 19–9 указывает на риск летального исхода. В качестве скрининговых эти методы диагностики КРР непригодны, так как повышение РЭА наблюдается и при других локализациях опухоли, а также при язвенном колите (ЯК) и болезни Крона (БК) [31-33];

– тестирование ДНК в фекалиях – основывается на том, что КРР – это заболевание накопленных мутаций, которые концентрируются в пораженных раком тканях и могут быть обнаружены в фекалиях. Панель маркеров ДНК включает мутации APC, k-ras и p53. Чувствительность метода 52%, специфичность 94% [12-14, 34, 35].

В диагностике КРР используются следующие инструментальные методы:

1. Гибкая (на волоконной оптике) и жесткая ректороманоскопии, позволяющие обнаружить опухоль в нижних отделах ТК, установить ее локализацию, протяженность, характер роста (экзо- и эндофитный), сделать прицельную биопсию для гистологического исследования. Вместо биоптата можно взять с поверхности опухоли мазки-отпечатки с помощью поролонового тампона для цитологического изучения на предметном стекле (совпадение диагноза 95,6%) [36, 39]).

2. Колонофиброскопия – альтернативный вариант скрининга КРР. Выполняется однократно с временным промежутком в 5 лет, сочетается с прицельной биопсией (чувствительность метода 95%). Это дорогостоящее исследование, требующее специальной подготовки кишечника; возможны осложнения, особенно у пациентов старше 60 лет (кровотечение – 0,3%, перфорация – 0,1%). Биопсия наносит большую травму опухоли [4, 8, 11, 40-43]. Виртуальная колоноскопия – предполагает проведение компьютерной томографии с анализом трансформированного изображения, напоминающего таковое, полученное оптическим колоноскопом [3, 44].

3. Трансабдоминальная и эндоскопическая ультрасонографии – выявляют объемные образования в брюшной полости, очаги (метастазы) в печени и лимфоузлах, распространение КРР в окружающие органы (неинвазивный метод).

4. Компьютерная томография – позволяет уточнить степень инвазии опухоли, наличие метастазов в регионарные лимфоузлы (в 19–67%), в печень (в 90–95%) [44].

5. Ирригоскопия и ирригография – сохраняют свое диагностическое значение – они позволяют определить локализацию и протяженность поражения, распад опухоли, прорастание в соседние органы и ткани, осложнения (свищи, абсцессы, кишечная непроходимость, перфорация). При экзофитном росте новообразования выявляется дефект наполнения с неровными контурами, сужение просвета и супрастенотическую дилатацию ТК, злокачественный рельеф слизистой оболочки. В ходе проведения процедуры используют двойное контрастирование и многопроекционное рентгенологическое исследование [16].

Лечение

Хирургические методы предполагают радикальное удаление первичной опухоли с дренирующей ее лимфатической системой. Суть оперативного вмешательства в резекции пораженного сегмента ТК (опухоли брыжейки и вовлеченных в опухолевый процесс органов или тканей). Важна тщательная предоперационная подготовка – наиболее возможное точное установление локализации и протяженности поражения, наличия метастазов в регионарные лимфоузлы, вовлечения в опухолевый процесс соседних органов и тканей. Для борьбы с кишечной инфекцией и дисбиозом ТК высоких степеней ряд хирургов полагают целесообразным прием внутрь кишечных антисептиков и антибиотиков (ципрофлоксацин, рифаксимин) в начале операции и в послеоперационном периоде [8, 11].

При осложнении КРР и наличии метастазов в печень и другие органы возникает необходимость в многоэтапных полиорганных операциях. В последнее время получила распространение малотравматичная лапароскопическая технология оперативных вмешательств [11, 42, 45]. При II–III стадиях КРР хирургическое лечение сочетают с адъювантной химиотерапией и лучевой терапией, которые снижают риск рецидива и развития опухолей другой локализации [46].

В химиотерапии используют 5-фторурацил (5-ФУ) в разовой дозе 425 мг/м² внутривенно, внутриартериально и ректально,

а также лейковорин из расчета 20 мг/м² в течение 6 месяцев после операции, а для уменьшения их токсического действия применяют интерферон α-2а. В качестве химиотерапии 2-й линии назначают томудекс, элоксатин, кселоду [1]. Из новых химиопрепаратов можно назвать capecitabine, oxaliplatin, irinotecan, эффективность которых изучается. Рекомендуется сочетать химиотерапию с приемом фолиевой кислоты и иммуномодуляторов (левамизол и др.) [9].

Профилактика

В предупреждении КРР определенное значение может иметь обогащение различных блюд пищевыми волокнами (ПВ) в дозе 20–30 г/сут [16]. ПВ адсорбируют воду, набухают, увеличивая объем каловых масс, и облегчают их транзит, ликвидируя функциональный запор (в 64–72%) и снижая риск развития опухолей. Полезна также диета, содержащая кальций карбонат в дозе 3 г/сут в течение 3–4 лет. Установлено, что внеклеточный кальций обладает антиканцерогенным действием, активирует кальцийчувствительные рецепторы и тем самым увеличивает содержание внутриклеточного кальция, который способен затормозить рост трансформированных клеток ТК и стимулировать их дифференцировку. Можно добиться снижения указанного риска на 50% и при употреблении в пищу фолиевой кислоты (фолатов) в течение 5 лет в дозе 400 мкг/сут [15,47]. Определенную роль в профилактике КРР играют антиоксиданты (витамин Е, селен и др.), а также умеренные физические нагрузки и отказ от курения [47–49]. Для медикаментозной профилактики рекомендуются в основном аспирин и родственные ему нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – пероксикам, сулиндак и другие, но они могут обусловить развитие эрозивно-язвенных поражений ЖКТ. Предпочтительнее назначать селективные препараты из группы НПВП, например целекоксиб (400 мг/сут в течение 6 месяцев).

НПВП блокируют циклооксигеназный (ЦОГ-2) и липооксигеназный пути метаболизма арахидоновой кислоты и синтез простагландинов и лейкотриенов, а также ингибируют ядерный фактор κВ (NFκB) и р38-киназу, тем самым предотвращая окислительный стресс. Предположительно НПВП опосредованно тормозят активацию канцерогенов путем ингибирования РРА3-рецепторов, связанных с пролиферацией пероксисом (peroxysoma – органоид клеток печени, содержащий каталазу и гидролитические ферменты, участвующие в метаболизме перекисных соединений) [50–53]. Снижают риск развития КРР у больных ЯК и БК препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) – месалазин, салофальк и меньше сульфасалазин. Активируя процессы апоптоза малигнизированных клеток, они тормозят скорость пролиферации в 2–6 раз. Доза месалазина – 1,5–3 г/сут, употребляемого в течение 4–6 недель. При этом риск возникновения КРР у больных ЯК существенно снижается [54–56].

При ЯК, сочетанном с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ), для предотвращения КРР используют препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) – урсосан, урсофальк в дозе 10–12 мг/кг массы тела/сут. УДХК снижает содержание вторичных желчных кислот (дезоксихолевой и литохолевой), обладающих токсичностью, и концентрацию жирных кислот в фекалиях, которые способствуют ускоренной пролиферации клеток слизистой оболочки ТК, развитию эпителиальной дисплазии и КРР [2,18,47,56]. Проблема КРР еще далека от окончательного решения. Требуются всесторонние комплексные исследования онкологов (хирургов, морфологов), биохимиков, генетиков по выяснению причин и механизмов развития предраковых изменений в ТК, а также экзо- и эндогенных факторов, влияющих на рост числа больных КРР в последние десятилетия. Нуждаются в совершенствовании и методы хирургического и химиотерапевтического лечения КРР и его профилактики.

Сведения об авторах статьи:

Идиятуллина Элина Тимербулатовна – аспирант кафедры урологии ИПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: elina.idiatullina@mail.ru.

Павлов Валентин Николаевич – член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: pavlov@bashgmu.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адлер, Г. Болезнь Крона и язвенный колит: пер. с нем. – М.: ГОЭТАР-МЕД, 2001. – 527 с.
2. Александров, В.Б. Колоректальный рак: в кн. Руководство по гастроэнтерологии / под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта. – М., 2010. – С. 418–432.
3. Александров, В.Б. Рак прямой кишки. – М.: Вузовская книга, 2006. – 208 с.
4. Аспирин: профилактика сердечно-сосудистых заболеваний и колоректального рака (ред. статья) // Клиническая фармакология и терапия – 2007. – Т. 16, № 4. – С. 5–9.
5. Белоусова, Е.А. Воспалительные заболевания толстой кишки как предраковые заболевания // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2002. – Т. 12, № 4. – С. 56–62.
6. Бондаренко В.М. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром / В.М. Бондаренко, Т.В. Мацулевич – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 300 с.

7. Вермель, А.Е. Фармакологические возможности профилактики колоректального рака // Клиническая медицина – 2004. – № 11. – С. 39-44.
8. Воробьев Г.И. Диагностика и лечение рака толстой кишки / Г.И. Воробьев, Т.С. Одарюк, Ю.А. Шелыгин // Русский медицинский журнал – 1998. – № 6 (19). – С. 1244-1256.
9. Гарькавцева Р.Ф., Белов Н.Ф. Генетические аспекты рака толстой кишки // Новое в терапии колоректального рака / под ред. Н.И. Переводчиковой. – М., 2001. – С. 10-16.
10. Заболеваемость и первичная множественность рака ободочной кишки / Н.Ю. Залит [и др.] // Клиническая медицина – 2006. – № 2. – С. 15-19.
11. Михайлова, Г.И. Скрининг колоректального рака (обзор) // Проблемы здоровья и экологии – 2005. – № 2. – С. 79-82.
12. Колоректальный рак и предопухолевая патология: новые методики эндоскопической диагностики и требования к подготовке толстой кишки / Б.К. Поддубный [и др.] // Русский медицинский журнал – 2006. – № 8 (2). – С. 122-124.
13. Ривкин, В.Л. Руководство по колопроктологии / В.Л. Ривкин, А.С. Бронштейн, С.И. Фаин – М.: Медпрактика-М, 2001. – 488 с.
14. Федоров В.Д. Клиническая оперативная колопроктология / В.Д. Федоров, Г.И. Воробьев, В.Л. Ривкин. – М.: ГНЦ проктологии, 1994. – 432 с.
15. Циммерман, Я.С. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника и/или синдром избыточного бактериального роста // Клиническая медицина – 2005. – № 4. – С. 14-22.
16. Циммерман, Я.С. Колоректальный рак: современное состояние проблемы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2012. – Т. 22, № 4. – С. 5-16.
17. Hereditary and sporadic ovarian cancer: genetic testing and clinical implications (review) / Angiolini R. [et al.] // International journal of oncology. – 1998. – Т. 12. – № 5. – С. 1029-1063.
18. Beyle P. Epidemiology of colorectal cancer / P. Beyle, M.E. Leon // Br. Med. Bull. – 2002. – Vol. 64. – P. 1-25.
19. Computed tomographic colonography (virtual colonoscopy): A multicenter comparison with standard colonoscopy for detection of colorectal neoplasia / P.B. Cotton [et al.] // JAMA. – 2004. – Vol. 291. – P. 1713-1719.
20. Prognostic significance of preoperative serum CA 19-9 assay in patients with colorectal carcinoma / M. Diez [et al.] // Anticancer Res. – 1994. – Vol. 14. – P. 2819-2825.
21. Detecting colorectal cancer in stool with the use of multiple genetic targets / S.M. Dong [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 2001. – Vol. 93. – P. 858-865.
22. Dukes C.E. The classification of cancer of the rectum // J. Pathol. – 1932. – Vol. 35. – P. 323-330.
23. Eaden J. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: A case-control study / J. Eaden, K. Abrams, J. Mayberry // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2000. – Vol. 14. – P. 145-153.
24. Giardiello F.M. Gastrointestinal polyposis syndromes and hereditary nonpolyposis colorectal cancer // Gastrointestinal cancers: Biology, diagnosis and therapy // Ed. A. Rustgi. – New York, 1995. – P. 367-377.
25. Hardcastle J.D. Randomized, controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer: Results for the first 107,349 subjects // Lancet. – 1989. – Vol. 1. – P. 1160-1164.
26. Hasegawa K. K-ras gene mutations in early colorectal cancer / K. Hasegawa, M. Ueda, M. Watanabe // Oncogene. – 1995. – Vol. 10 (7). – P. 1413-1416.
27. Herforth H. Chemopreventive effect of aminosaliclates // Inflammatory bowel disease: Diagnostic and therapeutic strategies. – 2007. – P. 151-158.
28. Hoff G. Testing for faecal calprotectin (PhiCal) in the Norwegian colorectal cancer prevention trial on flexible sigmoidoscopy screening: Comparison with an immunochemical test for occult blood // Gut. – 2004. – Vol. 53. – P. 1329-1333.
29. Cancer statistics / A. Jemal [et al.] // Cancer J. Clin. – 2003. – Vol. 53. – P. 5-26.
30. John D. New faecal calprotectin test for colorectal neoplasia. The clinical results and comparison with preceding method // Scand. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 36. – P. 291-296.
31. A national survey of primary care physicians colorectal cancer, screening recommendations and practices / C.N. Klabunde [et al.] // Prev. Med. – 2002. – Vol. 36. – P. 352-362.
32. Kotake K. Changes in colorectal cancer during a 20-year period // Japan. Dis. Colon Rect. – 2003. – Vol. 46. – P. 32-43.
33. Kristinsson O. Screening first relative patient acted for colorectal cancer: Estimation faecal calprotectin vs hemoccult-II // Digestion. – 2001. – Vol. 64. – P. 104-110.
34. Kronborg O. Faecal calprotectin levels in a high risk population for colorectal neoplasia // Gut. – 2000. – Vol. 46. – P. 795-800.
35. Expression of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and Ki-67 in dysplasia in inflammatory bowel disease / F. Kulmann [et al.] // Gastroenterol. Hepatol. – 1996. – Vol. 8 (4). – P. 371-379.
36. Kvetnoy I.M. Extraneal melatonin: non-traditional localization and possible significance for oncology / I.M. Kvetnoy, V.V. Yuzhakov // Advanc. Pineal Res. – 1994. – Vol. 7. – P. 199-212.
37. Lengauer C., Kinzler K.W., Vogelstein B. Genetic instabilities in human cancers // Nature. – 1998. – Т. 396. – № 6712. – С. 643-649.
38. Lynch H.T. [et al.] Etiology, natural history, management and molecular genetics of hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndromes): genetic counseling implications // Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. – 1997. – Т. 6. – № 12. – С. 987-991.
39. Lewis J. Ursodiol prevents UC-associated colorectal cancer // Gastroenterology. – 2001. – Vol. 121. – P. 491-494.
40. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer / D.A. Lieberman [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 343. – P. 162-168.
41. Meertel C.G., Fleming T.R., MacDonald J.S. [et al.]. An evaluation on the carcinoembryonic antigen (CEA) test for monitoring patients with resected colon cancer // JAMA. – 1993. – Vol. 270. – P. 943-947.
42. Prevention of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: Value of screening and 5-aminosalicylates / P. Munkholm [et al.] // Digestion. – 2006. – Vol. 73. – P. 11-19.
43. Cancer parameters for colon cancer / D. Otchy [et al.] // Dis. Colon. Rect. – 2004. – Vol. 47. – P. 1269-1284.
44. Ransohoff D.F. Clinical practice. Screening for colorectal cancer / D.F. Ransohoff, R.S. Sandler // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 346. – P. 40-44.
45. Melatonin, free radical and cancer initiation / R.J. Reiter [et al.] // Advanc. Pineal Res. – 1994. – Vol. 7. – P. 212-228.
46. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer / R. Sander [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348 (10). – P. 883-890.
47. Stange E. Review article: The effect of aminosaliclates and immunomodulation on cancer risk in inflammatory bowel disease // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2006. – Vol. 24 (3). – P. 64-67.
48. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor in familial adenomatous polyps / G. Steinbach [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 242. – P. 1946-1952.
49. St. John D.S.B., Young G.P. Stool occult blood testing for colorectal cancer: A critical analysis // Pract. Gastroenterol. – 1992. – Vol. 8. – P. 19-23.
50. Tibbie J. Faecal calprotectin and faecal mysterious blood is tested in diagnosis colorectal carcinoma and adenoma // Gut. – 2001. – Vol. 49. – P. 402-408.
51. Cigarette smoking and risk of cancers of the colon and rectum: A case control study from Italy / A. Tovani [et al.] // Eur. J. Epidemiol. – 1998. – Vol. 14. – P. 675-681.

52. Trock, B. Dietary fiber, vegetables and colon cancer: Critical review and meta-analysis of the epidemiological evidence / B. Trock, E. Lanza, P. Greenwald // J. Natl. Cancer Inst. – 1990. – Vol. 82. – P. 650-658.
53. Size and invasion-dependent increase in cyclooxygenase-2 levels in human colorectal carcinomas / T. Tujuta [et al.] // Cancer Res. – 1998. – Vol. 58. – P. 4823-4826.
54. Walsh J.M. Colorectal cancer screening scientific review / J.M. Walsh, J.P. Terdiman // JAMA. – 2003. – Vol. 289. – P. 1288-1296.
55. High preoperative serum carcinoembryonic antigen (CEA) predict metastatic recurrence in potentially curative colon cancer: Results of a five-year study / S. Wiratcapun [et al.] // Dis. Colon Rect. – 2001. – Vol. 44. – P. 231-235.
56. Trends in preparation for colorectal surgery: Survey of the members of the American Society of Colon and Rectal Surgeons / O. Zmora [et al.] // Am. Surg. – 2003. – Vol. 69. – P. 150-154.

УДК 577.115

© Коллектив авторов, 2017

А.А. Мавлиханова^{1,2}, В.Н. Павлов¹, Б. Ян²,
В.А. Катаев¹, Н. Ван², Э.Ф. Аглетдинов¹, Д. Ху²
**ГАНГЛИОЗИДЫ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В РАЗВИТИИ
И ФУНКЦИОНИРОВАНИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²Харбинский медицинский университет, г. Харбин

Ганглиозиды – это гликофинголипиды, биологические вещества, влияющие на процесс жизнедеятельности клетки и организма в целом. Основным депо ганглиозидов является серое вещество головного мозга, в котором их содержание составляет 10-12% от всех липидов нейронной мембраны. Нарушение обмена ганглиозидов приводит к серьезным патологическим последствиям – ганглиозидозам (болезнь Тея – Сакса, Сандгоффа, Ландинга и др.). Являясь важными компонентами нейрональных мембран, ганглиозиды участвуют во внутриклеточном и внеклеточном метаболизме, сигнальной трансдукции, адгезии, оказывают влияние на структуру головного мозга во время развития, взросления и старения организма. В данном обзоре представлены результаты исследований структуры ганглиозидов, их значения в возникновении различных патологических процессов и проявлении мультимодального нейротрофического эффекта, описаны роль ганглиозидов в нейропластичности, влияние их экспрессии на изменение функции памяти и обучения, а также применение ганглиозидов в качестве потенциального терапевтического инструмента для лечения различных форм острых или хронических нейродегенеративных заболеваний.

