

Медицинский вестник Башкортостана

Научно-практический журнал
Том 13, № 5 (77) Сентябрь-Октябрь 2018 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, чл.-кор. АН РБ, проф. Ш.Х.Ганцев, проф. А.Ж.Гильманов, проф. А.А.Гумеров, проф. Д.А.Еникеев, проф. Ш.З.Загидуллин, проф. В.А.Катаев, проф. С.А.Мещерякова, проф. Т.И.Мустафин, проф. М.А.Нартайлаков, проф. Ф.А.Халиуллин, проф. А.Г.Хасанов, проф. С.В.Чуйкин, проф. В.Л.Юлдашев.

Редакционный совет

Акад. РАН, проф. Р.С.Акчурин (Москва); чл.-кор. РАН, проф. Ю.Г.Аляев (Москва); проф. И.Ф.Ахтямов (Казань); проф. В.В.Базарный (Екатеринбург); 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. Р.С.Гараев (Казань); проф. Л.Т.Гильмутдинова (Уфа); акад. РАН, проф. М.И.Давыдов (Москва); проф. Н.Ш.Загидуллин (Уфа); проф. В.Зельман (США); проф. И.Э.Иошин (Москва); проф. Э.А.Казачкова (Челябинск); проф. А.В.Капишников (Самара); проф. Н.А.Кириянов (Ижевск); проф. М.Клейн (США); проф. И.В.Клюшкин (Казань); чл.-кор. РАН, проф. В.Л.Коваленко (Челябинск); акад. РАН, проф. Г.П.Котельников (Самара); проф. И.С.Липатов (Самара); проф. Л.С.Логутова (Москва); акад. РАН, проф. О.Б.Лоран (Москва); проф. Э.Р.Мулдашев (Уфа); проф. Р.Б.Мумладзе (Москва); проф. А.Г.Муталов (Уфа); чл.-кор. НАМН Украины, проф. Л.В.Новицкая-Усенко (Украина); акад. РАН, проф. В.В.Новицкий (Томск); проф. Л.И.Ратникова (Челябинск); проф. Л.М.Рошаль (Москва); проф. Р.А.Салеев (Казань); чл.-кор. АН РБ, проф. В.Г.Сахаутдинов (Уфа); проф. Н.С.Стрелков (Ижевск); проф. Т.Н.Трофимова (Санкт-Петербург); чл.-кор. РАН, проф. А.В.Тутельян (Москва); чл.-кор. РАН, проф. И.Н.Тюренков (Волгоград); проф. Удо Обертаке (Германия); проф. А.К.Усович (Беларусь); проф. В.Х.Фазылов (Казань); проф. А.А.Фокин (Челябинск); проф. Р.А.Хасанов (Уфа); чл.-кор. РАН, проф. Б.Д.Цыганков (Москва); акад. РАН, проф. Е.И.Чазов (Москва); акад. РАН, проф. В.А.Черешнев (Екатеринбург); проф. С.В.Чурашов (Санкт-Петербург); акад. РАН, проф. А.Г.Чучалин (Москва); акад. РАН, проф. В.Б.Шадлинский (Азербайджан); проф. С.Н.Щербо (Москва).

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

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

Зав. редакцией -
Научный редактор -
Технический редактор -
Художественный редактор -
Корректор -
Корректор-переводчик -

доц. Д.Ю. Рыбалко
доц. А.Н. Ишмухаметова
к.м.н. И.М. Насибуллин
Н.И. Ровнейко
Н.А. Брагина
к.ф.н. О.А. Майорова

Дата выхода: 31.10.2018
Формат 60×84 ¹/₈
Условных печатных листов – 10,7
Заказ № 67
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

BASHKORTOSTAN MEDICAL JOURNAL

Scientific Publication

Volume 13, Number 5 (77), September-October, 2018

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, academician of the Academy of Sciences of Bashkortostan; Prof. F.Kh.Kamilov, corresponding member of the Academy of Sciences of Bashkortostan; Prof. V.N.Pavlov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences

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

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

Editorial Committee:

Prof. R.S.Akchurin, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. Yu.G.Alyayev, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. I.F.Akhtyamov (Kazan); Prof. V.V.Bazarniy (Ekaterinburg); 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. R.S.Garaev (Kazan); 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. N.Sh.Zagidullin (Ufa); Prof. V.Zelman (USA); Prof. I.E.Ioshin (Moscow); Prof. E.A.Kazachkova (Chelyabinsk); Prof. A.V.Kapishnikov (Samara); Prof. N.A.Kir'yanov (Izhevsk); Prof. M. Klain (USA); Prof. I.V.Klyushkin (Kazan); Prof. 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. I.S.Lipatov (Samara); Prof. L.S.Logutova (Moscow); Prof. O.B.Loran, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. E.R.Muldashev (Ufa); Prof. R.B.Mumladze (Moscow); Prof. A.G.Mutalov (Ufa); Prof. L.V.Novitskaya-Usenko (Ukraine); Prof. V.V.Novitski, academician of the Russian Academy of Sciences (Tomsk); Prof. L.I.Ratnikova (Chelyabinsk); Prof. L.M.Roshal (Moscow); Prof. R.A.Saleev (Kazan); Prof. V.G.Sakhaudinov, corresponding member of the Academy of Sciences of Bashkortostan (Ufa); Prof. N.S.Strelkov (Izhevsk); Prof. T.N.Trofimova (St. Petersburg); Prof. A.V.Tut'yan, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. I.N.Tyurenkov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Volgograd); Prof. Udo Obertacke (Germany); Prof. A.K.Usovich (Belarus); Prof. V.Kh.Fazylov (Kazan); Prof. A.A.Fokin (Chelyabinsk); Prof. R.A.Khasanov (Ufa); Prof. B.D.Tsygankov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. E.I.Chazov, academician of the Russian Academy of Sciences, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. V.A.Chreshnev, academician of the Russian Academy of Sciences, (Ekaterinburg); Prof. S.V.Churashov (St. Petersburg); Prof. A.G.Chuchalin, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. V.B.Shadlinskiy, academician of the Russian Academy of Sciences (Azerbaijan); Prof. S.N.Scherbo (Moscow).

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

Editorial Office:

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

Scientific Editor

Technical Editor
Art Editor
Russian editing
English editing
<http://mvb-bsmu.ru/>