Ключевые слова: ганглиозиды, структура сфинголипидов, липидные рафты, ганглиозидозы, нейродегенеративные заболевания, болезнь Тея – Сакса, болезнь Сандгоффа, болезнь Ландинга, память, обучение.

A.A. Mavlikhanova, V.N. Pavlov, B. Yang,
V.A. Kataev, N. Wang, E.F. Agletdinov, J. Hu
**GANGLIOSIDES AND THEIR SIGNIFICANCE IN THE DEVELOPMENT
AND FUNCTIONING OF THE NERVOUS SYSTEM**

Gangliosides are glycosphingolipids, biological substances that affect the process of vital activity of the cell and the whole organism. The main depot of gangliosides is the gray matter of the brain, where it constitutes 10-12% of the lipids of the neuronal membrane. Disturbance of ganglioside metabolism leads to serious pathological consequences - gangliosidosis (Tay-Sachs disease, Sandgoff disease, Landing disease, etc.). Being important components of neuronal membranes, gangliosides participate in intracellular and extracellular metabolism, signal transduction, adhesion, affect the structure of the brain during development, maturation and aging. This review presents the results of studies of gangliosides structure, their significance in the emergence of various pathological processes, manifestation of a multimodal neurotrophic effect, an assessment of the role of gangliosides in neuroplasticity, the effect of its expression on the change in memory function and learning, and the use of gangliosides as a potential therapeutic tool for treating various forms of acute or chronic neurodegenerative diseases.

Key words: gangliosides, structure of sphingolipids, lipid rafts, gangliosidoses, neurodegenerative diseases, Tay-Sachs disease, Sandgoff disease, Landing disease, memory, training.

Ганглиозиды – это сialiрированные гликофинголипиды, которые широко распространены во всех тканях организма, главным образом в качестве компонентов клеточных мембран. В 1942 г. Ernst Klenk впервые выделил ганглиозид как новый класс, богатый углеводами гликолипидов, а также идентифицировал среди продуктов гидролиза жирные кислоты, сфингозин, галактозу, глюкозу и сialовую кислоту. Наибольшее количество ганглиозидов содержится в нервной ткани, особенно в головном мозге [18,19,43]. В основном ганглиозиды локализируются в мем-

бранных микродоменах, известных как липидные рафты в сочетании с другими сфинголипидами и холестерином. Взаимодействие липидных рафтов с мембранными белками играет важную роль в клеточных процессах, таких как сигнальная трансдукция цитокинов, адгезия, регуляция и др. Ганглиозиды содержат около 75% от общего количества сialовой кислоты в головном мозге и вносят значительный вклад как поверхностно-клеточные гликаны нейрональных клеток, регулируя такие функции, как межклеточное распознавание, путем специфических сialогликановых

компонентов, а также клеточную адгезию, подвижность и рост аксонов через глико-синаптические микродомены [1,22]. Структура липидного рафта представлена на рис. 1.

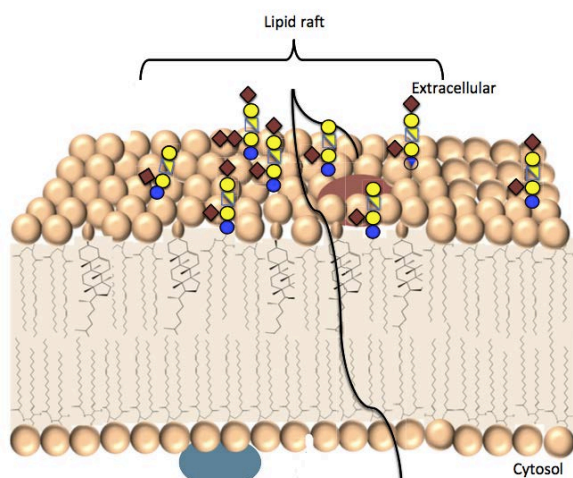


Рис. 1. Схема липидного рафта (глюкоза — синие шары, галактоза — желтые шары, N-ацетилгалактозамин — синие шары, остаток сиаловой кислоты — красные шары) [32]

Формирование головного мозга человека начинается с 12-й недели беременности и далее в течение первых трех лет младенчества [14,28]. Как показывают ранние исследования, именно в этот период возрастает риск нарушения развития, сокращения числа нейронов, несформированности синаптических связей и, как следствие, необратимые изменения когнитивной функции, которые сохраняются на протяжении всей жизни [10,37]. В результате многочисленных исследований Robert W. Leenden, Gusheng Wu доказали, что ганглиозиды играют важную роль в развитии мозга и нейронном функционировании, влияя на такие процессы, как нейротрансмиссия, нейрогенез, синаптогенез, регулируя синаптическую передачу, пролиферацию клеток и дифференцировку нейронов [11,19,20,27,40-42]. Как показали исследования Elodie Bruel-Jungerman с соавт., вышеперечисленные процессы имеют основополагающее значение для так называемой нейропластичности головного мозга, то есть способности головного мозга адаптироваться к функциональному или морфологическому ремоделированию, необходимому для функции памяти и обучения [7]. Также важное значение имеют процессы нейрогенеза и миграции и при внутриутробном развитии головного мозга, в то время как постнатальное развитие мозга в значительной степени связано с ремоделированием сосудов, развитием белого вещества (миелина) и синаптическим развитием [36]. Bryan Kolb с соавт. в своих исследованиях показали, что наиболее значимое ремоделирование мозга

происходит в течение первого послеродового года и продолжается на протяжении всей жизни, что позволяет сохранить его значительную функциональную пластичность [6,17].

Структурно ганглиозиды являются продуктом синтеза церамида с последовательным присоединением активированных сахаров, поставляемых, например урацилдифосфатной глюкозой (UPDGlu) и урацилдифосфатной галактозой (UPDGal), и одной из сиаловых кислот. Ганглиозиды расположены на наружном листке плазматической мембраны, где они закрепляются своей церамидной частью через одну гликозидную связь в гидроксильном положении 1 с гликаном, удлиняющимся во внеклеточное пространство. Цепи гликанов, состоящие из комбинации глюкозы, галактозы и N-ацетилгалактозамина, содержат от 1 до 4 (и иногда до 7) сиаловых остатков. Также ганглиозиды являются важными компонентами рецепторов, содержащих малоактивную гидрофобную (церамид и жирные кислоты) и метаболически высокоактивную гидрофильную (олигосахаридную) части. И именно за счет олигосахаридного компонента ганглиозидов обеспечивается их большое разнообразие. Лиганд сиаловой кислоты в ганглиозидях головного мозга относится к типу N-ацетилнейраминовой кислоты (Neu5Ac, NANA), но он также может быть дополнительно модифицирован ацетилированием в 4, 7 или 9 гидроксильных группах, что оказывает большое влияние на биологическую активность и молекулярное распознавание. Гетерогенность в церамидном фрагменте добавляет дополнительную сложность, но в мозге млекопитающих C18- и C20-сфингозины являются преобладающими основаниями сфингоидов, тогда как лиганд жирной кислоты обычно имеет 18 атомов углерода. Длинная цепь насыщенной жирной кислоты способствует структурной жесткости и повышенной латеральной самоассоциации ганглиозидов в наружном листе мембраны [18,33].

По системе Свеннерхольма (Lars Svennerholm) [35] ганглиозиды обозначаются буквой «G», буквы «M / D / T / Q» (моно- / ди- / три- / тетра- и т. д.) указывают количество остатков сиаловой кислоты [35]. Назначенные числа (1,2,3 и др.) изначально основаны на разделении ганглиозидов методом тонкослойной хроматографии (например GM3 > GM2 > GM1). Ганглиозиды с 1, 2 или 3 остатками сиаловой кислоты, связанными с внешним остатком галактозы (первый остаток всегда присое-

единён к внутренней галактозе), обозначают литерами а, b и с. Определение подкласса ганглиозидов (и гликосфинголипидов) основано

на нейтральном углеводном сердечнике, прикрепленном к церамиду [1,18,33,35,42]. Структура ганглиозидов представлена на рис. 2.

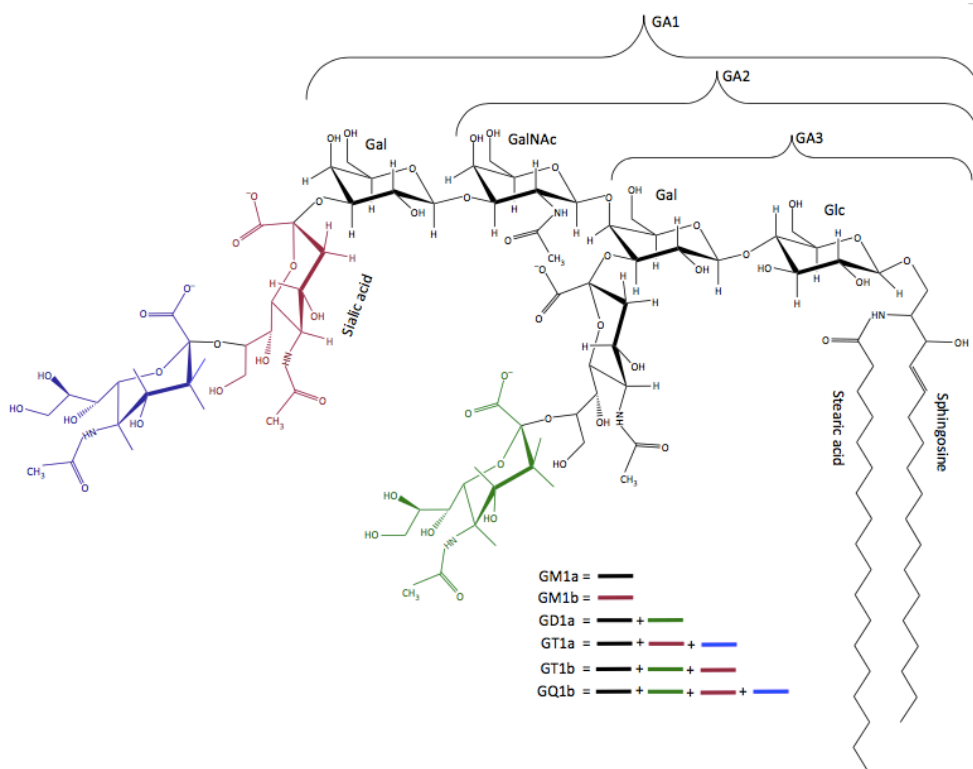


Рис.2. Структуры известных ганглиозидов по классификации Свеннерхольма [32]

Зрелый мозг, в отличие от других тканей, содержит ганглиозиды повышенной сложности [33]. Во время развития мозга характер и уровни экспрессии ганглиозидов претерпевают заметные изменения – от простых форм GM3 и GD3, преобладающих в эмбриональном мозге, до более сложных и тесно связанных форм GM1, GD1a, GD1b и GT1b, для которых GM3 и GD3 являются предшественниками. Эти четыре комплексных ганглиозиды являются доминирующими видами в человеческом мозге, включающими до 90% ганглиозидов, присутствующих в зрелом мозге.

Другие ганглиозиды головного мозга состоят из 9-O-ацетил-GD3, а также комплексных форм GM2, GT1a и GQ1b [42]. В ранних исследованиях Lars Svennerholm с соавт. доказано, что резкое увеличение содержания ганглиозидов мозга происходит на 10-й неделе беременности и продолжается в течение первых пяти лет послеродового периода, что совпадает с наиболее активным периодом миелинизации [35]. В частности, количество GM1 и GD1a увеличиваются в 12-15 раз за этот период, причем наиболее активная аккреция происходит в период, совпадающий с дендритной арборизацией, ростом аксонов и синаптогенезом [15]. Содержание и состав ганглиозидов в головном мозге также изме-

няются во время старения, при этом 64% общего ганглиозидов теряется в течение 6 десятилетий, а также происходит увеличение GQ1b, GT1b и GD1b с сопутствующим снижением GM1 и GD1a [34].

В публикациях Konrad Sandhoff and Thomas Kolter показано, что изменение состава и количества ганглиозидов при развитии мозга в значительной степени объясняется пространственно-регулируемыми изменениями уровней экспрессии эндогенных гликозилтрансфераз головного мозга. Гликозилтрансферазы являются основополагающими для биосинтеза ганглиозидов как в мозге, так и в других тканях. Специфические гликозилтрансферазы катализируют последовательное добавление углеводных фрагментов к предшественнику гликозилцерамида, причем «сложные» ганглиозиды синтезируются последовательно из «простых» ганглиозидов. GM3-синтаза запускает процесс образования «простого» ганглиозидов GM3, который является предшественником «сложных» ганглиозидов GM1, GD1a, GD1b и GT1b и др. Катаболизм ганглиозидов происходит ступенчато благодаря гликаноспецифическим экзогликозидазам, а действие сиалидаз обеспечивает механизм функционального ремоделирования *in vivo* [31].

Ранние исследования изолированных нейронов указывают на обогащение ганглиозидов в терминальных аксонах и синаптических окончаниях, что указывает на их роль в формировании, развитии и поддержании нервной системы. Ганглиозиды использовались в качестве экспериментального инструмента для содействия в восстановлении поврежденных нейронов [8]. Важность ганглиозидов при нормальном функционировании и целостности нервной системы и в развитии нейрогенеза и нейронной регенерации была продемонстрирована исследованиями с генетически модифицированными мышами с недостаточным уровнем ганглиозидов как в развивающемся, так и в зрелом мозге (GM3, GD3, GM1, GD1a, GD1b, GT1b). Структурные и функциональные дефекты, возникающие в результате селективного выбивания генов ганглиозид-синтазы, приводят к изменению нейронного развития, дегенерации нейронов, потере сенсорных и моторных функций, демиелинизации, ухудшению роста аксонов, поведенческим аномалиям, нарушению обучения и потере памяти [33, 39, 42]. Исследования Orie Tajima и Nobuaki Egashira и соавт. показали, что мыши с экспрессией главным образом GM3 и лишённые сложных ганглиозидов головного мозга (GM1, GD1a, GD1b, GT1b) страдали потерей веса, прогрессирующими моторной и сенсорной дисфункциями, а также ухудшением пространственного обучения и памяти [9, 30]. В исследованиях [39] продемонстрировано, что у постнатальных мышей с дефицитом GD3 и ганглиозидов нижестоящего литеры b был нарушен нейрогенез гиппокампа, вызванный прогрессирующей потерей в популяции нейронных стволовых клеток, и появлялось депрессивное поведение. У людей дефект гена GM3-синтазы, приводящий к отсутствию GM3 и ключевых комплексных ганглиозидов в головном мозге, приводит к унаследованной форме эпилепсии, которая манифестируется не только в виде судорожных припадков с младенчества, но и в неврологическом снижении развития и в слепоте [16]. Многие другие нарушения метаболизма ганглиозидов у людей приводят к неконтролируемому накоплению их в головном мозге, часто с тяжелыми неврологическими последствиями [33,42]. Помимо спектра заболеваний, известных как ганглиозидозы, включающие болезнь Тея – Сакса, болезнь Сандгоффа, болезнь Ландинга, и ганглиозидозы GM1 и GM2, нарушение обмена ганглиозидов связано с рядом психоневрологических заболеваний, включая болезни Альцгеймера, Хантингтона и Паркинсона [2,5,12].

Имеются отдельные сообщения о нарушении метаболизма ганглиозидов при различных патологических процессах, включая инфекционный, воспалительный, опухолевый, обмен инсулина и т.д. [5]. Клинические исследования показали, что введение лекарственного средства на основе GM1 устраняет симптомы болезни Паркинсона [2], острого ишемического инсульта [3], а также улучшает неврологическую реконструкцию после повреждения спинного мозга [13,26]. На клеточном уровне установлена способность экзогенно применяемых ганглиозидов к потенцированию роста нейритов в первичных нейронах, сенсорных ганглиях и линиях нейробластов с регенерацией поврежденных аксонов [26]. Naoki Ichikawa с соавт. описал многофакторный механизм разрастания нейритов с кластеризацией GM1 в липидных рафтах [4]. Кроме того, считается, что GD3 играет решающую роль в поддержании способности к самообновлению нервных стволовых клеток и, следовательно, нейрогенезу. Ганглиозид 9-О-ацетил GD3 был вовлечен в миграцию нейронов с глияльным движением и рост нейритов в развивающейся нервной системе крыс, а также рост аксонов, связанный с индуцированием миелинизации шванновских клеток (леммоцитов) во время развития и регенерации периферического нерва крыс [23]. Кроме того, ганглиозиды могут улучшать и регулировать выживание клеток. Было доказано, что они обладают нейропротективным эффектом [24], антиапоптотическим при дифференцировке нервных клеток [22, 29] и проапоптотическим при пролиферации нервных клеток [25].

Ганглиозиды играют ключевую роль в модулировании функции ионного канала и рецепторной сигнализации, в частности, GM1 участвует в поддержании жизнеспособности нейронов, скорости проводимости и возбудимости посредством регуляции каналов Na^+ и в сочетании с GD1, нейронным Ca^{2+} гомеостазом [27,40]. Что касается синаптической передачи, то было показано, что экзогенные GM1 и GQ1b вызывают высвобождение нейротрансмиттера через усиленный индуцированный деполяризацией приток Ca^{2+} в синапсомы [21,25]. В связи с этим считается, что взаимодействие между ганглиозидами мозга, белками кальция и функциональной мембраной (ионными каналами, ионными насосами, рецепторами, киназами) играет решающую роль в передаче и хранении информации, связанной с памятью, которая образует основы для изученного поведения и когнитивной обработки более высокого порядка [15]. В част-

ности, ганглиозиды поддерживают формирование и стабилизацию функциональных синапсов и нейронных цепей, необходимых в качестве структурной основы памяти, а в некоторых исследованиях, в основном использующих GM1, было показано, что они защищают от ухудшения памяти у животных [38].

Синаптическая прочность может быть изменена со временем в соответствии с уровнем стимуляции, и эта синаптическая пластичность наряду со структурной ремоделировкой нейронных сетей, активированной во время обучения, считается основным механизмом обучения и памяти [7].

В целом эти результаты подтверждают мнение о том, что высоко регулируемая дифференциальная экспрессия ганглиозидов, по-видимому, тесно связана не только с формированием нейронной архитектуры развиваю-

щегося мозга и стабилизацией этой архитектуры на протяжении всей жизни, но также обеспечивает оптимальное функционирование и адаптацию нейронных схем нейротрансмиссии, памяти и обучения.

Ганглиозиды выполняют ряд важных функций, обеспечивающих нормальное развитие и функционирование нервной ткани, участвуя в проявлении мультимодального нейротрофического эффекта, формировании нейропластичности, поэтому нарушения метаболизма ганглиозидов неизменно сопровождаются дисфункцией нервной системы.

Таким образом, данные литературы убеждают в целесообразности и перспективности применения ганглиозидов в качестве потенциального терапевтического компонента для лечения различных форм острых или хронических нейродегенеративных заболеваний.

Сведения об авторах статьи:

Мавлиханова Асия Асхатовна – аспирант кафедры дополнительного профессионального фармацевтического образования ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Ph.D. кандидат департамента фармакологии Харбинского медицинского университета. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: mdmavlikhanova@gmail.com.

Павлов Валентин Николаевич – член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой урологии с курсом ИДПО, ректор ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Ян Баофен – MD, Ph.D., профессор, зав. департаментом фармакологии, ректор Харбинского медицинского университета. Адрес: 150081, г. Харбин, ул. Баодзян, 157.

Катаев Валерий Алексеевич – д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой дополнительного профессионального фармацевтического образования ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: E-mail: centreles@mail.ru.

Ван Нин – MD, Ph.D., доцент департамента фармакологии Харбинского медицинского университета. Адрес: 150081, г. Харбин, ул. Баодзян, 157.

Аглетдинов Эдуард Феликсович – д.м.н., ведущий научный сотрудник ЦНИЛ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: centreles@mail.ru.

Ху Дзян – MD, Ph.D., профессор, зав. институтом ментального здоровья Харбинского медицинского университета. Адрес: 150081, г. Харбин, ул. Баодзян, 157.

ЛИТЕРАТУРА

1. Молотковская, И.М. Механизмы ганглиозидиндуцированной иммуносупрессии Т-лимфоцитов: дис. ... д-ра биол. наук. – М., 2011. – 244 с.
2. A randomized, controlled, delayed start trial of GM1 ganglioside in treated Parkinson's disease patients / J.S. Schneider [et. al.] // J. Neurol. Sci. – 2013. – Vol. 324. - № 1-2. – P.140-148.
3. Argentino, C. GM1 ganglioside therapy in acute ischemic stroke-response / C. Argentino, M.L. Sacchetti, D. Toni // Stroke. – 1990. – Vol. 21. – P. 825-827.
4. Binding of laminin-1 to monosialoganglioside GM1 in lipid rafts is crucial for neurite outgrowth / N. Ichikawa [et. al.] // J. Cell Sci. – 2009. – Vol. 122. – P. 289-299.
5. Bisel, B. GM1 and GM2 gangliosides: Recent developments / B. Bisel, F.S. Pavone, M. Calamai // Biomol. Concepts. – 2014. – Vol. 5. – P. 87-93.
6. Brain plasticity and recovery from early cortical injury / B. Kolb, R. Mychasiuk, P. Williams, R. Gibb // Developmental Medicine & Child Neurology. – 2011. – Vol. 53. – P. 4-8.
7. Bruel-Jungerman, E. Brain plasticity mechanisms and memory: A party of four / E. Bruel-Jungerman, S. Davis, S. Laroche // Neuroscientist. – 2007. – Vol. 13. – P. 492-505.
8. Derry, D.M. Gangliosides in isolated neurons and glial cells. D.M. Derry, L.S. Wolfe // Science. – 1967. – Vol. 158. – P. 1450-1452.
9. Dysfunction of muscarinic acetylcholine receptors as a substantial basis for progressive neurological deterioration in GM3-only mice / O. Tajima [et. al.] // Behav. Brain. Res. – 2010. – Vol. 206. –P. 101-108.
10. Effect of thyroxine supplementation on neurologic development in infants born at less than 30 weeks' gestation / A. Van Wassenae [et. al.] // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 336. – P. 21-26.
11. Enhanced susceptibility to kainate-induced seizures, neuronal apoptosis, and death in mice lacking ganglioside GM1: Protection with LIGA 20, a membrane-permeant analog of GM1 / G.S. Wu [et. al.] // J. Neurosci. – 2005. – Vol. 25. – P. 11014-11022.
12. Ganglioside GM1 induces phosphorylation of mutant huntingtin and restores normal motor behavior in Huntington disease mice. A. Di Pardo [et. al.] // Proc. Natl Acad. Sci. U. S. A. – 2012. – Vol.109. – № 9 – P. 3528-3533.
13. Geisler, F.H. The sygen® multicenter acute spinal cord injury study / F.H. Geisler [et. al.] // Spine. – 2001. –Vol. 26. – P. S87-S98.
14. Georgieff, M.K. The role of nutrition in cognitive development / M.K. Georgieff, R. Rao // Handbook in developmental cognitive neuroscience / ed. by C.A. Nelson, M. Luciana. – Cambridge, MA, MIT Press, 2001. – P. 491-504.
15. Human brain gangliosides-developmental changes from early fetal stage to advanced age / L. Svennerholm [et. al.] // Biochim. Biophys. Acta. – 1989. – Vol. 1005. – P. 109-117.
16. Infantile-onset symptomatic epilepsy syndrome caused by a homozygous loss-of-function mutation of GM3 synthase. / Simpson, M.A. [et. al.] // Nat. Genet. – 2004. – Vol. 36. – P. 1225-1229.

17. Kolb, B. Brain plasticity and behaviour in the developing brain. / B. Kolb, R. Gibb // J. Can. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry. – 2011. – Vol. 20. – P. 265-276.
18. Kolter, T. Ganglioside biochemistry / T. Kolter, // ISRN Biochem. – 2012 – Vol. 5. – P. 1-36.
19. Ledeen, R.W. Gangliosides-structure, isolation, and analysis / R.W. Ledeen, R.K. Yu, // Methods Enzymol. – 1982. – Vol. 83. – P. 139-191.
20. Ledeen, R. New findings on nuclear gangliosides: overview on metabolism and function / R. Ledeen, G. Wu // J. Neurochem. – 2011. – Vol. 116. – № 5. – P. 714-720.
21. Ledeen, R.W. Nuclear sphingolipids: Metabolism and signaling / R.W. Ledeen, G.J. Wu // Lipid. Res. – 2008. – Vol. 49. – P. 1176-1186.
22. Lopez, P.H.H. Gangliosides in cell recognition and membrane protein regulation / P.H.H. Lopez, R.L. Schnaar // Curr. Opin. Struct. Biol. – 2009. – Vol. 19. – P. 549-557.
23. Mice lacking GD3 synthase display morphological abnormalities in the sciatic nerve and neuronal disturbances during peripheral nerve regeneration / V.T. Ribeiro-Resende [et. al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9. – P. e108919.
24. Mochetti, I. Exogenous gangliosides, neuronal plasticity and repair, and the neurotrophins / I. Mochetti // Cell. Mol. Life Sci. – 2005. – Vol. 62. – P. 2283-2294.
25. Nakatsuji, Y. Selective cell-cycle arrest and induction of apoptosis in proliferating neural cells by ganglioside GM3 / Y. Nakatsuji, R.H. Miller // Exp. Neurol. – 2001. – Vol. 168. – P. 290-299.
26. Neuroprotective effects of monosialotetrahexosylganglioside. / Xi. Ai-ping, Xu. Zhong-xin, Liu. Feng-li, Xu. Yan-li // Neural. Regen. Res. – 2015. – Vol. 10. – P. 1343-1344.
27. Nowycky, M.C. Glycobiology of ion transport in the nervous system / M.C. Nowycky, G. Wu, R.W. Ledeen // Adv. Neurobiol. – 2014. – Vol. 9. – P. 321-342.
28. Rao, R. Early nutrition and brain development / R. Rao, M.K. Georgieff // The effects of early adversity on neurobehavioral development / ed. by C.A. Nelson. – Minnesota Symposium on Child Psychology. NJ, 2000. – Vol. 31. – P. 1-30.
29. Regulation of apoptosis during neuronal differentiation by ceramide and b-series complex gangliosides / E. Bieberich, S. MacKinnon, J. Silva, R.K. Yu // J. Biol. Chem. – 2001. – Vol. 276. – P. 44396-44404.
30. Reduced motor and sensory functions and emotional response in GM3-only mice: Emergence from early stage of life and exacerbation with aging / O. Tajima [et. al.] // Behav. Brain. Res. – 2009. – Vol. 198. – P. 74-82.
31. Sandhoff, K. Biosynthesis and degradation of mammalian glycosphingolipids. K. Sandhoff, T. Kolter // Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. – 2003. – Vol. 358. – P. 847-861.
32. Schengrund, C. Gangliosides: glycosphingolipids essential for normal neural development and function / C. Schengrund // Trends in Biochemical Sciences. – 2015. – Vol. 40. – № 7. – P. 1-10.
33. Schnaar, R.L. Sialic acid in the brain: Gangliosides and polysialic acid in nervous system development, stability, disease, and regeneration / R.L. Schnaar, R. Gerardy-Schahn, H. Hildebrandt // Physiol. Rev. – 2014. – Vol. – P. 461-518.
34. Segler-Stahl, K. Changes in the concentration and composition of human brain gangliosides with aging / K. Segler-Stahl, J.C. Webster, E.G. Brunngraber // Gerontology. – 1983. – Vol. 29. – P. 161-168.
35. Svennerholm, L. Chromatographic separation of human brain gangliosides / L. Svennerholm // J. Neurochem. – 1963. – Vol. 10. – P. 613-623.
36. Tam, S.J. Connecting vascular and nervous system development: Angiogenesis and the blood-brain barrier / S.J. Tam, R.J. Watts // Ann. Rev. Neurosci. – 2010. – Vol. 33. – P. 379-408.
37. Uauy, R. Mechanisms for nutrient effects on brain development and cognition / R. Uauy, P. Mena, P. Peirano // Nestle Nutr. Workshop Ser. Clin. Perform. Program. – 2001. – Vol. 5. – P. 41-72.
38. Wang, B. Molecular mechanism underlying sialic acid as an essential nutrient for brain development and cognition / B. Wang. // Adv. Nutr. – 2012. – Vol. 3. – P. 465S-472S.
39. Wang, J. Ganglioside GD3 is required for neurogenesis and long-term maintenance of neural stem cells in the postnatal mouse brain / J. Wang; A. Cheng, C. Wakade; R.K. Yu // J. Neurosci. – 2014. – Vol. 34. – P. 13790-13800.
40. Wu, G. GM1 in the nuclear envelope regulates nuclear calcium through association with a nuclear sodium-calcium exchanger / G. Wu, R.W. Ledeen // Journal of Neurochemistry. – 2007. – Vol. 103. – P. 126-134.
41. Wu, G. Sodium-calcium exchanger complexed with GM1 ganglioside in nuclear membrane transfers calcium from nucleoplasm to endoplasmic reticulum / G. Wu, X. Xie, Z.H. Lu, R.W. Ledeen // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2009. – Vol. 106. – №26. – P. 10829-10834.
42. Yu, R.K. Functional roles of gangliosides in neurodevelopment: An overview of recent advances. / R.K. Yu, Y.-T. Tsai, T. Ariga // Neurochem. Res. – 2012. – Vol. 37. – P. 1230-1244.
43. Yu, R.K. The role of glycosphingolipid metabolism in the developing brain / R.K. Yu, Y. Nakatani, M. Yanagisawa // J. Lipid. Res. – 2009. – Vol. 50. – P. S440-S445.

УДК 617.551-009.7

© Коллектив авторов, 2017

Ш.В. Тимербулатов, В.М. Тимербулатов, Р.С. Абдуллин, А.М. Саргсян
АРТЕРИОМЕЗЕНТЕРИАЛЬНАЯ ДУОДЕНАЛЬНАЯ КОМПРЕССИЯ
 ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа

Представлен обзор отечественной и зарубежной литературы по проблеме артериомезентеральной дуоденальной компрессии (АМДК). Рассмотрены вопросы этиологии, клиники, диагностики и лечения данного заболевания. Отдельно рассмотрены вопросы показаний и выбора метода хирургического лечения, приведен анализ отдаленных результатов.

Ключевые слова: артериомезентеральная дуоденальная компрессия, этиология, диагностика, лечение.

Sh.V. Timerbulatov, V.M. Timerbulatov, R.S. Abdullin, A.M. Sargsyan
ARTERIO-MESENTERIC DUODENAL COMPRESSION

The review of Russian and foreign literature is presented on the problem of arterio-mesenteric duodenal compression. Issues of etiology, clinic, diagnosis and treatment of the disease are considered here. The paper also presents the questions of indications and choice of surgical treatment with the long-term results analysis.

Key words: arterio-mesenteric duodenal compression, etiology, diagnosis, treatment.

Артериомезентериальная дуоденальная компрессия (АМДК) в отличие от других причин хронического нарушения дуоденальной проходимости (ХНДП) рассматривается как самостоятельное заболевание [32].

Впервые на возможность компрессии двенадцатиперстной кишки (ДПК) верхней брыжеечной артерией (ВБА) указал Рокитанский в 1861 году [15]. ХНДП, обусловленная компрессией ВБА, в структуре всей патологии ЖКТ наблюдается у 0,09 – 2,5% больных [6,9,26]. В 10-50% наблюдений ХНДП отмечается компрессия ВБА ДПК [7,17]. АМДК обуславливает нарушения в гепатобилиарной системе, кишечнике, возникновению стенозирующих папиллитов, хронического панкреатита, кист поджелудочной железы, гнойного панкреатита [12,14,29].

В основе АМДК лежит сдавление нижней горизонтальной части ДПК верхней брыжеечной артерией, с одной стороны, аортой и позвоночником – с другой [39]. В норме угол отхождения ВБА от аорты равен 45° , расстояние между аортой и ВБА на уровне ДПК – 15-20 мм. АМДК диагностируют, когда артериомезентериальный угол $<20^\circ$ и расстояние <10 мм [22].

Причинами АМДК также могут быть рассыпной тип ВБА [17] или небольшое количество жира в брыжейке, забрюшинном пространстве, аорто-мезентериальном промежутке [15]. Доказана генетическая предрасположенность к АМДК [56].

Механическая форма заболевания проявляется в усилении тонуса и моторной активности ДПК в стадии компенсации [16]. Возникшее препятствие обуславливает гиперперистальтику, замедление скорости продвижения содержимого и повышение внутриполостного давления в ДПК [4]. Прогрессирование заболевания обуславливается постепенной декомпенсацией моторной активности в результате повышения внутридуоденального давления более 300 мм вод. ст. и эндохоледохолеального давления с периодическим полным прекращением эвакуации желчи в кишечник [9]. Возникают холестаз и застой панкреатического сока. В результате антиперистальтики возникают дуоденогастральный и дуоденобилиарный рефлюксы [8]. Тонус ДПК резко снижается с последующим расширением просвета, развитием атонии и дуоденостаза [6].

Клинически различают гастродуоденальную, гепатобилиарную, абдоминальную и панкреатобилиарную формы АМДК. Наиболее частой механической причиной дуоденостаза является артериомезентериальная дуоденальная компрессия [22,45,60]. Некоторые

авторы считают АМДК врожденной патологией и одним из вариантов клинических проявлений синдрома дисплазии соединительной ткани [28,29,30].

При отхождении верхней брыжеечной артерии от аорты под чрезмерно острым углом нижняя горизонтальная часть ДПК сдавливается в треугольнике между аортой, ВБА и корнем брыжейки с окклюзией ее просвета [35]. АМДК может возникать при анатомическом варианте прохождения ВБА в корне брыжейки [68].

Как известно, ВБА отходит от аорты на 1-3 см ниже чревного ствола на уровне XII грудного или I поясничного позвонка. В норме угол отхождения ВБА от аорты составляет $30-50^\circ$, а расстояние между ними на уровне прохождения ДПК составляет 15-20 мм. При АМДК эти показатели уменьшаются – соответственно угол не превышает 30° , а расстояние – 10-15 мм [20,43,52]. При артериомезентерикографии в норме угол между ВБА и аортой составляет $45-60^\circ$, а расстояние – 7-20 мм [52]. При АМДК указанный угол составляет $10-20^\circ$, расстояние – 2-3 мм [57]. Характерными для АМДК признаками являются угол между ВБА и аортой $<20^\circ$ и расстояние между ними <8 мм [38].

АМДК непосредственно связана с анатомическими и механическими факторами и быстрым или хроническим сокращением массы забрюшинного жира [63]. Продолжительные патологические состояния, такие как множественные травмы, сепсис, анорексии, ожоги, приводят к уменьшению забрюшинной клетчатки и могут вызвать АМДК [63]. В таких случаях в положении больного на спине угол между аортой и ВБА резко уменьшается от прямого до острого, что вызывает сужение ДПК в месте пересечения с ВБА.

Дифференциальная диагностика АМДК представляет определенные трудности в случае обструкций тонкой кишки, возникающих за счет внешней компрессии третьего сегмента ДПК [42,54,66].

Развитие АМДК также связано с потерей веса в результате бариатрической хирургии и обусловленной различными заболеваниями (рак, хронические инфекции, тяжелые ожоги). Данные состояния вызывают уменьшение жировой ткани в брыжейке тонкой кишки, что, соответственно, уменьшает аорто-мезентериальное расстояние и угол.

АМДК может быть обусловлена и врожденными причинами – это укорочение связки Трейтца, аномалии ВБА, а также анатомические деформации после абдоминаль-

ных операций (коррекция сколиоза, колэктомия, эзофагопластика) [50,54,66].

Описан редкий случай развития АМДК после выполнения колопроктэктомии с формированием илеоанального анастомоза с резервуаром [53]. До данного сообщения в литературе было опубликовано 5 подобных сообщений. В описанном выше случае больная (рост 168 см, масса тела 45 кг, индекс массы тела 15,9) была оперирована по поводу семейного аденоматозного полипоза. В послеоперационном периоде картина высокой острой непроходимости ДПК проявилась на 17-е сутки, диагноз подтвержден на КТ. Проводилось консервативное лечение (дуоденогастральная декомпрессия, парентеральное питание), в последующем – различные варианты питания для увеличения забрюшинного жира. В некоторых случаях использовалась операция Strong (низведение дуоденоюнального перехода).