Assoc. Prof. A.N. Ishmukhametova

I.M. Nasibullin, Candidate of Medical Sciences

N.I. Rovneyko

N.A. Bragina

O.A. Mayorova, Candidate of Philological Sciences

ISSN 1999-6209

© BSMU Publishing House, 2018

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

- Т.В. Бочкова, Ш.Х. Ганцев
РАЗВИТИЕ ТКАНЕВОЙ ЭНДОХИРУРГИИ ПРИ РАННЕМ РАКЕ И ПОЛИПАХ ЖЕЛУДКА ЗА СЧЕТ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ГЕМОСТАЗА 5
- А.Н. Башков, Ж.В. Шейх, С.Э. Восканян, А.П. Дунаев, М.В. Попов, Ю.Д. Удалов, А.С. Самойлов
ПРОТЯЖЕННОСТЬ КОНТАКТА ПАЗИТАРНЫХ МАСС С НИЖНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНОЙ ПО ДАННЫМ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ КАК ПРЕДИКТОР ЕЕ ЦИРКУЛЯРНОЙ РЕЗЕКЦИИ И ПРОТЕЗИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ С АЛЬВЕОКОККОЗОМ ПЕЧЕНИ 9
- Б.Дж. Азизов, Х.И. Ибодов, Т.Ш. Икромов, В.Г. Баиров, А.А. Абдулалиев, И.Х. Хамидов
КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ НЕРЕСПИРАТОРНЫХ ФУНКЦИЙ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ С НАРУЖНЫМИ КИШЕЧНЫМИ СВИЩАМИ 13
- И.В. Сахаутдинова, Н.А. Уракова
НОВЫЙ СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ГИПОКСИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПЛЮДА КАК СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ЭТАПА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БЕРЕМЕННЫМ ЖЕНЩИНАМ 18
- И.В. Герасимова, И.В. Сахаутдинова
ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ В РАННИЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ 21
- М.В. Тимербулатов, А.А. Ибатуллин, А.В. Куляпин, Р.Р. Суфияров, Л.Р. Аитова, Р.Р. Эйбов, Э.М. Аминова
ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЙ МОНИТОРИНГ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В КИШЕЧНИКЕ У ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ 24
- Л.Р. Марванова
НОВЫЙ СПОСОБ ФОРМИРОВАНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА ДЛЯ ЗАДНЕЙ АВТОМАТИЗИРОВАННОЙ ПОСЛОЙНОЙ КЕРАТОПЛАСТИКИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ЭПИТЕЛИАЛЬНО-ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСТРОФИЕЙ РОГОВИЦЫ 27
- Д.Ю. Константинов, П.Ю. Галин
ВЛИЯНИЕ МЕЛДОНИИ НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ СТЕНОКАРДИТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С КОРРИГИРОВАННЫМИ ПРИОБРЕТЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА 33
- В.В. Плечев, Т.Ш. Сагатдинов, Р.Ю. Рисберг, И.В. Бузаев, М.Р. Нигматуллин
РЕАКЦИЯ СИСТЕМЫ ГОМЕОСТАЗА ПРИ СТЕНТИРОВАНИИ ПЕРЕДНЕЙ НИСХОДЯЩЕЙ АРТЕРИИ 38
- T.V. Bochkova, Sh.Kh. Gantsev
DEVELOPMENT OF TISSUE ENDOSURGERY IN EARLY CANCER AND POLYPS OF THE STOMACH BY IMPROVING HEMOSTASIS
- A.N. Bashkov, Zh.V. Sheykh, S.E. Voskanyan, A.P. Dunaev, M.V. Popov, Yu.D. Udalov, A.S. Samojlov
THE LENGTH OF CONTACT OF PARASITIC MASSES WITH THE INFERIOR VENA CAVA ACCORDING TO COMPUTED TOMOGRAPHY AS A PREDICTOR OF ITS CIRCULAR RESECTION AND PROSTHETICS IN PATIENTS WITH LIVER ALVEOCOCCOSIS
- B.J. Azizov, Kh.I. Ibodov, T.Sh. Ikromov, V.G. Bairov, A.A. Abdullaliev, I.Kh. Khamidov
CORRECTION OF DISTURBANCES OF NONRESPIRATORY LUNG FUNCTIONS IN CHILDREN WITH EXTERNAL INTESTINAL FISTULAS
- I.V. Sakhautdinova, N.A. Urakova
A NEW METHOD FOR PREDICTING HYPOXIC FETAL BRAIN DAMAGE TO IMPROVE THE STAGE OF MEDICAL CARE FOR PREGNANT WOMEN
- I.V. Gerasimova, I.V. Sakhautdinova
THE POSSIBILITY OF PREDICTING THE DEVELOPMENT OF PREECLAMPSIA IN EARLY PREGNANCY
- M.V. Timerbulatov, A.A. Ibatullin, A.V. Kulyapin, R.R. Sufiyarov, L.R. Aitova, R.R. Eybov, E.M. Aminova
INSTRUMENTAL MONITORING OF MORFOFUNCTIONAL CHANGES IN THE INTESTINE OF PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS
- L.R. Marvanova
NEW METHOD OF GRAFT FORMATION FOR POSTERIOR AUTOMATED LAMELLAR KERATOPLASTY IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH EPITHELIAL AND ENDOTHELIAL CORNEAL DYSTROPHY
- D.Yu. Konstantinov, P.Yu. Galin
THE EFFECT OF MELDONIUM ON THE CLINICAL COURSE OF ANGINA PECTORIS IN PATIENTS WITH CORRECTED ACQUIRED HEART DEFECTS
- V.V. Plechev, T.Sh. Sagatdinov, R.Yu. Risberg, I.V. Buzaev, M.R. Nigmatullin
REACTION OF THE HOMEOSTATIC SYSTEM TO THE STENTING OF ANTERIOR DESCENDING ARTERY

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

- Д.И. Сучков, А.В. Павлов, О.А. Юнеман, А.А. Виноградов, С.Р. Жеребятъева, В.Е. Тимофеев
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ИНКУБИРОВАННОГО КОРАЛЛА С АУТОКРОВЬЮ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ 43
- Е.В. Ферубко, С.М. Николаев, К.А. Пупыкина, Т.Д. Даргаева
ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ МНОГОКОМПОНЕНТНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО ЭКСТРАКТА 47
- М.А. Мирсоатова, Ye.G. Makhova, S.K. Ordabayeva, Ye.K. Orynbasarov
SUBSTANTIATION OF THE COMPOSITION OF THE SYRUP BASED ON PHYTOPREPARATIONS OF ALTHEA AND LICORICE 50
- D.I. Suchkov, A.V. Pavlov, O.A. Yuneman, A.A. Vinogradov, S.R. Zherebyat'eva, V.E. Timofeev
MORPHOLOGICAL FEATURES OF REPARATIVE OSTEOGENESIS WHEN THE CORAL WITH THE BLOOD IN THE EXPERIMENT WAS APPLIED
- E.V. Ferubko, S.M. Nikolaev, K.A. Pupykina, T.D. Dargayeva
HEPATOPROTECTIVE EFFECT OF MULTICOMPONENT PLANT EXTRACT

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

- В.Н. Хрипков, В.А. Зеленский, Н.В. Агранович, Е.С. Славическая
ГЛИКЕМИЧЕСКИЙ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУСЫ У БОЛЬНЫХ С ОДОНТОГЕННЫМИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА 54
- V.N. Khripkov, V.A. Zelensky, N.V. Agranovich, E.S. Slavitskaya
GLYCEMIC AND PSYCHO-EMOTIONAL STATUS IN PATIENTS WITH ODONTOGENIC PYOINFLAMMATORY DISEASES OF MAXILLO-FACIAL AREA AGAINST TYPE 2 DIABETES MELLITUS
- Б.Т. Идрисов, Л.Р. Ахмадеева, А.Р. Асадуллин, С. Сассман
ПРИМЕНЕНИЕ ИНТЕРАКТИВНОЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ ПРИ БОРЬБЕ С КУРЕНИЕМ ПОДРОСТКОВ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 59
- B.T. Idrisov, L.R. Akhmadeeva, A.R. Asadullin, S. Sussman
IMPLEMENTATION OF THE INTERACTIVE EDUCATIONAL PROGRAM FOR TOBACCO CESSATION OF ADOLESCENTS: RANDOMIZED CONTROL STUDY
- Э.П. Сорокин
ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ КОРТИЗОЛА КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ВЫРАЖЕННОСТИ СТРЕСС-РЕАКЦИИ У ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИХ С ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНЫМИ ТРАВМАМИ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ 62
- E.P. Sorokin
CHANGES IN CORTISOL CONCENTRATION AS AN INDICATOR OF THE EXPRESSION OF STRESS REACTION IN HUMANS WITH THORACOABDOMINAL INJURIES IN THE PERIOPERATIVE PERIOD
- М.В. Тимербулатов, А.А. Ибатуллин, Ф.М. Гайнутдинов, А.В. Куляпин, Л.Р. Аитова, Э.М. Аминова, Р.Р. Эйбов
СРАВНЕНИЕ МЕТОДОВ ЗАКРЫТИЯ СТОМАЛЬНЫХ РАН ПРИ ПРОВЕДЕНИИ РЕКОНСТРУКТИВНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЙ 66
- M.V. Timerbulatov, A.A. Ibatullin, F.M. Gainutdinov, A.V. Kulyapin, L.R. Aitova, E.M. Aminova, R.R. Eybov
COMPARISON OF METHODS OF STOMAL WOUNDS CLOSING DURING RECONSTRUCTIVE SURGERIES

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- О.Н. Савельева, А.С. Карунас, Ю.Ю. Федорова, Э.К. Хуснутдинова
РОЛЬ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА В2-АДРЕНЕРГИЧЕСКОГО РЕЦЕПТОРА (ADRB2) В РАЗВИТИИ И ТЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ 69
- O.N. Savelieva, A.S. Karunas, Yu.Yu. Fedorova, E.K. Khusnutdinova
THE ROLE OF B2-ADRENERGIC RECEPTOR GENE (ADRB2) POLYMORPHISMS IN ASTHMA
- А.Б. Латыпов, Н.Х. Шарафутдинова, М.А. Шарафутдинов
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ИНФОРМИРОВАННОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ОБ ИНФЕКЦИЯХ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ И МЕРАХ ИХ ПРОФИЛАКТИКИ 76
- A.B. Latypov, N.Kh. Sharafutdinova, M.A. Sharafutdinov
CURRENT STATE OF POPULATION AWARENESS ON SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS AND MEASURES FOR THEIR PREVENTION
- А.А. Мавлиханова, В.Н. Павлов, Б. Ян, В.А. Катаев, Н. Ван, Э.Ф. Аглетдинов, Ч.И. Кан, Д. Ху
МОНОСИАЛОГАНГЛИОЗИД GM1: СТРУКТУРА, АНТИАПОПТОТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ 82
- A.A. Mavlikhanova, V.N. Pavlov, B. Yang, V.A. Kataev, N. Wang, E.F. Agletdinov, C.Y. Kang, J. Hu
MONOSIALOGLANGLIOSIDE GM1: STRUCTURE, ANTI-APOPTOTIC PROPERTIES AND NEUROPROTECTION

ЮБИЛЕЙ

- ДИНА ХАЛИМОВНА ХУНАФИНА
(К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ) 88

- ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ
В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК БАШКОРТОСТАНА» 90

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.33-006.6-089

© Т.В. Бочкова, Ш.Х. Ганцев, 2018

Т.В. Бочкова^{1,3}, Ш.Х. Ганцев^{2,3}

РАЗВИТИЕ ТКАНЕВОЙ ЭНДОХИРУРГИИ ПРИ РАННЕМ РАКЕ И ПОЛИПАХ ЖЕЛУДКА ЗА СЧЕТ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ГЕМОСТАЗА

¹ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер», г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

³НИИ онкологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

Статья посвящена актуальной проблеме эндоскопического гемостаза при лечении полипов и раннего рака желудка. В исследование включен 231 пациент с опухолевой патологией желудка, из них 140 (60%) больных с полипами и ранним раком желудка (группы А1 и А2), оперированных по принципам тканевой хирургии. В группу сравнения (В1 и В2) вошел 91 (40%) пациент, в лечении которого применены традиционные эндоскопические методы. Проведен сравнительный анализ применения данных методов эндоскопического лечения. Тканевая эндоскопическая хирургия за счет совершенствования местного гемостаза эффективна при лечении плоских эпителиальных образований до 30 мм, а также стеющих, распластаных полипов на широком основании, а также в сочетании с петлевой электроэксцизией. Проведенные исследования показали уменьшение продолжительности операции, величины кровопотери, времени заживления дефекта слизистой, качества гемостаза и снижение осложнений. Методы тканевой эндохирургии демонстрируют свою целесообразность и имеют перспективу дальнейшего развития и широкого применения в лечебных учреждениях.

Ключевые слова: эндоскопическая резекция слизистой, аргонплазменная коагуляция, полип, ранний рак желудка.

T.V. Bochkova, Sh.Kh. Gantsev

DEVELOPMENT OF TISSUE ENDOSURGERY IN EARLY CANCER AND POLYPS OF THE STOMACH BY IMPROVING HEMOSTASIS

The article is devoted to the topical issue of endoscopic hemostasis in the treatment of polyps and early gastric cancer. The study included 231 patients with tumor pathology of the stomach, of which 140 (60%) patients with polyps and early stomach cancer (groups A1 and A2) operated on according to the principles of tissue surgery. And the comparison group (B1 and B2) consisted of 91 patients (40%), treated by traditional endoscopic methods. A comparative analysis of the application of these methods of endoscopic treatment has been made. Tissue endoscopic surgery due to the improvement of local hemostasis is effective in the treatment of flat epithelial formations up to 30 mm, as well as creeping polyps spread out on a broad basis, as well as in combination with loop electroexcision. Studies have shown a reduction in the duration of operations, changes in blood loss, the healing time of the mucosal defect, the quality of hemostasis and a number of complications. Methods of tissue endosurgery demonstrate their relevance and have the prospect for further development and widespread use in medical institutions.

Key words: endoscopic resection of mucosa, argon plasma coagulation, polyp, early stomach cancer.

В настоящее время наша страна переживает очень важный момент в своей медицинской, а точнее онкологической истории. Готовится крупномасштабная программа борьбы с онкологическими заболеваниями, выделяются беспрецедентные финансовые средства на профилактику, раннюю диагностику и лечение рака. Необходимо отметить, что в ближайшем будущем ожидаются не только организационные реформы, но и изменение парадигмы диагностики и лечения рака. Особенно это коснется проблематики молекулярной диагностики и органосохраняющего хирургического лечения. На ежегодной школе отечественной онкологии (Санкт-Петербург, декабрь 2017 года) нами было предложено рассматривать хирургические вмешательства при раке с позиций удаления части или всего органа, ткани пораженной неоплазией и инструментальной модификации на молекулярном уровне [1]. В нашем понимании такой дифференцированный подход возможен только при ранней диагностике и пер-

сонифицированном использовании имеющихся ресурсов. Анализируя общее состояние хирургических технологий при раке, необходимо констатировать, что их место за последние годы заметно уменьшилось [3]. Сейчас в Российской Федерации оперируются около 50% онкологических больных, в Европейских странах эта цифра опустилась до 46% [2]. Это значит, что подобная тенденция будет продолжаться и нам необходимо совершенствовать другие технологии и в первую очередь эндоскопические, которые могут и будут способствовать тканевой хирургии как важного этапа перехода от «большой» онкохирургии к нанохирургии.

Повседневная лечебная работа ставит перед исследователями ряд вопросов, на которые не всегда легко ответить. Поэтому необходимо постоянно изучать свой опыт, критически его оценивать и делать выводы, позволяющие с оптимизмом смотреть в будущее онкологии. Исходя из подобных взглядов, мы изучили опыт применения тканевой эндоскопиче-

ской хирургии в лечении эпителиальных образований и раннего рака желудка.

Цель исследования – улучшение непосредственных результатов эндоскопической хирургии заболеваний желудка (полипы и ранний рак желудка) за счет совершенствования местного гемостаза.

Материал и методы

Исследование выполнено в Башкирском республиканском клиническом онкологическом диспансере и НИИ онкологии Башкирского государственного медицинского университета. В исследование включен 231 пациент с опухолевой патологией желудка, из них 140 (60%) больных с полипами и ранним раком желудка (группы A1 и A2), оперированных с помощью эндоскопических методов по принципам тканевой хирургии. В группу сравнения (B1 и B2) вошел 91 (40%) пациент, в лечении которого применялись традиционные эндоскопические методы.

Средний возраст больных с эпителиальными образованиями желудка (полипами) составил $52,1 \pm 2$ года, у больных ранним раком желудка средний возраст составил $61,2 \pm 1,8$ года.

Основной нозологией в исследуемых группах были полипы – 191 (82,7%) больной и рак желудка первой стадии – 40 (17,3 %) больных.

Полипы больше выявлялись в теле желудка – у 126 (54,5 %) больных. Большая кривизна антрального отдела была поражена у 37 (16,0%) пациентов. Редкое расположение полипов было в проксимальных отделах желудка. Опухоли чаще находились по большой кривизне желудка – у 87 (37,6 %) больных, локализация по малой кривизне – у 49 (21,2 %) больных.