Клинические проявления в компенсированной стадии характеризуются только поражением ДПК, в субкомпенсированной стадии процесс распространяется на функционально и органически связанные с ДПК органы, в декомпенсированной стадии ДПК теряет свою транспортную функцию, ведущими являются признаки интоксикации и высокой кишечной непроходимости [22].

Симптомы АМДК обусловлены замедлением эвакуации содержимого ДПК и зависят от качества и количества принятой пищи. Наиболее частыми симптомами являются боли в эпигастрии и правом подреберье (в 100%), чувство переедания после принятия небольшого количества пищи (61%), отрыжка воздухом (48%), тошнота и рвота (26%), изжога (34%), горечь во рту (35%), головные боли, бессонница, раздражительность, уменьшение массы тела [2, 11, 27, 36]. Симптомы обычно появляются или нарастают в вертикальном или горизонтальном положении больного на спине [27]. На левом или правом боку или в коленно-локтевом положении натяжение ВБА ослабляется [15].

Клиническими проявлениями АМДК являются симптомы нарушения дуоденальной проходимости: боли и тяжесть в подложечной области после еды, чувство быстрого насыщения, тошнота, иногда рвота [28]. У большинства больных определялись признаки рефлюкс-гастрита и эзофагита – изжога, рвота желудочным содержимым с примесью желчи, дефицит массы тела, эмоциональная лабильность, снижение трудоспособности. Больные обычно получают лечение по поводу рефлюкс-гастрита, хронического панкреатита,

дискинезии желчевыводящих путей. При сочетании хронического калькулезного холецистита и АМДК клиническая картина отличается многообразием проявлений, обусловленных моторно-эвакуаторными нарушениями желудка и ДПК. Неустраненные нарушения моторики проявляются и после проведения холецистэктомии, поэтому коррекция нарушений дуоденальной проходимости при холецистэктомии составляет основу улучшения функциональных результатов операции [33].

При рентгенологическом исследовании выявляются: задержка прохождения бариевой взвеси по ДПК более 40 секунд, расширение кишки более 4 см, антиперистальтика, улучшение эвакуации при перемене положения тела [2,15]. Реже встречаются сегментирующая крупномаятниковобразная перистальтика в нижнем горизонтальном отделе ДПК, сочетание спазма и стаза, дуоденогастральный рефлюкс [18].

Наиболее точным методом лучевой диагностики АМДК является компьютерная томография (КТ) [62]. Наличие механического препятствия на уровне ДПК может подтвердить релаксационная дуоденография с проведением пробы Гайнеса (исчезновение компрессии в положении больного на животе) [22]. Часто протяженность суженного участка достигает 1,5-3 см [8]. Изменения резче выражены при исследовании больных в вертикальном положении. Следует иметь в виду, что при релаксационной дуоденографии механическое препятствие выявляется в 86,7%, а интраоперационно только в 30% случаев, что свидетельствует об ограниченных возможностях метода [26,27].

Наиболее точным и эффективным методом диагностики АМДК является ангиография – аорто- и мезентерикография [17]. Уменьшение аорто-мезентериального угла $<30^\circ$ на ангиограммах и сокращение аорто-мезентериального расстояния до 7 мм и менее характерны для АМДК [2,6,22], по другим данным – до $20-15^\circ$ и до 0,5-1,0 см соответственно [17,22]. Диагноз АМДК выставляется при аорто-мезентериальном угле $<20^\circ$ и расстоянии между двумя сосудами менее 6 мм [43], по другим данным – при наличии указанного угла менее 25° [64].

Ультразвуковое исследование – неинвазивный метод с достаточной точностью, специфичностью и чувствительностью [22,69]. УЗИ позволяет изучить дуоденогастральный рефлюкс, эвакуаторную функцию желудка и ДПК, измерить ширину просвета и скорость опорожнения ДПК.

Метод многоканальной монометрии позволяет осуществить фиксацию внутрипросветного давления через открытый катетер и внутриполостного рН с металлических электродов [2,22]. Предлагалась методика «поэтажной» монометрии путем измерения внутриполостного давления через зонд с открытым просветом последовательно в тощей кишке, ДПК, желудке и пищеводе [3].

Эндоскопия (ФГДС) позволяет определить состояние слизистой оболочки, размер желудка и ширину кишки, которые при дуоденостазе обычно увеличены, выявить дуоденогастральный рефлюкс. При АМДК отмечается дилатация нижнегоризонтальной части ДПК, при биопсии слизистой оболочки обычно обнаруживается хронический поверхностный дуоденит [2,6].

При субкомпенсированной форме АМДК выявляются признаки хронического дуоденита с нарушениями функции бокаловидных клеток, ворсинок и крипт, атрофией слизистой желудка, в самом желудке – желчь, ДПК умеренно расширена. При декомпенсированной форме морфологические изменения затрагивают все слои стенки органа, железистого аппарата слизистой оболочки, характеризуются как атрофический дуоденит, часто отмечается рефлюкс-эзофагит, рефлюкс-гастрит, ДПК атонична с выраженной дилатацией, в желудке – энтеролицизия [12]. Некоторые авторы считают, что ФГДС в диагностике АМДК малоэффективна [47].

В некоторых случаях решающим методом может стать интраоперационная ревизия. Механическая форма интраоперационно подтверждается только в 30,4% случаев [27]. В области пересечения ДПК и ВБА во всех случаях отмечается массивный спаечный процесс, деформирующий мезоколон так, что аортомезентериальное пространство представляется запаянным, в него невозможно ввести палец слева направо [8]. ДПК всегда располагается на уровне этого щелевидного пространства на 25-30 мм ниже аортомезентериального угла [11, 12]. Все отделы ДПК до уровня ВБА значительно удлинены, расширены до 6-8 см [18]. Стенка кишки дряблая, перистальтика слабая или отсутствует, ДПК переполнена жидкостью с провисанием её нижнегоризонтальной части из-под брыжейки поперечно-ободочной кишки [27].

Для диагностики АМДК используются рентгенологические методы исследования. Моторика ДПК определялась методом открытого катетера с использованием кремниевого датчика давления [28], угол отхождения ВБА

от аорты определяли ультразвуковым методом. При АМДК отмечается повышение в ДПК давления базального и после нагрузки, которое может составлять в стадии компенсации $117,3 \pm 4,5$ и $147,3 \pm 5,6$ мм вод. ст., в стадии субкомпенсации – до 230 и 280 соответственно и в стадии декомпенсации ввиду гипотонии ДПК – $52,0 \pm 3,2$ и $67,0 \pm 4,7$ мм вод. ст. Угол отхождения ВБА от аорты в среднем составлял $24,0 \pm 1,2^\circ$ (у здоровых людей – $39,0 \pm 2,7^\circ$) [28].

На основании обследования хронического нарушения дуоденальной проходимости у 95 больных с язвенной болезнью АМДК при релаксационной рентгенографии была выявлена в 2,4% случаев, при УЗИ – в 5,26%, интраоперационно АМДК также была выявлена в 5,26% случаев [19]. У данной категории больных при проведении УЗИ расстояние между верхней брыжеечной артерией и аортой составило менее 10 мм, а угол меньше 30° , что позволило авторам заключить, что УЗИ является наиболее информативным неинвазивным методом диагностики.

Для выбора оптимального метода лечения АМДК необходима четкая диагностика хронической дуоденальной непроходимости [9,25]. Диагностика затруднена из-за отсутствия патогномоничных и ясных диагностических критериев, в повседневной клинической практике АМДК часто не диагностируют [1].

По тяжести нарушений дуоденальной проходимости выделяют стадии компенсации, суб- и декомпенсации [28]. В стадии компенсации желудок при рентгенологическом исследовании не расширен, тонус сохранен, хотя отмечается длительная задержка эвакуации первых порций контраста, продвижение последнего останавливается на уровне брыжеечных сосудов до одной минуты, наблюдаются постоянные дуоденобульбарные и дуоденогастральные рефлюксы. В стадии субкомпенсации желудок увеличен в размерах, отмечаются наличие жидкости натошак, задержка бария в луковице ДПК на уровне брыжеечных сосудов до трех минут, дуоденогастральные рефлюксы. В стадии декомпенсации наблюдается атония желудка и ДПК, натошак желудка содержит большое количество жидкости, большая кривизна желудка провисает в полость таза. В нижнегоризонтальном отделе ДПК задержка бария до 1 часа и более.

В лечении АМДК используются консервативные и хирургические методы. Поскольку АМДК у взрослых имеет смешанный сосудисто-лимфатический генез, проводится активная противовоспалительная терапия [3,

32]. Дооперационная санация желчных путей считается обязательным условием эффективной подготовки больного к операции [4].

Консервативное лечение АМДК с хроническим нарушением дуоденальной проходимости включает в себя ограничение объема пищи, иногда кратковременное голодание, лаваж ДПК, энтеральное питание через зонд, введение церукала, дипитрамида, холестирамина, билигнина, десенсибилизирующих препаратов, полиионных растворов и белковых гидролизатов [13,70]. Рекомендуется бензогексоний по 1 мл 2 раза в/м или метоклопрамид по 1 таблетке 3 раза в день до 3-4 недель [47], интрадуоденальное введение 0,5% раствора новокаина и 0,1% раствора соляной кислоты для восстановления моторики ДПК, антидепрессивные препараты [5]. Показано положительное влияние физиотерапевтических процедур.

Назоеюнальное питание, как правило, является первой линией терапии, особенно когда нет сопутствующих хирургических осложнений [41]. В настоящее время лапароскопическая дуоденоюностомия является стандартом хирургического лечения, положительные результаты достигают 90% в течение последующих 5 лет [36,51]. Y. Pillay (2016) [58] привел данные о двух случаях хирургического лечения больных с АМДК – одному больному была выполнена операция Стронга, другому – дуоденоюностомия с хорошими результатами. После операции Стронга больная прибавила в весе на 14 кг за 6 месяцев, через 4 года были минимальные симптомы.

Исторически хирургическое лечение АМДК включало такие методы как дуоденоюностомия и гастроеюностомия [59]. Гастроеюностомия обычно выполняется при гастропарезе и выраженном нарушении эвакуации из желудка. Операция Стронга в настоящее время не рекомендуется для лечения АМДК [48]. Сосудистые имплантации ВБА используются только в качестве последнего средства из-за сопутствующих осложнений. Хирургическое лечение рекомендуется при безуспешном консервативном лечении пациентов с хроническими и тяжелыми симптомами [50]. Первая лапароскопическая дуоденоюностомия выполнена в 1998 году K.S. Gersin, B.T. Heniford [46]. Лапароскопические операции предпочтительны, особенно у истощенных больных [38]. Недавно для проведения этих операций была использована робототехника [37].

Хирургическое лечение показано при механической природе дуоденальной непро-

ходимости, отсутствии эффекта от продолжительной консервативной терапии или при суб- и компенсированных стадиях в сочетании с осложненной язвенной болезнью [2,4]. Показаниями к операции являются резкое снижение трудоспособности больных [16,27,49], выраженный болевой синдром, наличие повторной рвоты, рентгенологические признаки ХНДП [18, 62], расширение ДПК более 5 см, дряблость, атоничность ее стенки, наличие содержимого в просвете кишки [24], высокое стояние связки Трейтца с образованием «дуоденальной двухстволки», выраженный спаечный процесс, нарушающий проходимость ДПК, увеличенные лимфатические узлы, аномалии развития брыжеечных сосудов [56], наличие рефлюкс-гастрита [16,34]. Применяется частичная десимпатизация ДПК (десимпатизация гастродуоденальной артерии) путем денудации указанной артерии или комиссуротомии чревного сплетения для повышения моторно-эвакуаторной активности [7].

Все хирургические вмешательства, применяемые при АМДК, условно делятся на 3 группы [32]:

- с сохранением пассажа кишечного содержимого по ДПК:
 - а) без вскрытия просвета ДПК;
 - б) с дуоденоюностомией
- без сохранения пассажа по ДПК;
- реконструктивные операции.

Проведенная операция должна устранить причину ХНДП. АМДК можно ликвидировать рассечением связки Трейтца с низведением дуоденоюнального изгиба на 4-6 см, опустив нижнегоризонтальную часть ДПК. Данная операция считается профилактикой нарушений пассажа по ДПК после холецистэктомии [10]. По другим данным, эта операция в сочетании с селективной проксимальной ваготомией (СПВ) при дуоденальной язве в 5 из 8 случаев дает неудовлетворительный результат и в данное время не применяется [21].

Анастомоз бок в бок между ДПК и тощей кишкой в обход области мезентериальной компрессии был предложен Альбрехтом и выполнен Стейвли в 1908 году [31]. Современная методика дуоденоюностомии предложена в 1928 году Ворре и подробно описана И.И. Орловым [27]. На основании анализа 254 показателей рекомендуется: операции, сохраняющие дуоденальный пассаж, должны применяться у больных с большой осторожностью лишь при врожденной механической ХНДПК и при отсутствии осложнений [9,14,26,39].

Дуоденоюностомия широко используется в настоящее время [44], хотя ее результаты могут быть неудовлетворительные [7] даже при компенсированной форме [11,21]. Для коррекции АМДК эффективной считают поперечную антиперистальтическую дуоденоюностомию, при дилатации привратника ее целесообразно выполнять в сочетании с методикой усиления пилорического жома [3], она признана операцией выбора [32,36]. Необходимо иметь в виду, что при повторных операциях после данного вмешательства дуоденоюноанастомоз зиет, так как продольные мышцы кишки растягивают поперечный анастомоз, а циркулярные – продольный анастомоз [27,32].

При компенсированной форме эффективна операция Робинсона с удовлетворительными отдаленными результатами [11]. Данное вмешательство наиболее радикальное, но и самое травматичное и опасное [32].

При выраженных проявлениях ХНДПК любой этиологии показана операция двухстороннего отключения ДПК [26], которая дает наилучший эффект [8] даже после антиперистальтической дуоденоюностомии [27].

При субкомпенсированной форме АМДК применяется операция выключения ДПК, дополненная селективной проксимальной ваготомией (СПВ) с целью профилактики пептических язв тощей кишки [14]. В лечении больных в стадии суб- и декомпенсации операцией выбора является резекция желудка по Ру [11], после нее у 9 из 11 больных наблюдались хорошие результаты [24].

Реконструктивные операции выполняются при нарушении проходимости ДПК после операций при некорригированной АМДК, чаще после резекции желудка по Бильрот-II на короткой петле [32]. После резекции желудка оптимальным вариантом повторной операции является реконструкция по Ру с резекцией или без желудочного соустья. При рефлюкс-гастрите и других проявлениях ХНДПК после ваготомии наиболее эффективна антрумэктомия по Ру [31]. После комбинированных операций хорошие и отличные результаты были в 87%, в 72,2% при выключающих операциях, при дренирующих – в 47,4% удовлетворительные результаты [29].

В.Н. Репин с соавт. (2013) [28] представили результаты хирургического лечения 99 больных с заболеваниями желчевыводящих путей и поджелудочной железы, протекающими на фоне АМДК. У 33 больных с калькулезным холециститом проведена холецистэктомия в сочетании с операциями, дренирующими ДПК, 27 больным наложен дуо-

деноеюноанастомоз по Грегори–Смирнову, 6 больным проведена резекция дуоденоюанального перехода и сформирован дуоденоюноанастомоз впереди брыжеечных сосудов (операция Робинсона). Такие же дренирующие операции выполняли 10 больным с постхолецистэктомическим синдромом, обусловленным АМДК. Авторы считают, что менее травматичной операцией, дренирующей ДПК, является операция по Грегори–Смирнову, которая является предпочтительной и по функциональным результатам.

Выбор способа хирургического вмешательства при АМДК часто представляет собой трудности, особенно при сочетании с язвенной болезнью желудка и ДПК. В таких случаях необходимо учитывать выраженность симптомов АМДК и нарушений дуоденальной проходимости, так как стандартные подходы увеличивают частоту послеоперационных осложнений и неудовлетворительных отдаленных результатов, снижают качество жизни пациентов [23,65].

Представлен опыт лечения 189 больных с язвенной болезнью желудка и ДПК в сочетании с АМДК [28]. Выбор метода операции зависел от вида осложнения язвенной болезни и степени выраженности АМДК (стадии). При указанных сочетанных заболеваниях в стадии компенсации и субкомпенсации АМДК авторами выполнялась проксимальная селективная ваготомия в сочетании с дуоденоюноанастомозом по Грегори–Смирнову или по Робинсону, при язвах желудочной локализации АМДК в стадии компенсации – резецирующие операции в сочетании с дуоденоюноанастомозом. При нарушениях проходимости ДПК в стадиях компенсации и субкомпенсации наиболее обоснованной является дуоденоюноанастомоз по Грегори–Смирнову, в стадии декомпенсации – комбинированные операции [33].

В.Н. Репин с соавт. (2013) [28] изучали отдаленные результаты у 138 больных после комбинированного лечения при сочетании язвенной болезни желудка и ДПК с АМДК в сроки от 1 года до 5 лет, отличные и хорошие результаты были у 94,2% больных, удовлетворительные – у 3,6%.

Таким образом, артериальная мезентериальная дуоденальная компрессия остается редко и труднодиагностируемым заболеванием, однако при тщательном сборе анамнеза и жалоб часто можно заподозрить наличие данной патологии. Вопросы консервативного лечения, выбора показаний и методов хирургической коррекции данной патологии разработаны недостаточно.

Сведения об авторах статьи:

Тимербулатов Шамиль Вилевич – д.м.н., профессор кафедры хирургии с курсами эндоскопии и стационарзамещающих технологий ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: г. Уфа, ул. Батырская, 39/2. Тел.: 8(347)255-54-57. E-mail: timersh@yandex.ru.

Тимербулатов Виль Мамитович – член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургии с курсами эндоскопии и стационарзамещающих технологий ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: г. Уфа, ул. Батырская, 39/2. Тел.: (347)255-54-57. E-mail: timervil@yandex.ru.

Абдуллин Рашид Салаватович – врач-хирург отделения абдоминальной хирургии больницы скорой медицинской помощи г. Уфы. Адрес: г. Уфа, ул. Батырская, 39/2. Тел.: 8(347)255-65-30.

Саргсян Ани Мушеговна – врач-хирург отделения абдоминальной хирургии больницы скорой медицинской помощи г. Уфы. Адрес: г. Уфа, ул. Батырская, 39/2. Тел.: 8(347)255-65-30.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаев, Д.С. Диагностика и выбор хирургического лечения хронической дуоденальной непроходимости при сочетании с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / Д.С. Абдуллаев, Б.С. Ниязов, А.М. Калжикеев // Хирургия. – 2005. – № 2. – С. 94-97.
2. Блажитко, Е.М. Подход к индивидуальному лечению при хронической дуоденальной непроходимости / Е.М. Блажитко, В.В. Федоровский // Клиническая медицина. – 1988. – № 1. – С. 91-94.
3. Витебский Я.Д. Диагностика и оперативное лечение артериомезентериальной компрессии двенадцатиперстной кишки // Хирургия. – 1977. – № 2. – С. 22-27.
4. Витебский Я.Д. Хронические нарушения дуоденальной проходимости и проблема недостаточности большого дуоденального сосочка // Хирургия. – 1988. – № 12. – С. 55-58.
5. Психические расстройства у больных с хронической дуоденальной непроходимостью / В.А. Вишневский [и др.] // Советская медицина. – 1985. – № 7. – С. 93-96.
6. Волкова Н. В., Сысолятин А.А. Оценка моторно-эвакуаторной функции двенадцатиперстной кишки (обзор литературы) / Н.В. Волкова, А.А. Сысолятин // Хирургия. – 1983. – № 4. – С. 101-106.
7. Гервазиев, В.Б. Хирургическое лечение хронического нарушения дуоденальной проходимости / В.Б. Гервазиев // Хирургия. – 1995. – № 6. – С. 47-51.
8. Гришук, В.К. Клинико-рентгенологическая картина органического дуодено-стаза на почве хронической компрессии двенадцатиперстной кишки верхнебрюшной артерией / В.К. Гришук // Вестник рентгенологии. – 1985. – № 2. – С. 33-39.
9. Гуца, А.Л. Хроническая артериомезентериальная компрессия, осложненная механической желтухой / А.Л. Гуца, С.В. Тарасенко // Хирургия. – 1990. – № 1. – С. 82-83.
10. Доценко, Б.М. Морфо-функциональная характеристика двенадцатиперстно-тощекишечного изгиба в норме и при патологии внепеченочных желчных путей / Б.М. Доценко, Ш.Ф. Ибишов, И.А. Петленко, Я.А. Кукуй // Вестник хирургии. – 1993. – № 3-4. – С. 26-28.
11. Дуденко, Ф.И. Результаты оперативного лечения больных с хронической непроходимостью двенадцатиперстной кишки / Ф.И. Дуденко, А.В. Пляшкевич, А.С. Зуев, Р.А. Алибеков // Клиническая хирургия. – 1989. – № 8. – С. 28-30.
12. Жигаев, Г.Ф. О патогенезе дуоденального стаза / Г.Ф. Жигаев, Б.Н. Цибель // Вестник хирургии. – 1996. – № 1. – С. 26-30.
13. Иванов, В.В. Хирургическое лечение хронической дуоденальной непроходимости у детей / В.В. Иванов, Г.А. Мезенцев // Хирургия. – 1986. – № 8. – С. 57-61.
14. Кадошук, Т.А. Хирургическая тактика при первичном органическом дуоденостазе / Т.А. Кадошук // Хирургия. – 1988. – № 12. – С. 46-51.
15. Комаров, Н.И. Артериомезентериальная непроходимость двенадцатиперстной кишки / Н.И. Комаров, Ф.И. Шарафисламов // Казанский медицинский журнал. – 1968. – № 3. – С. 70-74.
16. Маневич, В.Л. Диагностика и лечение хронических нарушений дуоденальной проходимости, сочетающихся с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / В.Л. Маневич, Л.Г. Харитонов, Г.М. Петросян, Н.М. Каленов // Хирургия. – 1988. – № 5. – С. 19-23.
17. Мезенцев, Г.Д. Диагностика артерио-мезентериальной формы хронической дуоденальной непроходимости у детей / Г.Д. Мезенцев, В.В. Иванов, А.И. Викторова // Хирургия. – 1985. – № 7. – С. 14-17.
18. Миклашевич А.И. Материалы к клинике, диагностике и оперативному лечению некоторых видов хронической дуоденальной непроходимости: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Омск, 1975. – 16 с.
19. Насиров, М.Я. Сравнительная диагностика артериомезентериальной дуоденальной компрессии у больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / М.Я. Насиров, Г.Х. Авдиева // Вестник хирургии и гастроэнтерологии. – 2009. – № 1. – С. 59-64.
20. Диагностика артериомезентериальной компрессии двенадцатиперстной кишки / Ю.М. Нестеренко [и др.]. // Вестник рентгенологии и радиологии. – 1981. – № 4. – С. 40-45.
21. Нестеренко, Ю.А. Хирургическое лечение хронической дуоденальной непроходимости, сочетанной с дуоденальной язвой / Ю.А. Нестеренко, В.А. Ступин, А.В. Федоров, Салахутдин Мохаммед // Хирургия. – 1984. – № 4. – С. 84-88.
22. Нестеренко, Ю.А. Хроническая дуоденальная непроходимость / Ю.А. Нестеренко, В.А. Ступин, А.В. Федоров, А.Е. Богданев – М.: Медицина, 1990. – 238 с.
23. Никитин, Н.А. Хирургическое лечение сочетанных осложнений язвенной болезни при пилородуоденальной локализации / Н.А. Никитин, Т.П. Коршунова, М.А. Онучин, А.А. Головин // Медицинский альманах. – 2010. – № 1. – С. 121-126.
24. Петросян, Г.Н. Результаты хирургической коррекции хронической дуоденальной непроходимости при сочетании с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки // Журнал эксперим. и клин. мед. – 1988. – № 28(3). – С. 213-217.
25. Покровский, А.В. Хроническое нарушение дуоденальной проходимости / А.В. Покровский, А.А. Спиридонов, Л.И. Клионер // Клиническая хирургия. – 1978. – № 11. – С. 26-31.
26. Полянцева, А.А. Дуоденогастральный рефлюкс и рефлюкс-гастрит при хронической дуоденальной непроходимости (клиника, диагностика и хирургическое лечение) / А.А. Полянцева, А.Г. Бебуришвили // Вестник Волгоградской мед. академии. – 1995. – № 5(1). – С. 132-135.
27. Постолов П.М. Результаты применения дуоденоюностомии у больных с хронической дуоденальной непроходимостью / П.М. Постолов, А.А. Полянцева, Е.В. Гук // Хирургия. – 1986. – № 10. – С. 57-63.
28. Репин, В.Н. Комбинированные операции при калькулезном холецистите и хроническом панкреатите на фоне артериомезентериальной компрессии двенадцатиперстной кишки / В.Н. Репин, М.В. Репин, А.С. Ефимушкина, В.Ю. Микрюков // Пермский медицинский журнал. – 2013. – № 5. – С. 28-33.
29. Репин В.Н. Хирургическое лечение хронической дуоденальной непроходимости / В.Н. Репин, П.С. Рыжаков, М.В. Репин // Вестник хирургии. – 1995. – № 2(154). – С. 17-19.
30. Репин, В.Н. Артериомезентериальная компрессия двенадцатиперстной кишки как патология, ассоциированная с дисплазией соединительной ткани / В.Н. Репин, Л.В. Усольцева, М.В. Репин // Пермский медицинский журнал. – 2005. – № 1. – С. 37-42.
31. Репин М.В. Диагностика и хирургическое лечение хронической дуоденальной непроходимости: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Пермь, 1990. – 19 с.

32. Реут А.А., Маркелов О.А., Щербатых А.В., Маркелов А.А. Артерио-мезентериальная компрессия (сообщение 1) / А.А. Реут, О.А. Маркелов, А.В. Щербатых, А.А. Маркелов // Сибирский медицинский журнал. – 1998. – № 13(2). – С. 4-8.
33. Шишкин И.М. Диагностика и оперативное лечение хронического калькулезного холецистита и хронического панкреатита при артериомезентериальной компрессии двенадцатиперстной кишки: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Пермь, 2007. – 19 с.
34. Щербатых А.В. Рефлюкс-гастрит при хронической дуоденальной непроходимости: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 1990. – 16 с.
35. Циммерман, Я.С. Синдром хронической дуоденальной непроходимости / Я.С. Циммерман, И.И. Телянер // Клини. мед. – 2000. – № 6. – С. 4-10.
36. Юдин Я.Б. Хроническая дуоденальная непроходимость у детей / Я.Б. Юдин, Ю.Д. Прокопенко, Е.С. Ковальчук // Вестник хирургии, 1996. – № 4. – С. 38-41.
37. 37. Robotic roux-en-Y duodenojejunostomy for superior mesenteric artery syndrome: operative technique / Ayloo S.M. [et al.]. // J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. – 2011. – Vol. 21 (November (9)). – P. 841-844.
38. Favorable minimal invasive surgery in the treatment of superior mesenteric artery syndrome: Case report / L.C. Barchi [et al.]. // Intern. J. Surg. Case Reports. – 2016. – Vol. 29. – P. 223-226.
39. Babak, R. Recurrent superior mesenteric artery (Wilkie's) syndrome: a case report / R.B. abak, M.T. Brian, H.T. Donald // Canadian Journal of Surgery. – 1996. – Vol. 39. – P. 410-416.
40. Bermas H. Laparoscopic management of superior mesenteric artery syndrome / H. Bermas, M.E. Fenoglio // JSLs. – 2003. – Vol. 7. – P. 151.
41. Chan D.K. Successful nutritional therapy for superior mesenteric artery syndrome / D.K. Chan, K.S. Mak, Y.L. Cheah // Singapore Medical Journal. – 2012. – Vol. 53(11). – P. 233-236.
42. Cohen L.B. The superior mesenteric artery syndrome: the disease that isn't, or is it? / L.B. Cohen, S.P. Field, D.B. Sachar // J. Clin. Gastroenterol. – 1985. – Vol. 7. – P. 113-116.
43. Derrick J.R. Surgical anatomy of the superior mesenteric artery / J.R. Derrick, H.A. Fadhli // Amer. Surg. – 1965. – Vol. 31. – P. 545-547.
44. Duvie S.O. Anterior transposition of the third part of the duodenum in the management of chronic duodenal compression by the superior mesenteric artery / S.O. Duvie // Int. Surg. 1988. – Vol. 73. – P. 140-143.
45. Fromm S. Superior mesenteric artery syndrome: an approach to the diagnosis and management of upper gastrointestinal obstruction of unclear etiology / S. Fromm, J. Cash // S. D. J. Med. - 1990. – Vol. Nov; 43(11). – P. 5-10.
46. Gersin, K.S. Laparoscopic duodenojejunostomy for treatment of superior mesenteric artery syndrome / K.S. Gersin, B.T. Heniford // J. Soc. Laparoendosc. Surg. – 1998. – Vol. 2. – P. 281-284.
47. Gustafsson L. Diagnosis and treatment of superior mesenteric artery syndrome / L. Gustafsson, A. Falk, P.J. Lukes, R. Gamklou // Br. J. Surg. – 1984. – Vol. 71. – P. 499-501.
48. Ha C.D. Duodenal derotation as an effective treatment of superior mesenteric artery syndrome: a thirty-three year experience / C.D. Ha, D.T. Alvear, D.C. Leber // Am. Surgeon. – 2008. – Vol. 74(7). – P. 644-653.
49. Hutchinson D.T. Superior mesenteric artery syndrome in pediatric orthopedic patients / D.T. Hutchinson, G.S. Bassett // Clin. Orthop. – 1990. – Vol. 250. – P. 250-257.
50. Superior mesenteric artery syndrome: diagnosis and treatment from the gastroenterologist's view / F. Lippl [et al.]. // J. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 37. – P. 640-643. doi:10.1007/s005350200101.
51. Mandarry M.T. A comprehensive review of superior mesenteric artery syndrome / M.T. Mandarry, L. Zhao, C. Zhang, Z.Q. Wei // European Surgery. – 2010. – Vol. 42(5). – P. 229-236.
52. Vascular compression of the duodenum: emphasis on accurate diagnosis / A.R. Mansberger [et al.]. // Amer. J. Surg. – 1968. – Vol. 115. – P. 89-96.
53. Syndrome of duodenal compression by the superior mesenteric artery following restorative proctocolectomy: a case report and review of literature / C.O. Matheus [et al.]. // San Paulo Med. J. – 2005. – Vol. 123(3). – P. 151-153.
54. Merrett N.D. Superior mesenteric artery syndrome: diagnosis and treatment strategies / N.D. Merrett, R.B. Wilson, P. Cosman, A.V. Biankin // J. Gastrointest. Surg. – 2009. – Vol. 13. – P. 287-292. doi:10.1007/s11605-008-0695-4.
55. Munene G. Laparoscopic duodenojejunostomy for superior mesenteric artery syndrome / G. Munene, M. Knab, B. Parag // Am. Surg. – 2010. – Vol. 76(3) – P. 321-324.
56. Familial superior mesenteric artery syndrome / C. Ortiz [et al.]. // Pediatr. Radiol. - 1990. – Vol. 20(8). – P. 588-589.
57. Olbert F. Clinico-radiological findings in stenoses or occlusions of the celiac and superior mesenteric arteries / F. Olbert, E. Dittel // Angiologi. – 1973. – Vol. 24(6). – P. 338-344.
58. Pillay Y. Superior mesenteric artery syndrome: a case report of two surgical options, duodenal derotation and duodenojejunostomy // Case Reports in Vascular Medicine. - 2016; Article ID 8301025, 5 pages: 1-5.
59. Infrarenal transposition of the superior mesenteric artery: A new approach in the surgical therapy for wilkie syndrome / S. Pourhassan [et al.]. // Journal of Vascular Surgery. – 2008. – Vol. 47(1). – P. 201-204.
60. Raissi, B. Recurrent superior mesenteric artery (Wilkie's) syndrome: a case report / B. Raissi, B. Taylor, D. Traves // Can. J. Surg. – 1996. – Vol. 39(5). – P. 410-416.
61. Richardson W.S., Surowiec W.J. Laparoscopic repair of superior mesenteric artery syndrome / W.S. Richardson, W.J. Surowiec. // Am. J. Surg. – 2001. – Vol. 181. – P. 377-378. doi:10.1016/S0002-9610(01)00571-2.
62. Computed tomography in superior mesenteric artery syndrome / R. Santer [et al.]. // Pediatr. Radiol. – 1991. – Vol. 21. – P. 154-155.
63. Strong E.K. Mechanics of arteriomesenteric obstruction and direct surgical attack upon etiology // Ann. Surg. – 1958. – Vol. 148(5). – P. 725-730.
64. Superior mesenteric artery syndrome: CT and ultrasonography findings / B. Unal [et al.]. // Diagn. Interv. Radiol. – 2005. – Vol. Jun. 11(2). – P. 90-95.
65. Yang Wei-Liang. Assessment of duodenal circular drainage in treatment of superior mesenteric artery syndrome / Yang Wei-Liang, Xin-Chen Zhang // World Journal of Gastroenterology. – 2008. – Vol. 14(2). – P. 303-306.
66. Welsch T. Recalling superior mesenteric artery syndrome / T. Welsch, M.W. Büchler, P. Kienle // Dig Surg. – 2007. – Vol. 24(3). – P. 149-156.
67. Wyten R. Laparoscopic duodenojejunostomy for the treatment of superior mesenteric artery (SMA) Syndrome: case series / R. Wyten, C.J. Kelty, G.L. Falk // Journal of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques. – 2010. – Vol. 20(2). – P. 173-176.
68. Ylinen P. Superior mesenteric artery syndrome. A follow-up study of 16 operated patients / P. Ylinen, J. Kinnunen, K. Hockerstedt // J. Clin. Gastroenterol. – 1989. – Vol. 11(4). – P. 386-391.

Г.М. Тугузбаева, В.Н. Павлов
**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ МИГРАЦИОННЫХ
И ИНВАЗИВНЫХ СВОЙСТВ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

Фундаментальные исследования молекулярной онкологии и достижения клинической науки подтверждают, что метастазирование является ключевым процессом в ходе развития злокачественных новообразований. Определение миграционных и инвазивных способностей раковых клеток, а также выявление механизмов, лежащих в основе опухолевой прогрессии, являются актуальными направлениями в области прогнозирования, диагностики и разработки новейших методов лечения рака.

Ключевые слова: метастазирование, опухолевая миграция, инвазия, скрэтч-эксперимент, трансвелл-миграция.

G.M. Tuguzbaeva, V.N. Pavlov
**EXPERIMENTAL METHODS OF STUDYING MIGRATIVE
AND INVASIVE FEATURES OF CANCER CELLS**

Basic researches in molecular oncology and advances of clinical science emphasize the importance of metastatic spread as the key process in the oncogenesis. Studying migrative and invasive capacities of cancer cells, as well as determination of mechanisms of cancer development are important for prevention, diagnostics and design of novel methods of cancer treatment.

Key words: metastatic spread, cancer cell migration, invasion, Scratch assay, Transwell migration.

В последнее десятилетие заболеваемость злокачественными новообразованиями в Российской Федерации имеет отчетливую тенденцию к прогрессированию (прирост за 2005-2015 гг. составил 20,35%) [1]. Согласно прогнозам Международного агентства по изучению рака при Всемирной организации здравоохранения, к 2020 году в мире общее число летальных случаев в год от злокачественных опухолей составит 10046745, что превысит текущий уровень мировой смертности по данной нозологии [2]. Основной причиной летального исхода при опухолевых процессах является метастазирование [3,4]. В связи с этим необходимо тщательное изучение и понимание механизмов прогрессии злокачественных новообразований, в частности метастазирования раковых клеток.

Метастатический каскад – это комплексный патологический процесс, который включает в себя последовательность явлений, обеспечивающих формирование регионарного или отдаленного вторичного опухолевого очага [5, 6]. Важно отметить, что ключевыми моментами в данной цепочке взаимосвязанных событий являются отделение злокачественных клеток от первичного очага, инвазия и миграция клеток в окружающие ткани, неоангиогенез, проникновение, выживание клеток в кровеносном и лимфатическом руслах и распространение с током крови или лимфы в другие органы, экстравазация с образованием метастаза [7]. Согласно результатам многочисленных научных исследований в области онкологии, непременным условием метастазирования считается инвазивный рост. Инва-

зия – это распространение клеток во внеклеточный матрикс путем его ремоделирования [8]. Успешное расщепление данного субстрата осуществляется благодаря клеточной адгезии, протеолизу его компонентов за счет секретируемых ферментов с последующей миграцией опухолевых клеток в образованную нишу [9]. Таким образом, миграцию можно рассматривать как необходимое условие процесса инвазии. По этой причине крайне важным аспектом исследования метастатического каскада как патофизиологического процесса считается всестороннее изучение миграционных и инвазивных свойств раковых клеток, которое может быть проведено путем использования различных экспериментальных *in vitro* моделей. Главными достоинствами исследований *in vitro* являются их относительная легкость исполнения и высокая воспроизводимость, позволяющие проводить масштабные скрининг-тесты в рамках разработки и внедрения новейших фармакологических препаратов [10]. В данной статье проведен обзор известных лабораторных методов, с помощью которых возможно оценить миграционный и инвазивный потенциал опухолевых клеток.