Метод резекции избирался с учетом анатомо-морфологических особенностей опухоли [5].

Критериями включения в исследование являлись:

1. Полипы желудка плоские, приподнятые с нечеткими краями (тип I) более 30 мм.
2. Дифференцированный тип аденокарциномы.
3. Внутрислизистый рак без изъязвлений вне зависимости от их размера.
4. Внутрислизистый рак с изъязвлением <30 мм.

К критериям исключения отнесены: полипы желудка с основанием менее 2,0 см; III тип – четко выступающий, округлый; IV тип –

на ножке; наличие хронических заболеваний в стадии декомпенсации.

Для точной характеристики эпителиальных образований использовалась видеоэзофагогастродуоденоскопия, эндоскопия с увеличением, эндоскопия в узком спектре, хромоэндоскопия, эндосонография. В процессе оперативного вмешательства применялись видеосистема ЭКЗЕРА-3 и гастроскопы GIF-H190.

При удалении эпителиальных образований желудка применялись различные эндоскопические способы [4]: эндоскопическая резекция слизистой (ЭРС) и endoscopic submucosal dissection (ESD) с применением аргоноплазменной коагуляции; эндоскопическая резекция с использованием стандартных эндоскопических методов с целью окончательного гемостаза.

Эндоскопическая диссекция в подслизистом слое выполнялась с применением эндохирургических ножей IT-knife, hookknife, flexknife и triangleknife, при этом использовался прозрачный колпачок, фиксированный на дистальном конце эндоскопа. Техника проведения операции с использованием аргоноплазменной коагуляции производилась следующим образом: пациенту за час до операции выполнялась премедикация 1,0 мл 2% промедола и 1,0 мл 0,1% атропина внутримышечно. Операционная бригада состоит как правило из врача-эндоскописта, ассистента и операционной сестры. Положение больного стандартное – лежа на левом боку.

Во время гастроскопии изначально определяются расположение патологического очага и полный обзор органа. После этого вокруг опухоли производится введение раствора гиалуроновой кислоты в слизистый и подслизистые слои в нескольких точках в зависимости от размера опухоли. Объем вводимого препарата рассчитывается исходя из макроскопической картины опухоли и опасности возможного развития кровотечения. Игла постепенно вводится на всю рабочую часть – 0,4 см. При введении раствора происходит расслоение подслизистого слоя с приподнятием слизистого и подслизистого слоев. За счет инфильтрации раствором четко определяются границы эпителиального образования, сдавления сосудов, формирования гидроподушки. На опухоль с захватом здоровых тканей фиксируется электропетля или при ESD с помощью эндохирургических ножей производится диссекция в подслизистом слое. Резекция и диссекция выполняются при мощности тока от 20 до 40 Вт в режиме резания.

При оценке непосредственных результатов и определении эффективности предлагаемого метода лечения в группах выбраны для исследования следующие критерии: продолжительность операции, величина интраоперационной и послеоперационной кровопотери, частота перфораций органа, продолжительность послеоперационного периода, объем проведения медикаментозного послеоперационного лечения, время заживления дефекта слизистой. Летальных исходов в послеоперационном периоде в основной и контрольной группах не было. При сравнении исследуемых четырех групп получены следующие результаты: средняя продолжительность операции в основной группе А1 составила $16,8 \pm 3,24$ (15-20) мин, тогда как в группе В1 клинического сравнения она была $25 \pm 15,43$ (15-47) мин ($p < 0,001$), в группе продолжительной операции А2 составила $120,3 \pm 60,4$ (60-150) мин, в группе В2 – $180,3 \pm 90,21$ (89-271) мин ($p < 0,001$). Интраоперационная кровопотеря в сравниваемой группе В1 составила $110 \pm 80,6$ (20-200) мл, группе В2 500 ± 400 (50-850) мл ($p < 0,001$). Осложнения в виде перфорации желудка в послеоперационном периоде в контрольной группе В2 возникли у 2 (8,7%) пациентов, а в основной группе А1 перфораций не было.

Наркотические анальгетики в основной группе не применялись. В группе В2 они были необходимы в течение $1,4 \pm 0,6$ сут ($p < 0,001$).

Сроки эпителизации слизистой желудка при резекции слизистой до 3,0 см в обеих группах значительно меньше – $20,3 \pm 7,4$ дня ($p < 0,1$). В контрольных группах, где не применялись методы усовершенствованного гемостаза, сроки эпителизации значительно увеличивались и составили $30,5 \pm 5,6$ дня.

Выводы

Повышение радикализма и качества тканевого эндохирургического вмешательства при патологии желудка зависит от способов гемостаза и техники мобилизации опухолей и полипов.

1. Предложенный нами способ гемостаза и мобилизации опухолей и полипов желудка достоверно сокращает время операции, повышает качество гемостаза, предупреждает перфорацию полых органов, сокращает сроки заживления послеоперационных дефектов слизистой желудка.

2. Методы тканевой эндохирургии при ранних формах рака желудка и полипах являются целесообразными и имеют перспективу дальнейшего развития и широкого применения в лечебных учреждениях.

Сведения об авторах статьи:

Бочкова Татьяна Владимировна – врач-эндоскопист НИИ онкологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: г. Уфа, проспект Октября, 73/1. E-mail: bochkova1976@bk.ru.

Ганцев Шамиль Ханафиевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, чл.-кор. АН РБ, директор НИИ онкологии. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)237-43-58. E-mail: prfg@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ганцев, Ш.Х. Хирургические методы лечения в онкологии: от расширенных операций к малоинвазивным / Ш.Х. Ганцев, Ш.Р. Кзыргалин, К.Ш. Ганцев // Практическая онкология. – 2017. – Т. 18, № 4. – С. 355-360.
2. Информатизация онкологического скрининга и предиктивный статус лиц, входящих в группу онкологического риска: учебное пособие / Ш.Х. Ганцев, А.Б. Полетаев, К.Ш. Ганцев [и др.]. – Уфа, 2018. – С. 76-78.
3. Рак желудка / И.Р. Рахматуллина, Ш.Х. Ганцев, М.Д. Тер-Ованесов [и др.]. – Уфа, Изд-во: 2014. – С.11-15.
4. Asano, M. Endoscopic submucosal dissection and surgical treatment for gastrointestinal cancer / M. Asano // World J. Gastrointest. Endosc. – 2012. – Vol. 4, № 10. – P. 438-447.
5. Gotoda, T. Endoscopic resection of early gastric cancer / T. Gotoda // Gastric Cancer. – 2007. – Vol. 10, № 1. – P. 1-11.

REFERENCES

1. Gantsev, Sh.Kh. Khirurgicheskiye metody lecheniya v onkologii: otrasshirennykh operatsii k maloinvazivnym / Sh.Kh. Gantsev, Sh.R. Kzyrgalin, K.Sh. Gantsev // Prakticheskaya onkologiya. – 2017. – T. 18, № 4. – S. 355-360. (In Russ).
2. Informatizatsiya onkologicheskogo skrininga i prediktivnyy status lits vkhodyashchikh v gruppu onkologicheskogo riska: uchebnoe posobie / Sh.Kh. Gantsev, A.B. Poletaev, K.Sh. Gantsev [i dr.]. – Ufa, 2018. – С. 76-78. (In Russ). Rak zheludka / I.R. Rakhmatullina, Sh.Kh. Gantsev, M.D. Ter-Ovanesov [i dr.]. – Ufa, 2014. – С.11-15. (In Russ).
3. Stomach cancer / Rakhmatullina I. R., S. H. Ghanaian, M. D. Ter-Ovanesov [and others]. - Ufa, publishing House: 2014.-11-15. (In Russ).
4. Asano, M. Endoscopic submucosal dissection and surgical treatment for gastrointestinal cancer / M. Asano // World J. Gastrointest. Endosc. – 2012. – Vol. 4, № 10. – P. 438-447.
5. Gotoda, T. Endoscopic resection of early gastric cancer / T. Gotoda // Gastric Cancer. – 2007. – Vol. 10, № 1. – P. 1-11.