Традиционные методы изучения миграции и инвазии опухолевых клеток

Наиболее технически доступным лабораторным методом исследования миграционных свойств раковых клеток на двухмерном субстрате является скрэтч (Scratch)-эксперимент. Принцип данного анализа заключается в создании искусственного промежутка-раны, так называемого скрэтч, на не-

прерывном клеточном монослое. Данная манипуляция инициирует движение опухолевых клеток, находящихся на краю созданного разрыва, в свободную сторону [11,12]. Для осуществления скрэтч-эксперимента раковые клетки инкубируют в 6-луночковой тарелке до достижения ими непрерывного монослоя. Далее в каждой лунке с помощью наконечника пипетки проводят в вертикальном направлении линейную царапину – скрэтч с последующим трехкратным промыванием клеточного слоя питательной средой для удаления мусора и сглаживания краев царапины. После этого возможно проведение сравнительного анализа миграционного потенциала групп опухолевых клеток в различных условиях. Для этих целей экспериментальные клеточные культуры инкубируют с исследуемыми реагентами в течение определенных временных промежутков (24, 36, 48 часов). По истечении отведенного времени под 40- и 100-кратным увеличением инвертированного микроскопа с помощью фотокамеры делают фото царапин. Степень закрытия промежутков в результате миграции клеток анализируют путем сравнения с первоначальной шириной экспериментальной раны с помощью программного обеспечения Image-Pro Plus 6.0 [13]. При кажущейся легкости данного метода довольно проблематичным является создание относительно равномерных по толщине царапин, что требует оттачивания манипуляционных навыков. Скрэтч-эксперимент подходит в качестве первичного анализа миграционного потенциала раковых клеток.

Для более детального изучения клеточной миграции методом выбора считается Transwell-миграция, которая способна в некоторой степени приблизить экспериментальные условия к естественной среде организма. Этот лабораторный опыт основан на использовании модифицированных камер Бойдена (Transwell®) с полупроницаемой мембраной, через поры которой опухолевые клетки мигрируют из одной камеры в другую [14]. Данный барьер является аналогом базальной мембраны, которая в условиях опухолевого роста ограничивает распространение бесконтрольно делящихся и растущих клеток, отделяя новообразование от окружающей соединительной ткани и эндотелия сосудов. Для анализа миграционного потенциала раковые клетки высеивают в верхнюю камеру Transwell® в питательную среду, свободную от бычьего сывороточного альбумина. В качестве хемоаттрактанта в нижней камере, отделенной мембраной от верхней, используют

культуральную среду, содержащую 10% альбумина. По окончании отведенного на эксперимент времени раковые клетки на верхней поверхности мембраны удаляют с помощью ватного тампона, а фиксацию мигрировавших через мембрану клеток проводят 4% формалином. Далее выполняют окрашивание клеток 0,1% раствором кристаллического фиолетового. Съемку препаратов осуществляют с использованием инвертированного микроскопа под увеличением объектива $\times 20$ и фотокамеры в пяти полях зрения. Подсчет мигрировавших через мембрану клеток проводят с помощью программного обеспечения Image J. Сравнительно со скрэтч-анализом данный метод способен в большей степени воспроизвести естественные условия опухолевого процесса, однако для воссоздания более полной картины инвазивного роста необходимо использование в экспериментальных опытах аналогов внеклеточного матрикса, к числу которых относится Matrigel®.

С целью изучения инвазивных свойств клеточных культур под влиянием противоопухолевых соединений используют метод Transwell-инвазии. Его кардинальным отличием от эксперимента Transwell-миграции считается использование камер, в которых проницаемая мембрана дополнительно покрыта матригелем. В состав Matrigel® входят ламинин, коллаген IV типа, энтактин и протеоглики, являющиеся компонентами внеклеточного вещества [15]. Только в случае эффективной деградации данного матрикса опухолевые клетки способны к инвазивному росту и метастазированию [16]. В остальном процедура изучения инвазивных свойств раковых клеток идентична описанному выше протоколу проведения трансвелл-миграции.

Методы 3D-инвазии

Несмотря на широкое использование описанных выше традиционных способов изучения миграции и инвазии опухолевых клеток, данные методы не способны в полной мере воспроизвести всю картину происходящего канцерогенеза в естественной среде организма. В связи с этим в настоящее время наблюдается большой интерес всех ученых к трехмерным клеточным культурам.

Развитие современных биотехнологий ведет к постоянному совершенствованию экспериментальных методов. В последние годы широкое внедрение в повседневную лабораторную практику получили 3D-культуры. В отличие от двухмерного субстрата, в котором клетки лишены микроокружения и культивируются изолированно как монослой, в трех-

мерных условиях опухолевые клетки интегрированы во внеклеточный матрикс. Данный субстрат представлен такими белками, как коллаген, эластин, ламинин, которые не только служат механической опорой, но и обеспечивают передачу сигналов к рецепторам клеток [17, 18]. Под влиянием этих сигналов запускается цепь внутриклеточных реакций, имеющих важное значение как для поддержания роста и жизнедеятельности самой клетки, так и для стимуляции опухолевой прогрессии в целом [19, 20]. Таким образом, каждая опухолевая клетка, являясь частью злокачественного новообразования, не может существовать изолированно от своего микроокружения, и только использование 3D-технологий для культивирования онкоклеток способно отвечать данным требованиям.

В условиях трехмерных культур опухолевые клетки формируют своеобразные агрегаты, так называемые мультиклеточные сфероиды. Данный процесс подобен росту опухоли в естественных условиях организма [21]. При встраивании данных сфероидов в такие внеклеточные матрицы, как коллаген I типа, возможен комплексный мониторинг опухолевого роста *in vitro* [22]. Изучение инвазивного потенциала и кинетики передвижения раковых

клеток проводят с помощью нативной видеомикроскопии в определенные временные промежутки в режиме *time-lapse* [23]. Кроме того, возможно проведение имунофлуоресцентного анализа онкопротеинов, являющихся маркерами активного канцерогенного процесса в мультиклеточных агрегатах.

Таким образом, использование трехмерных клеточных культур представляет собой перспективное направление, открывающее для исследователей новые возможности изучения метастатического процесса.

Заключение

Совершенствование методов изучения злокачественных новообразований, несомненно, является актуальной задачей как для клинической, так и для научно-исследовательской медицины. Грамотное использование *in vitro* методов анализа опухолевой миграции и инвазии, в частности 3D-культур, позволит исследователям уменьшить число опытов с лабораторными животными и сделает предсказуемыми результаты последующих *in vivo* исследований. Таким образом, четкое понимание механизмов опухолевой прогрессии даст возможность ученым и докторам эффективно бороться с данным патологическим процессом.

Сведения об авторах статьи:

Тугузбаева Гульнара Маратовна – аспирант кафедры патологической физиологии, ассистент кафедры стоматологии общей практики и челюстно-лицевой хирургии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: gulnaritta@gmail.com.

Павлов Валентин Николаевич – член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой урологии с курсом ИДПО, ректор ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. – 250 с.
2. Сайт Международного агентства по изучению рака при Всемирной организации здравоохранения [электронный ресурс]. URL: http://globocan.iarc.fr/Pages/burden_sel.aspx (дата обращения 09.08.2017).
3. Chambers, A.F. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites / A.F. Chambers, A.C. Groom, I.C. MacDonald // *Nat Rev Cancer*. – 2002. – Vol. 2. – P. 563-572.
4. Eccles, S.A. Metastasis: recent discoveries and novel treatment strategies / S.A. Eccles, D.R. Welch // *Lancet*. – 2007. – Vol. 369, N 9674. – P. 1742-1757.
5. Hanahan, D. The hallmarks of cancer / D. Hanahan, R.A. Weinberg // *Cell*. – 2000. – Vol. 100. – P. 57-70.
6. Gupta, G.P. Cancer metastasis: building a framework / G.P. Gupta, J. Massague // *Cell*. – 2006. – Vol. 127. – P. 679-695.
7. Steeg P.S. Tumor metastasis: mechanistic insights and clinical challenges // *Nat Med*. – 2006. – Vol. 12. – P. 895-904.
8. Schedin, P. Multistep tumorigenesis and the microenvironment / P. Schedin, A. Elias // *Breast Cancer Res*. – 2004. – Vol. 6. – P. 93-101.
9. Friedl, P. Plasticity of cell migration: a multiscale tuning model / P. Friedl, K. Wolf // *J. Cell Biol*. – 2010. – Vol. 188. – P. 11-19.
10. In vitro models of the metastatic cascade: from local invasion to extravasation / S. Bersini [et al.] // *Drug Discovery Today*. – 2014. – Vol. 19, N 6. – P. 735-742.
11. A high-throughput cell migration assay using scratch wound healing, a comparison of image-based readout methods / J.C. Yarrow [et al.] // *BMC biotechnology*. – 2004. – Vol. 4, N 1. – P. 21.
12. Optimization of cell motility evaluation in scratch assay / N.Y. Gotsulyak [et al.] // *Biopolymers and Cell*. – 2014. – Vol. 30, N 3. – P. 223-228.
13. Liang, C.C. In vitro scratch assay: a convenient and inexpensive method for analysis of cell migration in vitro / C.C. Liang, A.Y. Park, J.L. Guan // *Nat Protoc*. – 2007. – Vol. 2. – P. 329-333.
14. Boyden S. The chemotactic effect of mixtures of antibody and antigen on polymorphonuclear leucocytes / S. Boyden // *J. Exp Med*. – 1962. – Vol. 115. – P. 453-466.
15. In vitro tumor models: advantages, disadvantages, variables, and selecting the right platform / M.E. Katt [et al.] // *Frontiers in bioengineering and biotechnology*. – 2016. – Vol. 4. – P. 12.
16. Fidler I.J. The organ microenvironment and cancer metastasis / I.J. Fidler // *Differentiation*. – 2002. – Vol. 70. – P. 498-505.
17. Hynes R.O. The extracellular matrix: not just pretty fibrils // *Science*. – 2009. – Vol. 326, N 5957. – P. 1216-1219.
18. Collagen-based cell migration models in vitro and in vivo / K. Wolf [et al.] // *Semin. Cell Dev. Biol*. – 2009. – Vol. 20. – P. 931-941.
19. Hu, M. Microenvironmental regulation of cancer development / M. Hu, K. Polyak // *Curr Opin Genet Dev*. – 2008. – Vol. 18. – P. 27-34.
20. Quail D.F. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis / D.F. Quail, J.A. Joyce // *Nat Med*. – 2013. – Vol. 19, N 11. – P. 1423-1437.

21. An automated high-content assay for tumor cell migration through 3-dimensional matrices / V. Echeverria [et al.] // J. Biomol. Screen. – 2010. – Vol.15. – P. 1144-1151.
22. Friedl P. The biology of cell locomotion within three-dimensional extracellular matrix / P. Friedl, E.B. Bröcker // Cell Mol Life Sci. – 2000. – Vol. 57. – P. 41-64.
23. Robust single-particle tracking in live-cell time-lapse sequences / K. Jaqaman [et al.] // Nat. Methods. – 2008. – Vol. 5. – P. 695-702.

УДК 616.351-008.1+617-089
© Р.Р. Хасанов, 2017

Р.Р. Хасанов
**УДЛИНЯЮЩИЕ КИШЕЧНИК ОПЕРАЦИИ
ПРИ СИНДРОМЕ КОРОТКОЙ КИШКИ У ДЕТЕЙ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

Синдром короткой кишки (СКК) – это тяжелое заболевание, развившееся в результате массивной резекции кишечника и проявляющееся хронической кишечной недостаточностью. Лечение детей с СКК является сложной проблемой. Хроническая кишечная недостаточность у таких пациентов корригируется длительным использованием парентерального питания, которое является жизненно необходимым элементом лечения при СКК. Однако длительное применение парентерального питания сопряжено с риском развития опасных для жизни осложнений. В настоящее время наиболее эффективными методами хирургического лечения СКК являются методы удлинения тонкой кишки – метод продольного кишечного удлинения (longitudinal intestinal lengthening and tailoring) и последовательная поперечная энтеропластика (serial transverse enteroplasty). Применение этих методов направлено на увеличение контакта питательных веществ со слизистой оболочкой кишечника и уменьшение патологического застоя кишечного содержимого. Это достигается увеличением длины кишечника и сужением его просвета. Обе удлиняющие кишечник операции эффективны и безопасны. Каждая из методик имеет свои особенности.

Ключевые слова: синдром короткой кишки, метод продольного кишечного удлинения и последовательная поперечная энтеропластика, дети.

R.R. Khasanov
**BOWEL LENGTHENING SURGERY
FOR SHORT BOWEL SYNDROME IN CHILDREN**

Short bowel syndrome is a severe condition, which developed as a result of a massive small bowel resection and manifests itself as a chronic intestinal failure. Treatment of children with SBS is a complex problem. Chronic intestinal failure is managed with long-lasting parenteral nutrition, which is a vital element of treatment of such patients. However, long-lasting parenteral nutrition increases risks of life-threatening complications. Nowadays the most effective treatment of short bowel syndrome is considered to be longitudinal intestinal lengthening and tailoring, and serial transverse enteroplasty. These methods increase contact between nutrients and mucosa and reduce intestinal stasis. This is achieved by increasing the length of the intestine, narrowing its lumen. Both methods are safe and effective procedures and each of the methods has its own peculiarities.

Key words: short bowel syndrome, longitudinal intestinal lengthening and tailoring, serial transverse enteroplasty, children.

Синдром короткой кишки (СКК) – это заболевание, возникающее в результате массивной резекции кишечника и выражающееся хронической кишечной недостаточностью [1, 2]. Описаны также случаи врожденного СКК [3]. Основными клиническими проявлениями СКК являются мальабсорбция, мальдигестия и мальнутриция [1,4,5]. Причиной СКК у детей являются заболевания, требующие обширных резекций тонкой кишки: гастродуоденит, некротический энтероколит, атрезия кишечника, заворот кишок [6,7], болезнь Гиршпрунга с длинным аганглионарным сегментом – синдром Цюльцера–Уилсона и др. [8-11]. Лечение детей с СКК является сложной проблемой.

Хроническая кишечная недостаточность у таких пациентов корригируется длительным использованием парентерального питания, которое является жизненно необходимым элементом лечения при СКК. Однако дли-

тельное применение парентерального питания сопряжено с риском развития опасных для жизни осложнений, таких как печеночная недостаточность, катетерассоциированный сепсис, катетериндуцированный венозный тромбоз и др.

Из методов хирургического лечения СКК в настоящее время наиболее широко применяются операции по удлинению кишечника – продольное кишечное удлинение и сшивание (LILT) и серийная поперечная энтеропластика (STEP).

Основной целью хирургического лечения СКК являются увеличение площади контакта между слизистой оболочкой тонкой кишки и кишечным содержимым, а также увеличение времени прохождения пищи по тонкой кишке [1,2].

В настоящее время наиболее эффективными методами хирургического лечения СКК являются операции по удлинению тонкой

кишки – продольное кишечное удлинение (Longitudinal intestinal lengthening and tailoring (LILT)) и последовательная поперечная энтеропластика (serial transverse enteroplasty (STEP)) [12-14]. Важно отметить, что использование обеих удлиняющих кишечник операций возможно только на дилатированном участке тонкой кишки [15] диаметром не менее 5 см. Противопоказанием к применению этих методик является выраженная печеночная недостаточность [2,16].

Метод продольного кишечного удлинения

Метод продольного кишечного удлинения (LILT) был разработан в 1980 году Bianchi [17]. Методика основана на том факте, что каждый из 2-х листов брыжейки тонкой кишки обеспечивает кровоснабжение своей полуокружности. Ввиду этой анатомической особенности листы брыжейки тонкой кишки разделяются тупым способом в продольном направлении, тем самым создаётся брыжеечный туннель. Затем одна бранша линейного степлера помещается в брыжеечный туннель, вторая бранша помещается на антимезантериальной стороне тонкой кишки вдоль ее оси ровно посередине. Далее степлер закрывается, разделяя кишку на 2 равные части. В результате получают 2 новые кишечные трубки, диаметр которых составляет половину диаметра первоначально дилатированного участка тонкой кишки. Затем эти участки сшиваются антиперистальтически конец в конец, в результате длина расширенного участка кишечника удваивается [17]. В работе, опубликованной в 2006 году, Bianchi показывает высокую эффективность данного метода, обуславливающим выживаемость пациентов от 30 до 100% и перевод 28-100% пациентов на полное энтеральное питание [18]. У прооперированных по данной методике пациентов с СКК и фиброзом печени, перешедших на полное энтеральное питание, нормализовался уровень печеночных ферментов [19]. Отдалённые результаты со средним периодом наблюдения 6 лет показали, что 13 из 18 пациентов смогли отказаться от парентерального питания [13]. Продольное кишечное удлинение уменьшает кишечный застой и бактериальный рост, а также улучшает кишечную абсорбцию. Важным достоинством операции продольного кишечного удлинения является то, что при данной операции не меняется ориентация оси кишки относительно мышечных слоёв, что выражается в лучшей моторике кишки после операции, а также в меньшей вероятности повторного расширения тонкой кишки, кишечного застоя и разрастания пато-

генной бактериальной флоры по сравнению с методом последовательной поперечной энтеропластики.

При применении данной методики существует риск осложнений, таких как некроз одного из новосозданных сегментов кишки, стриктуры анастомоза, спаечная тонкокишечная непроходимость, формирование свищей между удлиненными петлями кишки, повторное расширение кишечника [1,20,21]. У пациентов после продольного кишечного удлинения также могут возникать осложнения, характерные для неоперированных пациентов с СКК, это: как метаболический и Д-лактат ацидоз, мочекаменная болезнь, желчно-каменная болезнь, дистрофия, расширение тонкой кишки, кишечный застой, разрастание патогенной бактериальной флоры в кишечнике и др. [22].

Последовательная поперечная энтеропластика

В 2003 году Х. Б. Ким с соавт. предложил новый способ удлинения кишечника – последовательная поперечная энтеропластика (serial transverse enteroplasty (STEP)) [23]. Этот метод технически более простой по сравнению с продольным кишечным удлинением и не требует манипуляций с брыжеечными сосудами [2]. При этом методе из расширенного участка кишки создается зигзагообразный канал путём наложения последовательных поперечных швов-разрезов при помощи степлера с противоположных сторон тонкой кишки [23]. Преимуществом последовательной поперечной энтеропластики является то, что эта методика не требует энтеротомии. Кроме того, её можно использовать на асимметрично расширенном сегменте тонкой кишки [7] и эта методика может применяться повторно при рецидиве дилатации тонкой кишки [2,24,25]. Непосредственные [13,26,27] и отдалённые пятилетние результаты [15] показали, что последовательная поперечная энтеропластика является эффективным методом для удлинения кишечника, способствующим переходу на полное энтеральное питание [28,29]. Данная методика также сопряжена с риском развития осложнений. Одним из возможных осложнений в отдалённом послеоперационном периоде может быть повторное расширение тонкой кишки [1]. Смертность пациентов после последовательной поперечной энтеропластики составила 3 из 38 пациентов [2,25].

На результаты лечения пациентов с СКК, помимо хирургического лечения, влияет большое количество факторов: длина тонкой кишки, наличие илиоцекального клапана, тол-

стой и подвздошной кишок, парентеральное питание, патология печени и др. Поэтому результаты применения одной и той же методики могут значительно отличаться у пациентов.

Сравнение опубликованных в литературе результатов применения хирургических методов лечения СКК показало, что метод продольного кишечного удлинения позволяет увеличить длину тонкой кишки на 52,9-55,9% см [30,31], тогда как последовательная поперечная энтеропластика позволяет удлинить тонкую кишку в среднем на 63%, а у некоторых пациентов до 120% [14]. Несмотря на это, переход на полное энтеральное питание у пациентов после продольного кишечного удлинения наблюдался значительно чаще (в среднем у 87,8%) [30, 31] по сравнению с пациентами, оперированными по методике поперечной энтеропластики, среди них 58,1% перешли на полное энтеральное питание [14]. Сравнение показателей смертности по опубликованным в литературе данным проводить некорректно, так как метод продольного кишечного удлинения был разработан и внедрён на 23 года раньше по сравнению с методом последовательной поперечной энтеропластики. В этот 23-летний период положительное влияние факторов, не связанных с оперативным лечением, таких как парентеральное питание, медикаментозное лечение и организация лечения подобных пациентов, значительно возросло,

что оказало существенную роль в снижении смертности пациентов с СКК. Следует отметить, что при проведении обоих хирургических методов удлинения кишечника смертности, связанной с оперативным вмешательством, у пациентов не наблюдалось. Наиболее частыми её причинами являлись печёночная недостаточность, сепсис и пневмония. Осложнения, такие как кровотечения и повторное расширение тонкой кишки, наиболее часто встречались после последовательной поперечной энтеропластики, в то же время некоторые осложнения (некроз тонкой кишки, перфорация тонкой кишки и образование межкишечных свищей) были описаны только после продольного кишечного удлинения.

Заключение

Обе удлиняющие кишечник операции эффективны и безопасны. Они позволяют удлинить тонкую кишку, уменьшить ее диаметр, уменьшить застой кишечного содержимого и разрастание патогенной бактериальной флоры, что способствует переходу пациентов на полное энтеральное питание. Общим для обеих методик является то, что их можно применять только на дилатированном участке тонкой кишки у пациентов с нормальной функцией печени. Каждая из методик имеет свои преимущества и ограничения. Этот факт надо учитывать при выборе оперативного типа вмешательства у конкретного пациента.

Сведения об авторе статьи:

Хасанов Расуль Ринатович – к.м.н., доцент кафедры детской хирургии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: khasanovrasul@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rege, A.S. Autologous Gastrointestinal Reconstruction: Review of the Optimal Nontransplant Surgical Options for Adults and Children With Short Bowel Syndrome. / A.S. Rege, D.L. Sudan // Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. – 2013. – Vol. 28, № 1. – P. 65-74.
2. Current practice and future perspectives in the treatment of short bowel syndrome in children-a systematic review / S. Weih [et al.] // Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie. – 2012. – Vol. 397, № 7. – P 1043-1051.
3. Congenital short bowel syndrome as the presenting symptom in male patients with FLNA mutations / C.S. van der Werf [et al.] // Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics. – 2013 – Vol. 15, № 4. – P 310-313.
4. Лечение детей с синдромом короткой кишки: федеральные клинические рекомендации / Ю.А. Аверьянова [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2014. – Т. 4, № 4. – С. 92-108.
5. Goulet, O. Short bowel syndrome and intestinal transplantation in children / O. Goulet, F. Sauvat // Current opinion in clinical nutrition and metabolic care. – 2006. – Vol. 9, № 3. – P 304-313.
6. Impact of infantile short bowel syndrome on long-term health-related quality of life: a cross-sectional study / J.F. Olieman [et al.] // Journal of pediatric surgery. – 2012. – Vol. 47, № 7. – P. 1309-1316.
7. Duro, D. Overview of pediatric short bowel syndrome / D. Kamin, C. Duggan // Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. – 2008. – Vol. 47 (Suppl 1). – P S33-36.
8. Успешное лечение синдрома короткой кишки у ребёнка с обширной инфантильной гемангиомой брюшной полости / Ю.А. Аверьянова [и др.] // Детская хирургия. – 2015. – Т. 19, № 6. – С. 50-53.
9. Wales, P.W. Short bowel syndrome: epidemiology and etiology / P.W. Wales, E.R. Christison-Lagay // Seminars in pediatric surgery. – 2010. – Vol. 19, № 1. – P. 3-9.
10. Improved survival in a multidisciplinary short bowel syndrome program / B.P. Modi [et al.] // Journal of pediatric surgery. – 2008. Vol. 43, № 1. – P. 20-24.
11. Pediatric short bowel syndrome: redefining predictors of success / A.U. Spencer [et al.] // Annals of surgery. – 2005. – Vol. 242, № 3. – P. 403-409.
12. Intestinal bowel lengthening in children with short bowel syndrome: systematic review of the Bianchi and STEP procedures / B. King [et al.] // World journal of surgery. – 2013. – Vol. 37, № 3. – P. 694-704.
13. Serial transverse enteroplasty allows children with short bowel to wean from parenteral nutrition / D.F. Mercer [et al.] // The Journal of pediatrics. – 2014. – Vol. 164, № 1. – P. 93-98.
14. Comparison of LILT and STEP procedures in children with short bowel syndrome – a systematic review of the literature / G. Frongia [et al.] // Journal of pediatric surgery. – 2013. – Vol. 48, № 8. – P. 1794-1805.

15. Oliveira, C. Five-year outcomes after serial transverse enteroplasty in children with short bowel syndrome / C. Oliveira, N. de Silva, P.W. Wales // *Journal of pediatric surgery*. – 2012. – Vol. 47, № 5 – P. 931-937.
16. Thompson, J. Intestinal lengthening for short bowel syndrome / J. Thompson, D. Sudan // *Advances in surgery*. – 2008. – Vol. 42, – P. 49-61.
17. Bianchi, A. Intestinal loop lengthening a technique for increasing small intestinal length / A. Bianchi // *Journal of pediatric surgery*. – 1980. – Vol. 15, № 2. – P. 145-151.
18. Bianchi, A. From the cradle to enteral autonomy: the role of autologous gastrointestinal reconstruction / A. Bianchi // *Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 130, №2 (Suppl 1). – P S138-146.
19. The impact of longitudinal intestinal lengthening and tailoring on liver function in short bowel syndrome / K. Reinshagen [et al.] // *European journal of pediatric surgery: official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie*. – 2008. – Vol. 18, № 4. – P. 249-253.
20. The Bianchi procedure: a 20-year single institution experience / S.R. Walker [et al.] // *Journal of pediatric surgery*. – 2006. – Vol. 41, № 1. – P. 113-119.
21. Experience with intestinal lengthening for the short-bowel syndrome / J.S. Thompson [et al.] // *Journal of pediatric surgery*. – 1991. – Vol. – 26, № 6. – P. 721-724.
22. Waag, K.L. What do children look like after longitudinal intestinal lengthening / K.L. Waag, S. Hosie, L. Wessel // *European journal of pediatric surgery: official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie*. – 1999. – Vol. 9, № 4. – P. 260-262.
23. Serial transverse enteroplasty (STEP): a novel bowel lengthening procedure / H.B. Kim [et al.] // *Journal of pediatric surgery*. – 2003. – Vol. 38, № 3. – P. 425-429.
24. Pediatric intestinal failure: nutrition, pharmacologic, and surgical approaches / Y.A. Ching [et al.] // *Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. – 2007. – Vol. 22, № 6. – P. 653-663.
25. First report of the international serial transverse enteroplasty data registry: indications, efficacy, and complications / B.P. Modi [et al.] // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2007. – Vol. 204, № 3. – P. 365-371.
26. Serial transverse enteroplasty (STEP): intermediate outcomes in children with short bowel syndrome / L. Lourenco // *European journal of pediatrics*. – 2012. – Vol. 171, № 8. – P.1265-1268.
27. Serial transverse enteroplasty to facilitate enteral autonomy in selected children with short bowel syndrome / T. Wester [et al.] // *The British journal of surgery*. – 2014. – Vol. 101, № 10. – P 1329-1333.
28. Результаты аутологичных интестинальных реконструкций при синдроме короткой кишки у детей / Ю.В. Аверьянова [и др.] // *Детская хирургия*. – 2015. – Т. 19, № 5. – С. 16-19.
29. Intestinal lengthening and nutritional outcomes in children with short bowel syndrome / P.J. Javid [et al.] // *American journal of surgery*. – 2013. – Vol. 205, № 5. – P. 576-580.
30. Experience of 49 longitudinal intestinal lengthening procedures for short bowel syndrome / S. Hosie [et al.] // *European journal of pediatric surgery : official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie*. – 2006. – Vol. 16, № 3. – P. 171-175.
31. Long-term outcome in patients with short bowel syndrome after longitudinal intestinal lengthening and tailoring / K. Reinshagen [et al.] // *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. – 2008. – Vol. 47, № 5. – P. 573-578.

ЮБИЛЕИ

УДК 61 (091); 614.38
© Коллектив авторов, 2017

Е.Г. Степанов¹, А.А. Казак², А.С. Жеребцов¹, Н.Х. Давлетнуров¹
**СТАНОВЛЕНИЕ И ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ
СЛУЖБЫ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН**

¹Управление Роспотребнадзора по Республике Башкортостан, г. Уфа
²ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Башкортостан», г. Уфа

Представлены этапы становления и результаты деятельности санитарно-эпидемиологической службы на территории Республики Башкортостан. Отражены особенности работы службы при подготовке и проведении международных мероприятий.

Ключевые слова: Республика Башкортостан, санитарно-эпидемиологическая служба.

E.G. Stepanov, A.A. Kazak, A.S. Zharebtsov, N.Kh. Davletnurov
**THE FORMATION AND ACTIVITY OF SANITARY-EPIDEMIOLOGICAL SERVICE
IN THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN**

The paper presents the stages of formation and activity of sanitary-epidemiological service on the territory of the Republic of Bashkortostan. The features of the service in the preparation and organization of international events are shown.

Key words: Republic of Bashkortostan, the sanitary-epidemiological service.

В 2017 году исполняется 95 лет со дня принятия Декрета «О санитарных органах Республики» (1922), 175 лет со дня принятия первого «Устава медицинской полиции», включенного в «Свод законов Российской Империи» (1842) и 145 лет со дня введения первой должности земского санитарного врача в Пермской губернии (1872) [1].

Медико-санитарное дело в дореволюционной России не было единым, было раздроблено по многочисленным ведомствам. В процессе деятельности российских земских учреждений и городских самоуправлений перед ними встал вопрос о необходимости создания врачебно-санитарной организации независимой от медицинского департамента МВД. Так зародилась земская и городская медицина, одним из элементов которой в ряде губерний и крупных городах стали общественные санитарные организации. Во всех земствах и городах они были созданы не сразу.

Санитарный надзор и противоэпидемическую работу во многих земствах и городах продолжали осуществлять городские и уездные врачи медицинского департамента МВД.

История здравоохранения в России связана в первую очередь с принятием в 1864 году «Положения о губернских и уездных земских учреждениях», которое определило работу земской администрации по медико-санитарной помощи сельскому населению и способствовало открытию небольших медицинских пунктов и больниц. «Городовое положение» 1892 года обязало органы местного городского самоуправления оказывать меди-

цинскую помощь населению и проводить противоэпидемические мероприятия [2].

В Уфимской губернии земская санитарная служба зародилась в 1875 году. Значительным событием для Уфимской губернии, для развития краевой медицины стало создание в 1882 году общества врачей, организованного ссыльным медиком Николаем Александровичем Гурвичем, в которое вошли все земские врачи губернии. Объединению усилий способствовали и съезды врачей, на которых обсуждались как узкие клинические вопросы, так и проблемы, связанные с санитарно-эпидемиологической обстановкой в губернии, проведением профилактических противоэпидемических мероприятий. В 1883 году в Уфе проходил 1 съезд врачей Уфимской губернии, на котором был разработан проект создания санэпидотдела Уфимской губернской земской управы. Однако земское собрание данный проект отклонило, предложив создать медико-статистическое управление, наделив его полномочиями по осуществлению задач учета распространения инфекций в Уфимской губернии, внедрению мероприятий санитарного и противоэпидемического характера. До 1906 года состоялись еще пять губернских съездов.

В 1885 году начинает функционировать губернское медико-статистическое отделение и вводится должность санитарного врача. Для проведения постоянной профилактической и противоэпидемической работы на губернском земском собрании было решено за счет ассигнований на борьбу с эпидемиями пригласить в

Уфу постоянного санитарного врача и в помощь ему десять студентов. Первым губернским санитарным врачом стал Леонид Сергеевич Бонье, кандидат естественных наук, из Санкт-Петербургского университета. С этого момента Уфимское земство развивает санитарное направление в земской медицине. Создается санитарное бюро, на следующих съездах врачей принимаются проекты об уездных санитарных организациях, губернском сансовете, санитарных попечительствах на местах, разрабатываются инструкции для санитарных врачей, карточки для ведения санитарной статистики [3].

В 1905 году в Уфе организуется Пастеровская станция с бактериологической лабораторией, в 1906 году открывается санитарное учреждение – оспенный телятник, а в 1907 году – сывороточное отделение. В 1908 году на базе бактериологической лаборатории Пастеровской станции открыт Уфимский бактериологический институт Уфимского губернского земства. По инициативе приват-доцента А.И. Подбельского в Уфе организована фельдшерская школа с обучением основам санитарии и дезинфекции.

В 1909 году организовано Уфимское городское бюро, которое стало центром санитарной статистики. На должность заведующего избран врач И.С. Вегер, упорядочивший сбор статистических материалов на научной основе. В 1910 году в Уфимской губернии вспыхнула эпидемия холеры и была открыта инфекционная больница. Начинают вводиться должности уездных и городских санитарных врачей, первым из них по Уфимскому уезду был избран М.В. Окамелков. По открытому конкурсу на должность санитарных врачей губернских городов избраны врачи Уфы, Стерлитамака, Бирска. Основными задачами их работы были разработка санитарно-статистических материалов по демографии, заболеваемости, физическому развитию населения, а также данных санитарных обследований предприятий, проведение противоэпидемических мероприятий, пропаганда санитарно-гигиенических знаний. При губернской управе возникает Врачебно-санитарный совет как совещательный орган, к ведению которого относились: борьба с эпидемиями, увеличение численности персонала в медицинских учреждениях, числа врачебных участков, устройство заразных барачных при участковых больницах. В 1913 году в Уфимской губернии насчитывалось только 7 санитарных врачей и 3 санитарных фельдшера, что не позволяло существенно влиять на эпидемическую обстановку в регионе. Первая мировая

и гражданская войны, повлекшие за собой разруху и обнищание народа, привели к эпидемии сыпного и возвратного тифа и эпидемии холеры. Для пресечения эпидемий Наркомздрав республики создает комиссию по борьбе с тифом, активизирует свою деятельность санитарная служба Уфимской губернии во главе с Э.И. Гиккелем (в последующем заместителем наркома здравоохранения Башкирской АССР).

В 1912 году в Уфе открылся противотуберкулезный диспансер. Принят общероссийский закон о социальном страховании, послуживший основанием для создания так называемой фабрично-заводской медицины, обеспечившей открытие лечебных учреждений по обслуживанию рабочих.

С установлением в крае Советской власти в пределах так называемой Малой Башкирии был сформирован отдел здравоохранения при Наркомате внутренних дел БАССР, преобразованный в сентябре 1919 года в Наркомздрав, руководил которым врач Г.Г. Куватов. Параллельно функционировал Уфимский губернский отдел здравоохранения. Для ликвидации эпидемий организовывались сандружины, санпропускники, банно-прачечные отряды, которые должны были противостоять будущим эпидемиям.

Всеобщий голод менял привычные жизненные представления – пища становилась главной ценностью, вопросы чистоты, гигиены, заботы о здоровье стали третьестепенными. Учитывая эту ситуацию, при Наркомздраве республики в 1921 году вместо военно-санитарного управления был создан санитарно-эпидемиологический отдел, ориентированный для работы с гражданским населением, который проводил дезинфекцию одежды и белья, частных квартир и учреждений. Начал действовать медико-санитарный совет, который участвовал в рассмотрении и обсуждении вопросов профилактики, санитарного оздоровления, благоустройства и санитарного просвещения среди населения по вопросам личной гигиены, распространения листовок, плакатов, брошюр, рассказывающих о способах защиты от инфекционных болезней. На местах при местных исполкомах были организованы медико-санитарные отделы. Но, несмотря на все эти меры, в 1922 году в республике вспыхнула эпидемия холеры. На экстренном заседании президиума ЦИК республики было принято решение создать чрезвычайную комиссию по борьбе с эпидемией председателем которой стал нарком здравоохранения Г.Г. Куватов. Чрезвычайной комиссией были определены главные задачи работы: «...организация в республиканском масштабе

прививочной компании; устройство летучих санитарных транспортов; подача скорой помощи на дому; развертывание сети холерных барачков, санитарная обработка и очистка города Стерлитамака и всех населенных мест в республике». За время действия комиссией было разослано по местам пятьсот литров антихолерной дивакцины. В кратчайшие сроки подавляющему большинству населения были сделаны прививки. Например, на тридцать тысяч населения города Стерлитамака было сделано двадцать восемь тысяч прививок. Прививки были сделаны всем красноармейцам, все армейские казармы продезинфицированы. Были оборудованы три карантинных пункта, проведена санитарная очистка городов и сел, уборка и погребение трупов, умерших на улице, улучшено водоснабжение. К концу лета 1922 года эпидемия была ликвидирована и чрезвычайная комиссия распущена.