А.Н. Башков¹, Ж.В. Шейх², С.Э. Восканян¹,
А.П. Дунаев³, М.В. Попов¹, Ю.Д. Удалов¹, А.С. Самойлов¹
**ПРОТЯЖЕННОСТЬ КОНТАКТА ПАЗИТАРНЫХ МАСС
С НИЖНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНОЙ ПО ДАННЫМ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ
КАК ПРЕДИКТОР ЕЕ ЦИРКУЛЯРНОЙ РЕЗЕКЦИИ
И ПРОТЕЗИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ С АЛЬВЕОКОККОЗОМ ПЕЧЕНИ**

¹Государственный научный центр ФГБУ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, г. Москва

²ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина», Москва

³ГБУЗ «Московская городская клиническая онкологическая больница № 62», г. Москва

Цель исследования: проанализировать диагностическую ценность симптома продольной протяженности контакта паразитарного образования с нижней полой веной (НПВ) при планировании ее резекции и протезирования. Ретроспективно были проанализированы КТ-исследования и протоколы оперативного вмешательства у 64 больных с альвеококкозом печени, которым была выполнена резекция печени в различном объеме, а также трансплантация от живого родственного донора в период с 2014 по 2018 гг. Минимальная продольная протяженность контакта паразитарного образования с НПВ, при которой для достижения радикальности оперативного вмешательства потребовалось выполнение циркулярной резекции и протезирования вены, составила 34 мм. Чувствительность, специфичность, прогностическое значение положительного и отрицательного результатов, а также точность этой величины в качестве порогового значения при планировании циркулярной резекции и протезирования нижней полой вены составили 100%, 45,8%, 66,7%, 100% и 74% соответственно. Вывод: продольная протяженность контакта паразитарных масс с НПВ по данным КТ менее 34 мм позволяет прогнозировать отсутствие необходимости ее циркулярной резекции и протезирования.

Ключевые слова: компьютерная томография, альвеококкоз печени, продольная протяженность контакта, циркулярная резекция, протезирование нижней полой вены.

A.N. Bashkov, Zh.V. Sheykh, S.E. Voskanyan,
A.P. Dunaev, M.V. Popov, Yu.D. Udalov, A.S. Samojlov
**THE LENGTH OF CONTACT OF PARASITIC MASSES WITH THE INFERIOR
VENA CAVA ACCORDING TO COMPUTED TOMOGRAPHY AS A PREDICTOR
OF ITS CIRCULAR RESECTION AND PROSTHETICS IN PATIENTS
WITH LIVER ALVEOCOCCOSIS**

The study aimed to analyze diagnostic value of the longitudinal contact of the parasitic masses with inferior vena cava (IVC) in planning its resection and reconstruction for patients with alveococcosis. Medical records and computed tomography data of 64 patients with alveococcosis were retrospectively analyzed in the interval from 2014 to 2018 yy. All the patients underwent liver resection of different volume, as well as transplantation from a living related donor. The minimum longitudinal length of the contact of the parasitic masses with the IVC when surgeon should plan its resection and prosthetics was 34mm. The sensitivity, specificity, prognostic value of positive and negative results, accuracy of this threshold in the planning of circular resection and reconstruction of the IVC were 100%, 45,8%, 66,7%, 100% and 74% respectively. Conclusion: the longitudinal length of the contact of parasitic masses with IVC according to CT data less than 34 mm allows predicting the absence of the need for its circular resection and prosthetics.

Key words: computed tomography, liver alveococcosis, length of the contact, circular resection, prosthetics of the inferior vena cava.

Альвеококкоз – это зооноз, возбудителем которого является ленточный червь *Echinococcus multilocularis*, а источником личинок – дикие животные: волки, лисы, песцы. Заболевание эндемично для многих стран северного полушария в том числе и России [1]. Актуальность проблемы диагностики альвеококкоза печени обусловлена как широким распространением заболевания, так и серьезным социально-экономическим ущербом [3]. В связи с длительным бессимптомным течением заболевание диагностируется на поздней стадии, когда в патологический процесс уже вовлечены магистральные сосуды печени и, в частности, нижняя полая вена [3,4]. Радикальное вмешательство с помощью стандартной техники резекции в этих случаях невозможно [4]. По данным Восканяна С.Э. и соавт. в хирур-

гическом лечении таких пациентов необходимо использовать трансплантационные технологии [5]. Вовлечение нижней полой вены в ряде случаев требует ее циркулярной резекции и протезирования в условиях тотальной сосудистой изоляции [6]. Такой тип операций должен быть тщательно спланирован с учетом данных методов лучевой диагностики [7,8]. Компьютерная томография (КТ) позволяет получить в одном исследовании информацию о состоянии печени, исключить внепеченочное распространение процесса, оценить сосудистую анатомию и провести волюметрию будущего остатка печени [7,8]. Поэтому с учетом доступности метода и возможности получения качественных изображений КТ является предпочтительной модальностью при планировании оперативного вмешательства

[9,10,11]. В настоящей работе представляет интерес проанализировать диагностическую ценность симптома продольной протяженности контакта паразитарного образования с НПВ при планировании ее резекции и реконструкции.

Материал и методы

Ретроспективно были проанализированы КТ-исследования и протоколы оперативного вмешательства у 64 больных с альвеококкозом печени, которым были выполнены резекция в различном объеме, а также трансплантация от живого родственного донора в период с 2014 по 2017 гг. Среди обследованных было 37 женщин и 27 мужчин в возрасте от 18 до 69 лет, медиана составила 38 лет. Мультиспиральную компьютерную томографию проводили на аппарате Toshiba Aquilion 64 (Япония), изображения обрабатывали на рабочей станции Vitrea, версия 4.2. Всем пациентам болюсно внутривенно с помощью автоматического инжектора Opti-Vantage (Mallinckrodt, США) вводили 100 мл контрастного препарата Ультравист-370 со скоростью 3-3,5 мл/с с последующим сканированием в артериальной, венозной и отсроченной фазах. Все количественные данные представлены в виде «медианы (межквартильный интервал)». Сравнение независимых групп проводили с помощью критерия Манна-Уитни при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У всех больных по данным предоперационной КТ была проанализирована величина протяженности контакта паразитарного образования с НПВ по ее длине (мм). При этом среди 64 обследованных пациентов у 15 патологический узел не контактировал с НПВ и был ограничен от нее сохраненной паренхимой печени.



Рис. 1. Компьютерная томография, венозная фаза сканирования. Контакт паразитарного узла со стенкой НПВ на протяжении 26 мм, интраоперационно вена не вовлечена в патологический процесс

Отсутствие инвазии было подтверждено во всех случаях интраоперационно. Остальные больные, у которых при КТ-исследовании

был зарегистрирован контакт паразитарного образования со стенкой НПВ, были распределены на 2 группы. В 1-ю группу вошли пациенты, которым не потребовалось выполнения резекции НПВ или объем вмешательства ограничивался краевой резекцией (рис.1,2). Во 2-ю группу были включены больные, которым были выполнены циркулярная резекция и протезирование НПВ (рис. 3, 4).



Рис. 2. Компьютерная томография, венозная фаза сканирования. Контакт паразитарного узла со стенкой НПВ на протяжении 50 мм, просвет вены сужен за счет гипертрофии хвостатой доли. Интраоперационно вена не вовлечена в патологический процесс



Рис. 3. Компьютерная томография, венозная фаза сканирования. Контакт паразитарного узла со стенкой НПВ с переходом на предсердный отдел на протяжении 43 мм. В связи с вовлечением вены выполнены ее циркулярная резекция и реконструкция

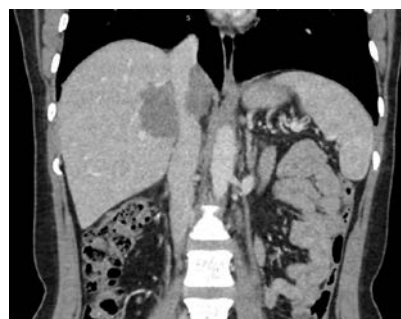


Рис. 4. Компьютерная томография, венозная фаза сканирования. Контакт паразитарного узла со стенкой НПВ на протяжении 46 мм. Интраоперационно вена вовлечена в патологический процесс, выполнены ее циркулярная резекция и реконструкция

В нижеследующей таблице представлены количественные данные по анализируемым группам пациентов.