31 марта 1923 года Советом Народных Комиссаров Башкирской АССР в развитие общероссийского Декрета Совета Народных Комиссаров РСФСР от 15 сентября 1922 года «О санитарных органах республики», был принят свой декрет «О санитарных органах республики». Именно с этого момента начинается развитие самостоятельной службы санитарно-эпидемиологического надзора по Башкирии как системы мер, направленных на предупреждение инфекционных заболеваний и улучшение санитарного состояния республики. Наркомздравом Башкирии в двадцатые годы решалась задача борьбы с такими социальными болезнями, как туберкулез, сифилис, трахома. Были открыты кожно-венерологический и противотуберкулезный диспансеры, на базе глазной больницы был организован трахоматозный институт, создан научно-практический кожно-венерологический институт.

Эта служба прошла большой славный путь, ее основой являлись противоэпидемические мероприятия по борьбе с инфекционными и паразитарными болезнями. С момента образования санэпидслужбы ее учреждения были представлены различными организациями, создаваемыми для решения приоритетных на тот период задач. Поэтому в разные годы в республике функционировали противомаларийные, противобруцеллезные, противотулярийные станции, пастеровские, трахоматозные пункты и другие учреждения [4].

В 20-е годы в республике медицинскую помощь оказывали 32 больницы, 18 городских амбулаторий, 89 врачебных участков, 83 фельдшерских пункта, 3 санитарно-эпидемиологических учреждения – бактериологический ин-

ститут, дезинфекционная станция и дезинфекционное бюро в городе Уфе. В городах Белебее, Бирске и Стерлитамаке имелись дезинфекционные паровые, пароформалиновые камеры.

В 1922 году после объединения Уфимской губернии с Малой Башкирией на правах отдела здравоохранения организуется санитарная часть города Уфы; из нее впоследствии выросла уфимская городская санитарная служба. Она развивалась по мере роста и развития промышленности города. Вплоть до середины 30-х годов санитарные врачи работали при наркомздравах. К 1928 году организовано 44 санитарно-профилактические учреждения, в них работало 59 санитарных врачей. В 1933 году постановлением ВЦИК и СНК СССР в стране (в т.ч. и Башкирской АССР) создана Государственная санитарная инспекция, в каждом районе вводится должность главного санитарного инспектора. Начиная с 1937 года в республике организуются городские и районные санэпидстанции (СЭС) (в 1940 году в республике их было 19). В довоенные годы удалось ликвидировать натуральную оспу, холеру, чуму, несколько снизить уровень остальных инфекционно-паразитарных болезней.

Заслуги санитарно-эпидемиологической службы в системе республиканского здравоохранения несомненны, и необходимо выделить, прежде всего, профилактическое направление, в рамках которого ликвидированы такие заболевания, как чума, холера, оспа, полиомиелит, тифы, малярия, трахома. Гигиеническое направление сформировалось в период индустриализации, когда в республике шли серьезные экономические преобразования, переселение людей из деревни в город, мощными темпами развивались индустрия, нефтедобыча, нефтехимия, нефтепереработка, машиностроение. Это требовало поиска новых решений по защите здоровья работающего человека.

В годы Великой Отечественной войны, несмотря на прием большого числа беженцев из западных областей страны и ухудшение материального благосостояния населения, усилиями медико-санитарной службы удается предотвратить эпидемии в Башкирской АССР.

В послевоенные годы ставится первоочередная задача по ликвидации малярии, бруцеллеза, трахомы, снижению уровня заболеваемости туберкулезом. В связи с этим создаются новые структурные подразделения медико-санитарной службы. В 1947 году в республике насчитывалось 54 СЭС, 18 маларийных станций, 68 пастеровских пунктов. В 1949-1956 годы происходило объединение Государственной санитарной инспекции с санитарно-

противоэпидемическими учреждениями в единую санитарно-эпидемиологическую службу. Ведущими учреждениями стали комплексные санитарно-эпидемиологические станции республики, а также городские и районные станции (с 1989 по 2005 годы центры санитарно-эпидемиологического надзора). В 60-70-е годы 20 века в Башкортостане ликвидированы массовые заболевания: малярия, трахома, эпидемический полиомиелит. С 1969 года не регистрируются бруцеллез и туляремия. Единичными стали случаи дифтерии, столбняка. Дальнейшее совершенствование деятельности санитарно-эпидемиологической службы потребовалось в связи с бурным развитием нефтяных и химических производств, широким внедрением химических препаратов в сельском хозяйстве, загрязнением окружающей среды вредными веществами и ростом профессиональной патологии. Открываются лаборатории по исследованию атмосферного воздуха, остаточного количества ядохимикатов в продуктах питания, внедряются различные аналитические методы. Для усиления кадров в 1970 году при Башкирском медицинском институте открыт санитарно-гигиенический факультет.

Службу в различные годы возглавляли достойные руководители, которые заложили

основу обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения: Иосиф Исаевич Геллерман, который с 1931 по 1954 годы (с перерывом в военные годы в связи с уходом в ряды Красной Армии) занимал должность главного госсанинспектора, главного санитарного врача республики, заместителя министра здравоохранения БАССР; Татьяна Ивановна Савинова, заслуженный врач РСФСР и БАССР, проработавшая в службе с 1942 по 1983 годы сначала рядовым, а затем главным госсанинспектором, главным государственным санитарным врачом, заместителем министра здравоохранения БАССР; Геннадий Дмитриевич Минин – главный государственный санитарный врач по Республике Башкортостан с 1983 по 2005 годы, а затем с 2005 по 2015 годы – главный врач ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Башкортостан», заслуженный врач Российской Федерации и Республики Башкортостан, доктор медицинских наук, академик РАМТН, профессионально и умело направлявший деятельность коллектива работников госсанэпидслужбы республики в период сложных техногенных и природных катастроф («фенольная эпопея», железнодорожная трагедия у станции Улу-Теляк, сложные паводковые обстановки и др.) [5].



Рис. 1. Коллектив Республиканской СЭС, Уфа (1965 г.)

В 2004 году в соответствии с Указом Президента Российской Федерации № 314 от 9 марта 2004 года «О системе и структуре федеральных органов исполнительной власти» началась новая реструктуризация госсанэпидслужбы России. На базе госсанэпидслужбы в структуре Министерства здравоохранения РФ был создан новый орган – Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор). Годом позднее распоряжением Правительства Российской Федерации от 13 января

2005 года №23-р в целях обеспечения деятельности органов, осуществляющих государственный санитарно-эпидемиологический надзор, создано 90 федеральных государственных учреждений здравоохранения – центров гигиены и эпидемиологии, подведомственных Роспотребнадзору.

В Республике Башкортостан, как и в других субъектах Российской Федерации, был создан новый территориальный федеральный орган – Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и

благополучия человека по Республике Башкортостан [6].

Сегодня Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Башкортостан осуществляет государственный надзор и контроль за исполнением законодательства Российской Федерации в области обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения, защиты прав потребителей, предотвращения вредного воздействия на человека факторов среды обитания, профилактики инфекционных и массовых неинфекционных заболеваний и отравлений населения. Этим занимаются 13 специализированных и 12 территориальных отделов, расположенных в районах и городах республики. Деятельность Управления обеспечивает ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Башкортостан» и 12 его филиалов, соответствующих территориальным отделам. В структуре центра координированно работают отделы гигиены, эпидемиологии, физических факторов, а также лабораторно-испытательный центр (ЛИЦ), имеющий в своем составе лаборатории бактериологических, вирусологических исследований, по индикации особо опасных инфекций и

санитарно-гигиенические лаборатории по исследованию факторов внешней среды, атмосферного воздуха.

Ежегодно в лабораториях выполняется более миллиона исследований. Центр является одним из наиболее оснащенных современным лабораторным и инструментальным оборудованием учреждений в республике. Объем проводимых исследований лабораториями центра, который ежегодно растет, позволяет охватить контролем практически все факторы окружающей среды. ЛИЦ постоянно обновляет материально-техническую базу, приобретает новое оборудование, внедряет новые методики исследования.

В последние годы Республика Башкортостан является одним из перспективных регионов для проведения международных мероприятий, в том числе саммитов глав государств и правительств Шанхайской организации сотрудничества (ШОС) и БРИКС, состоявшихся 8-10 июля 2015 года в г. Уфе; XVIII Сурдлимпийские зимние игры 2015 года; II Международный фестиваль «Студенческая весна стран БРИКС и ШОС» в г. Уфе 24-28 июня 2016 года; Международное ралли «Шелковый путь-2016» с 10 по 11 июля 2016 года и др.



Рис. 2. Б.П. Кузькин, заместитель руководителя Роспотребнадзора с коллективом Управления Роспотребнадзора по Республике Башкортостан, участвующим в подготовке и проведении саммитов глав государств и правительств ШОС и БРИКС в г. Уфе (июль, 2015 г.)

На саммитах глав государств и правительств Шанхайской организации сотрудничества (ШОС) и БРИКС в г. Уфу прибыло более 1,5 тыс. членов делегаций, в т.ч. 15 глав государств. В мероприятиях участвовали 1100 журналистов, 550 обслуживающего персонала, 15 тыс. человек обеспечивающих охрану и 625 волонтеров. Во время проведения саммитов 461 специалист учреждений Роспотребнадзора осуществлял контроль за 4 объектами для про-

ведения официальных (протокольных) мероприятий, 49 объектами для проживания, 38 объектами для организации питания и 13 медицинскими организациями города. Подобные мероприятия требуют проведения большого объема работ по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия, биологической и радиационной безопасности гостей и участников, а также населения, проживающего на территории проводимых мероприятий.

Заключение

Роль государственной санитарно-эпидемиологической службы в социально-экономическом развитии Республики Башкортостан значительна. За многолетнюю историю санитарно-эпидемиологическая служба

Республики Башкортостан претерпела многократные изменения, но она успешно продолжает выполнять возложенные на нее функции и задачи по охране здоровья и обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия населения республики и России в целом.

Сведения об авторах статьи:

Степанов Евгений Георгиевич – к.м.н., руководитель Управления Роспотребнадзора по Республике Башкортостан. Адрес: 450058, г. Уфа, ул. Рихарда Зорге, 58. Тел./факс: 8(347)229-90-99. E-mail: Stepanov_EG@02.rospotrebnadzor.ru.

Казак Анна Анриевна – главный врач ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Башкортостан». Адрес: 450058, г. Уфа, ул. Шафиева, 7. Тел./факс: 8(347)287-85-00. E-mail: fguz@02.rospotrebnadzor.ru.

Жеребцов Александр Сергеевич – заместитель руководителя Управления Роспотребнадзора по Республике Башкортостан. Адрес: 450058, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Рихарда Зорге, 58. Тел./факс: 8(347)229-90-98. E-mail: Zherebtsov_AS@02.rospotrebnadzor.ru.

Давлетнуров Наил Хамзинович – начальник отдела социально-гигиенического мониторинга Управления Роспотребнадзора по Республике Башкортостан. Адрес: 450058, г. Уфа, ул. Рихарда Зорге, 58. Тел./факс: 8(347)229-90-50. E-mail: Davletnurov_NKh@02.rospotrebnadzor.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Юбилейные даты истории медицины 2017 года // Здоровье населения и среда обитания. – 2017. – №1 (286). – С.56.
2. Полякова, Е.П. Деятельность медико-санитарного отдела по Уфимской губернии в начальный период Первой мировой войны (1914-1915 гг.) // Вестник Челябинского государственного университета. – 2015. – №14 (369). – С. 68-73.
3. Энциклопедия Башкирии. Санитарно-эпидемиологическая служба. [Электронный ресурс]. // Режим доступа: http://ufa-gid.com/encyclopedia/san_epid.html. (дата обращения: 09.01.2017).
4. Итоги и перспективы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения Республики Башкортостан: материалы научно-практической конференции / под ред. Е.Г. Степанова. – Уфа: Мир печати, 2012. – 326 с.
5. Синенко, С.Г. Белый щит. К восьмидесятилетию санитарно-эпидемиологической службы Республики Башкортостан / под ред. Г.Д. Минина. – Уфа: ГУП «Уфимский полиграфкомбинат», 2003. – 112 с.
6. 85 лет «... на страже здоровья». Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Башкортостан, Федеральное государственное учреждение здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Башкортостан». – Уфа: Издательство «Август» ООО «Тамирис», 2007. – 28 с.

ИБАДИЛЬДИН АМАНГЕЛЬДЫ СЕИТКАЗЫВОВИЧ (К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)



Ибадильдин Амангельды Сеитказывович родился 8 августа 1947 года в г. Щучинск Кокчетавской области. После окончания школы поступил на лечебный факультет Карагандинского государственного медицинского института и в 1969 г. получил диплом по специальности лечебное дело. Работал врачом-хирургом, заведующим хирургическим отделением Щучинской районной больницы, заведующим торакальными отделениями в городских больницах г. Алматы ЦГКБ, БСМП. В 1989 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Комплексное лечение больных резистентным асцитом при портальной гипертензии», в 1994 г. – докторскую диссертацию на тему «Клиническое значение полисиндромности при циррозе печени и современные подходы к ее хирургическому лечению». Материалы обеих диссертаций легли в основу 2 монографий по вопросам диагностики и лечения портальной гипертензии. В книгах приведены оригинальные технологии оперативных вмешательств при портальной гипертензии, методы лазерного, УФО-облучения крови, использование озонированных растворов при полисиндромных осложнениях цирроза печени. В практическое здравоохранение были внедрены эфферентные методы лечения при осложненном течении цирроза печени. С 1989 г. А.С. Ибадильдин работает в Казахском национальном медицинском университете им. С.Д. Асфендиярова, сначала ассистентом, затем доцентом и профессором кафедры госпитальной хирургии. Имеет ученое звание профессора медицины. В августе 1998 г. назначен на должность заведующего курсом факультетской хирургии с преподаванием на государственном языке, после избрания по конкурсу с 2000 г. заведует кафедрой хирургиялық аурулары, с сентября 2006 г. – кафедрой хирургических болезней № 3, в настоящее время заведует кафедрой хирургии № 2. В 1998 г. А.С. Ибадильдин назначен проректором учебно-методического объединения медицинских вузов Республики Казахстан, с 2002 по 2005 гг. – проректор КазНМУ по воспитательной работе, советник ректора. С 1988 г. имеет высшую квалификационную категорию по хирургии.

Выполняет все виды оперативных вмешательств на органах брюшной полости, щитовидной железы, экстренные операции на грудной клетке, при патологии сосудистой системы, шунтирующие, лимфоденирующие операции при портальной гипертензии. В настоящее время выполняет операции с применением новых технологий – видеоэндолапароскопические вмешательства на печени, билиарном дереве, органах брюшной полости и малого таза.

Научные интересы профессора А.С. Ибадильдина охватывают широкий круг хирургических вопросов по портальной гипертензии, хирургической инфекции, абдоминальной хирургии, отличаются оригинальностью и практической ценностью. Под его руководством защищены 6 кандидатских диссертаций.

Результаты его учебно-методической и научно-исследовательской работы опубликованы в виде 8 методических рекомендаций, 8 учебных пособий, более 650 печатных работ в изданиях Республики Казахстан, стран СНГ, Российской Федерации. А.С. Ибадильдин соавтор 10 монографий, 7 учебников по хирургии на государственном языке, имеет 7 авторских свидетельств (СССР, РК), 15 рацпредложений. Его монографии, изданные в соавторстве с учеными РК и РФ, посвящены вопросам хирургического лечения портальной гипертензии, отечно-асцитического синдрома, лимфобилиарной гипертензии, хирургии печени, билиарного дерева.

А.С. Ибадильдин – член Российского общества хирургов, Ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ, хирургов РК. Он неоднократно выступал с докладами на хирургических конгрессах, съездах, конференциях РК, стран СНГ, заседаниях общества хирургов г. Алматы и Алматинской области. Отличник здравоохранения РК с 1998 г., награжден Золотой медалью ННЦХ им. А.Н. Сызганова «За заслуги и вклад в хирургию» (2013 г.), Золотой медалью Университета (2014 г.), Карагандинским государственным медицинским университетом награжден медалью им. П.М. Пospelova «За вклад в развитие КГМУ».

А.С. Ибадильдин был инициатором и организатором подписания в 2014 г. международного договора о сотрудничестве между Казахским национальным медицинским университетом им. С.Д. Асфендиярова и Башкирским государственным медицинским университетом. Профессор А.С. Ибадильдин неоднократно находился в командировке в БГМУ, где прочитал цикл

лекций, провел мастер-класс для студентов 4-5 курсов. Для интернов и ординаторов провел мастер-класс, прочитал лекции, посвященные осложнениям экстренных хирургических заболеваний.

Для врачей-курсантов ИДПО провел мастер-класс, прочитал лекции по хирургии язвенной болезни желудка, органосохраняющих операциях при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, протезирующих операциях при наружных грыжах живота, хирургии паразитарных поражений, пролонгированной антипаразитарной терапии. Им прочитана лекция для врачей по современному алгоритму диагностики, лечения, классификации острого панкреатита и портальной гипертензии. В 2017 г. за заслуги в области хирургии профессор А.С. Ибадильдин избран Почетным доктором Башкирского государственного медицинского университета.

Высокий профессионализм, личные качества А.С. Ибадильдина снискали ему авторитет среди коллег по работе и студентов КазНМУ, а также сотрудников базовых клиник и больных.

Ученики, коллеги, сотрудники кафедры поздравляют А.С. Ибадильдина с юбилеем, желают ему крепкого здоровья, неиссякаемой энергии и дальнейших успехов в лечебной, научной и педагогической деятельности.

*Коллектив кафедры хирургии №2 Казахского национального
медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова*

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 30.08.2017 г.

Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе с оригинал-макета.
Формат 60×84 ¹/₈. Усл.-печ. л. 17,55. Тираж 500 экз. Заказ № 52.

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