Таблица

Количественные данные по анализируемым группам пациентов		
Оцениваемый критерий	1-я группа	2-я группа
Количество пациентов	24	25
Продольная протяженность контакта паразитарного образования с НПВ, мм	40 (22,5-58)	55,5 (46-68)
Минимальное значение продольной протяженности контакта паразитарного образования с НПВ, мм	3	34
Максимальное значение продольной протяженности контакта паразитарного образования с НПВ, мм	103	114

Из представленных в таблице данных следует, что минимальная продольная протяженность контакта паразитарного образования с НПВ, при которой для достижения радикальности оперативного вмешательства потребовалось выполнение циркулярной резекции и протезирования вены, составила 34 мм. В то же время у пациентов в 1-й группе, в которую были включены пациенты, которым протезирование НПВ не выполнялось, минимальное значение продольной протяженности контакта было ниже и составило 3 мм. Таким образом, если в качестве предиктора необходимости циркулярной резекции и реконструкции НПВ использовать минимальное значение продольной протяженности контакта с ней паразитарного узла, то есть 34 мм (2-я группа), то его чувствительность, специфичность, прогностическое значение положительного и отрицательного результатов, а также точность составят 100%, 45,8%, 66,7%, 100% и 74% соответственно. Таким образом, в планировании оперативного вмешательства в данной ситуации целесообразно использовать высокое прогностическое значение отрицательного результата, то есть в случае, если протяженность продольного контакта паразитарного образования с НПВ по данным КТ составляет менее 34 мм, то можно прогнозировать, что ее циркулярная резекция и протезирование не потребуются.

Обсуждение

Мы не нашли в отечественной и зарубежной литературе работ, в которых изучалась бы протяженность продольного контакта паразитарного образования с НПВ по данным

методов лучевой диагностики в качестве симптома, который позволяет оценить вероятность ее резекции и протезирования при планировании оперативного вмешательства у больных с альвеококкозом печени. В то же время данные литературы указывают на диагностические сложности при выявлении истинной инвазии нижней полой вены [12,13]. По мнению различных абдоминальных хирургов [14,15] реконструкция короткого менее 20 мм дефекта НПВ может быть выполнена ее сшиванием конец в конец, а более обширное поражение вены требует ее протезирования. Таким образом, существует довольно четкий интраоперационный критерий необходимости использования протеза НПВ при комбинированной резекции печени – вовлечение вены протяженностью 20 мм и более. В то же время результаты нашей работы демонстрируют, что у всех пациентов, которым выполнены циркулярная резекция и протезирование НПВ, протяженность продольного контакта паразитарного образования с веной по данным КТ была более 34 мм. Различие между данными интраоперационной картины и КТ обусловлено тем, что протяженность истинной инвазии или фиксации паразитарного узла к вене меньше, чем длина контакта.

Вывод

При планировании оперативного вмешательства у больных альвеококкозом печени по данным КТ можно прогнозировать отсутствие необходимости циркулярной резекции и протезирования НПВ в том случае, если продольная протяженность контакта паразитарных масс с веной составляет менее 34 мм.

Сведения об авторах статьи:

Башков Андрей Николаевич – заведующий отделением лучевой и радиоизотопной диагностики ФГБУ ГНЦ ФМБЦ имени А.И. Бурназяна ФМБА России. Адрес: 123098, г. Москва, ул. Маршала Новикова, 23. E-mail: abashkov@yandex.ru.

Шейх Жанна Владимировна – д.м.н., зав. отделением КТ, профессор кафедры рентгенологии и радиологии, ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы. Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 5. E-mail: zhanna.sheikh@mail.ru.

Восканян Сергей Эдуардович – д.м.н., профессор, заместитель главного врача по хирургии, руководитель Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, заведующий кафедрой хирургии с курсами онкологии, эндоскопии и хирургической патологии ИППО, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ имени А.И. Бурназяна ФМБА России. Адрес: 123098, г. Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23. E-mail: voskanyan_se@mail.ru.

Дунаев Алексей Петрович – к.м.н., врач отделения лучевой диагностики поликлиники Московской городской онкологической больницы № 62, ассистент кафедры рентгенологии и ультразвуковой диагностики ФГБУ ДО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации. Адрес: 125130, г. Москва, Старопетровский проезд, 6. E-mail: dunaev_alexey@mail.ru.

Попов Максим Васильевич – врач-хирург отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения; ФГБУ ГНЦ ФМБЦ имени А.И. Бурназяна ФМБА России. Адрес: 123098, г. Москва, ул. Маршала Новикова, 23. E-mail: maximmask@mail.ru.

Удалов Юрий Дмитриевич – заместитель генерального директора по медицинской части, к.м.н., доцент, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ имени А.И. Бурназяна ФМБА России. Адрес: 123098, г. Москва, ул. Маршала Новикова, 23. E-mail: udalov@fmbcfmba.ru.

Самойлов Александр Сергеевич – генеральный директор, д.м.н., доцент; ФГБУ ГНЦ ФМБЦ имени А.И. Бурназяна ФМБА России. Адрес: 123098, г. Москва, ул. Маршала Новикова, 23. E-mail: Fmbc-fmba@bk.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альперович, Б.И. Альвеококкоз и его лечение / Б.И. Альперович. – М.: Медицина, 1972. – 272 с.
2. Черемисинов, О.В. Комплексная дифференциальная лучевая диагностика при хирургическом лечении альвеококкоза и эхинококкоза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2005. – 46 с.
3. Palliative operation for the treatment of alveolar echinococcosis / K. Buttenschoen [et al.] // *Langenbecks Arch. Surg.* – 2009. – Vol. 394 – P. 199.
4. Журавлев, В.А. Альвеококкоз печени / В.А. Журавлев // *Анналы хирургической гепатологии.* – 1997. – № 2. – С. 9-14.
5. Трансплантационные технологии в хирургии местнораспространенного альвеококкоза печени с инвазией магистральных сосудов / С.Э. Восканян [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии.* – 2016. – №2. – С. 25-31.
6. Трансплантация печени при нерезектабельном альвеококкозе печени / А.И. Артемьев [и др.] // *Соврем. технол. мед.* – 2017. – Т. 9, № 1. – С. 123-128.
7. Планирование аутопересадки печени больным с распространенным альвеококкозом по данным мультиспиральной компьютерной томографии / А.Н. Башков [и др.] // *Медицинская визуализация.* – 2017. – № 4. – С. 123-131.
8. Inferior vena cava resection with hepatectomy: challenging but justified / J. Malde Deep [et al.] // *HPB (Oxford).* – 2011. – Vol. 13, №11. – P. 802-810.
9. Планирование хирургических вмешательств на печени по результатам многослойной спиральной компьютерной томографии / О.А. Кротова [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии.* – 2010. – № 2. – С. 31-35.
10. Цвиркун, В.В. Виртуальное хирургическое моделирование на основе данных компьютерной томографии / В.В. Цвиркун – М.: Видар, 2003. – С. 184.
11. Lang, H. Extended left hepatectomy modified operation planning based on three dimensional visualization of liver anatomy / H. Lang, A. Radtke, Ch. Liu // *Langenbecks Arch. Surg.* – 2004. – Vol. 389. – P. 306-310.
12. Extent of pathologic invasion of the inferior vena cava in resected liver cancer compared with possible caval invasion diagnosed by preoperative images / T.J. Maeba [et al.] // *Hepatobiliary Pancreat Surg.* – 2000. – Vol. 7. – №3. – P. 299-305.
13. Hepatic resection for primary or secondary malignancies with involvement of the inferior vena cava: is this operation safe or hazardous? / B.J. Nardo [et al.] // *Am Coll Surg.* – 2005. – Vol. 201. – P. 671-9.
14. Vessel reconstruction for great vessel invasion by hepatobiliary malignancy / Liao G.S. [et al.] // *J Med Sci.* – 2005. – № 25. – P. 309-312.
15. Combined Resection of the Liver and Inferior Vena Cava for Hepatic Malignancy / Alan W. Hemming [et al.] // *Ann Surg.* – 2004. – Vol. 239. – P. 712-721.

REFERENCES

1. Al'perovich, B.I. Al'veokokkoz i ego lechenie / B.I. Al'perovich. – M.: Medicina, 1972. – 272 s. (In Russ)
2. Cheremisinov, O.V. Kompleksnaya differentsial'naya lucheovaya diagnostika pri hirurgicheskom lechenii al'veokokkoza i jehinokokkoza: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. – M., 2005. – 46 s. (In Russ)
3. Buttenschoen K., Gruener B., Carli Buttenschoen D., Reuter S., Henne-Bruns D., Kern P. Palliative operation for the treatment of alveolar echinococcosis. *Langenbecks Arch. Surg.* 2009; 394: 199.
4. V.A. Zhuravlev. Al'veokokkoz pecheni. *Annaly hirurgicheskoy gepatologii.* 1997. T. 2. S. 9-14. (In Russ)
5. Voskanyan S.E., Artemev A.I., Naydenov E.V., Zabezhinskiy D.A., Chuchuev E.S., Rudakov V.S., Shabalin M.V., Scherbin V.V. Transplantation technologies for surgical treatment of the locally advanced hepatic alveococcosis with invasion into great vessels. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii.* 2016; 2: 25-31. (In Russ)
6. Artemyev A.I., Naydenov E.V., Zabezhinsky D.A., Gubarev K.K., Kolyshev I.Y., Rudakov V.S., Shabalin M.V., Shcherbin V.V., Bashkov A.N., Voskanyan S.E. Liver Transplantation for Unresectable Hepatic Alveolar Echinococcosis. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2017; 9(1): 123–128. (in Russ) (<http://dx.doi.org/10.17691/stm2017.9.1.16>)
7. Bashkov A.N., Voskanjan S.Je., Shejh Zh.V., Karmazanovskij G.G., Dunaev A.P., Popov M.V., Grigor'eva O.O., Shikunov D.A., Orekhova N.V. Planning of the Autotransplantation of the Liver to the Patients with Advanced Alveococcosis Based on the Multidetector Computed Tomography. 2017;(4):123-131. (In Russ)
8. Deep J. Malde, Aamir Khan, K. Rajendra Prasad, Giles J. Toogood, J. Peter A. Lodge. Inferior vena cava resection with hepatectomy: challenging but justified. *HPB (Oxford).* 2011 Nov; 13(11): 802-810.
9. Krotova O.A., Granov D.A., Polysalov V.N., Pirchalava T.L., Borovik V.V., Rutkin I.O., Generalov M.I., Majstrenko D.N. Planirovanie hirurgicheskikh vmeshatel'stv na pecheni po rezul'tatam mnogoslojnoj spiral'noj komp'yuternoj tomografii. *Annaly hirurgicheskoy gepatologii.* 2010; 2: 31-35. (In Russ)
10. Cvirkun V.V. Virtual'noe hirurgicheskoe modelirovanie na osnove dannyh komp'yuternoj tomografii. M.: Vidar, 2003. (In Russ)
11. Lang H., Radtke A., Liu Ch. Extended left Hepatectomy_modified operation planning based on three_dimensional visualization of liver anatomy // *Langenbecks Arch. Surg.* 2004; 389: 306-310.
12. Maeba T., Okano K., Mori S., Karasawa Y., Goda F., Wakabayashi H., Usuki H., Maeta H. Extent of pathologic invasion of the inferior vena cava in resected liver cancer compared with possible caval invasion diagnosed by preoperative images. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2000; 7(3): 299-305.
13. Nardo B., Ercolani Gio, Montalti Rio, Bertelli Rio, Gardini Aio, Beltempo P., Puviani L., Pacilè V., Vivarelli M., Cavallari A. Hepatic resection for primary or secondary malignancies with involvement of the inferior vena cava: is this operation safe or hazardous? *J Am Coll Surg.* 2005 Nov; 201(5): 671-9.
14. Liao G.S., Hsieh H.F., Hsieh C.B., Chen T.W., Chen C.J., Yu J.C., Li Y.C. Vessel reconstruction for great vessel invasion by hepatobiliary malignancy. *J Med Sci.* 2005; 25: 309-312.
15. Alan W. Hemming, MD, MSc, Alan I. Reed, MD, Max R. Langham, Jr, MD, Shiro Fujita, MD, PhD, and Richard J. Howard, MD, PhD. Combined Resection of the Liver and Inferior Vena Cava for Hepatic Malignancy. *Ann Surg.* 2004 May; 239(5): 712-721.

Б.Дж. Азизов, Х.И. Ибодов, Т.Ш. Икромов, В.Г. Баиров, А.А. Абдулалиев, И.Х. Хамидов
**КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ НЕРЕСПИРАТОРНЫХ ФУНКЦИЙ ЛЕГКИХ
У ДЕТЕЙ С НАРУЖНЫМИ КИШЕЧНЫМИ СВИЩАМИ**

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

В настоящее время повышается интерес к изучению метаболических специфических процессов в органах дыхания. Впервые термин «нереспираторные функции легких» был введен J.Jane в 1969 г. [2]. Проявления нереспираторных функций легких в виде гипокоагулирующих и детоксикационных процессов зависят от основного заболевания и его осложнений [2, 5]. Цель исследования – изучить нереспираторную функцию легких у детей с наружными кишечными свищами (НКС). В основу работы положены результаты исследования 97 (30,7%) случаев больных с НКС в возрасте от 1 года до 15 лет. Степень нарушения гипокоагулирующей и детоксикационной функций крови оценивали по показателям гемостаза и маркерам эндогенной интоксикации в смешанной венозной крови (СВК) и оттекающей артериальной крови от легких (ОАК). Проведенные исследования гипокоагулирующей и детоксикационной функций легких у детей с НКС показали наличие изменений в зависимости от стадии синдрома нарушений негемообменных функций легких и тяжести заболевания. Изучены маркеры синдрома эндогенной интоксикации в СВК и ОАК в зависимости от основного заболевания и его осложнений. Выводы по данным оттекающей артериальной крови от легких можно судить о нарушениях системы гемостаза легких при наружных кишечных свищах. Изменения реологии крови в ОАК и СВК позволяют прогнозировать скрыто протекающий ДВС-синдром в легких и в общем сосудистом русле. Для объективной оценки общего состояния детей с наружными кишечными свищами необходимо контролировать систему гемостаза в ОАК и СВК.

Ключевые слова: наружные кишечные свищи, дети, детоксикационная функция лёгких, эндогенная интоксикация.

B.J. Azizov, Kh.I. Ibodov, T.Sh. Ikromov, V.G. Bairov, A.A. Abdulaliev, I.Kh. Khamidov
**CORRECTION OF DISTURBANCES OF NONRESPIRATORY LUNG FUNCTIONS
IN CHILDREN WITH EXTERNAL INTESTINAL FISTULAS**

Recent years witness a rising interest to the study of metabolic specific processes in respiratory organs. The term “non-respiratory functions of the lung” was introduced by J.Jane in 1969. Manifestations of non-respiratory lung function as hypocoagulating and detoxifying processes depend on the stage of the disease and its complications. The purpose of the research is to study non-respiratory function of the lungs in children with external intestinal fistula (EIF). The work is based on the results of the study of 97 (30.7%) patients with EIF aged from 1 to 18 years old. To assess the degree of hypocoagulating and detoxifying function of the blood, hemostatic parameters and markers of endogenous intoxication in mixed venous blood (MVB) and arterial blood flowing from the lungs were evaluated. The studies of hypocoagulating and detoxifying lung function in children with EIF, depending on the stage of the disease, arterial blood flowing from the lungs and flowing to the lungs mixed venous blood allow to determine the stage of the disorder and the severity of the pathological condition. Markers of endogenous intoxication syndrome and the effect of lungs on MVB and arterial blood flowing from the lungs depending on the underlying disease and its complications were studied. Summary: according to flowing arterial blood, it is possible to judge upon the violation in the system of lung hemostasis in case of EIF. Changes of blood rheology in MVB and arterial blood flowing from the lungs allow to predict latent DIC in the lungs and in the bloodstream. For objective evaluation of general health state of children with EIF it is necessary to control hemostasis system in flowing arterial blood and MVB.

Key words: external intestinal fistula, children, detoxifying lung function, endogenous intoxication.

Известно, что легкие наряду с газообменной функцией активно участвуют в углеводном, белковом и жировом обменах, детоксикации, гемостазе, реологии, регуляции водно-электролитного баланса и др. [1,2,3,8].

В частности, легкие инактивируют некоторые биологически активные вещества и медиаторы воспаления [2,5,8]. Причем участие легких в регуляции процесса гипокоагуляции и детоксикации зависит от стадии основного заболевания и его осложнений. Легкие способны регулировать гемокоагуляционные потенциалы (ГКП) и реологические свойства (РС) оттекающей артериальной крови [7-9]. Данные эффекты значимы у детей с НКС, так как длительно функционирующие кишечные свищи и эндогенная интоксикация влияют на работу свертывающей и противосвертывающей систем крови [8]. Цель нашей работы – оценка состояния нереспираторной функции легких у детей с наружными кишечными свищами.

Материал и методы

В работе оценивалось состояние нереспираторной функции легких (НФЛ) у 97 пациентов от 1 года до 15 лет с разными вариантами наружных кишечных свищей. Пациенты были распределены по возрасту: от 1 года до 3 лет – 10 детей (10,4%), 4-7 лет – 24 ребенка (24,7%), 8-10 лет – 33 (34%) и 11-15 лет – 30 детей (30,9%). У 39 (40,2%) детей – свищи сформированные, у 36 (37,1%) – несформированные НКС, у 22 (22,7%) – искусственные НКС. В качестве условно нормальных значений НФЛ мы ориентировались на собственные данные, полученные при изучении НФЛ у 43 практически здоровых детей в возрасте от 1 года до 16 лет при выполнении плановых оперативных вмешательств по поводу небольших паховых и пупочных грыж.

Детоксикационная функция легких (ДФЛ) оценивалась комплексно через показатели азотистого обмена (креатинин и мочеви-

на сыворотки) и токсичности притекающей к легким смешанной венозной крови (СВК) и оттекающей артериальной крови (ОАК). Для оценки токсичности определяли пептиды средних молекулярных масс (МСМ) с помощью спектрофотометра по методу Габриеляна, токсичность плазмы крови путем определения времени выживаемости парameций (ВВП) (Ерьюхин Н.А., 1993). У практически здоровых детей уровень креатинина, мочевины, МСМ в ОАК оказался увеличенным на 7% при нормальном его содержании в СВК. Время выживаемости парameций в ОАК было увеличено на 10%. Эти данные свидетельствуют об активном участии легких в процессе детоксикации. Изучены показатели коагулограммы и реологии крови, взятой из разных бассейнов: притекающей смешанной венозной крови к легким, взятой из правого желудочка сердца путем катетеризации через подключичную вену и оттекающей от них артериальной крови путем катетеризации бедренной или локтевой артерий. Свёртывающие и противосвёртывающие системы и фибринолитическую активность организма определяли с помощью традиционных методов [3]. На основании сравнительной оценки показателей СВК и ОАК у практически здоровых и детей с заболеваниями легких, печени, почек и кишечника в нашей клинике разработана классификация нарушений негазообменных функций легких у детей [9]. Синдром нарушений негазообменных функций легких (СННФЛ) имеет три степени: I степень нарушения – компенсированная, при которой показатели НФЛ у больных по сравнению с практически здоровыми детьми снижены на 80 – 60%. II степень – субкомпенсированная, при ней показатели НФЛ ниже 60% или имеется отсутствие разницы показателей в СВК и ОАК, то есть легкие в метаболических процессах не участвуют. III степень – декомпенсированная, характеризующаяся обратными показателями в СВК и ОАК по сравнению с показателями НФЛ у практически здоровых детей. В зависимости от уровня СННФЛ дети с НКС были разделены на 3 группы: 1-я группа 30 (41,6%) детей с СННФЛ I степени (компенсированная); 2-я группа 27 (36,5%) детей с СННФЛ II степени (субкомпенсированная); 3-я группа 15 (20,8%) детей с СННФЛ III ст. (декомпенсированная) (см. таблицу).

Результаты и обсуждение

Синдром нарушений негазообменных функций легких (СННФЛ) наблюдался у 72 (74,2%) из 97 больных. Отсутствие НФЛ выявлено у 25 (25,8%) детей с искусственными (14),

сформированными (7) и несформированными (4) НКС. Такие показатели, как время свертывания крови (ВСК) по Ли-Уайту, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), время рекальцификации плазмы (ВРП), протромбиновый индекс (ПТИ), фибриноген, время свободного гепарина Нв, Нт, тромбоциты и вязкость у детей 1-й группы с I степенью нарушений НФЛ в бассейнах СВК и ОАК, имеют статистическую подтвержденную тенденцию к снижению (см. таблицу).

Эти же показатели во 2-й группе (со II степенью нарушений НФЛ) имеют статистически достоверное повышение ВСК по Ли-Уайту на 28,9%, АЧТВ – на 11,7%, ВРП – на 12,9%, фибриноген – на 2,7%, время свободного гепарина – 4,2% ($P < 0,05$) в ОАК, т.е. легкие не участвуют в метаболических процессах. Показатели ПТИ достоверно снижены на 9,9%, Нв – на 2,8%, Нт – на 3,8%, тромбоциты – на 3,2% и вязкость крови – на 3,4% ($P < 0,05$) (см. таблицу).

У 14 (63,6%) из 22 детей с искусственными свищами, у 7 (18%) из 39 детей со сформированными свищами и у 4 (11,1%) с несформированными свищами НФЛ не нарушено. Следует отметить, что степень СННФЛ зависела от потери химуса, синдрома эндогенной интоксикации (ЭИ), осложнений, декомпенсации, дегидратации, сепсиса, распространенности и активности воспалительного процесса. У детей младшего (до 7 лет) возраста признаки СННФЛ были более выраженными.

Наши исследования у 30 (41,6%) пациентов 1-й группы с I степенью СННФЛ (искусственные свищи – 8, сформированные – 22) показали, что величина оптической плотности при определении МСМ соответствовала практически здоровым детям, клинические симптомы ЭИ отсутствовали, в связи с этим специальная коррекция нарушений НФЛ не проводилась. При прохождении СВК через легкие отмечалось недостоверное снижение оптической плотности при $\lambda = 254$ нм на 7% ($P < 0,05$) (см. таблицу).

У 27 больных 2-й группы со II степенью СННФЛ (сформированные свищи – 10, несформированные – 17) маркеры МСМ превышали I степень СННФЛ (А-В – разница статистически не достоверна на 1,2%). В артериальной крови была выявлена тенденция к снижению МСМ, что указывает на субкомпенсацию НФЛ у этих больных.

Изучение показателей гемокоагуляционного потенциала в бассейнах венозной кубитальной крови (ВКК) у больных 1-й группы по сравнению со здоровыми детьми не выявило

статистически значимой разницы. В ВСК отмечалась нормокоагуляция без статистических сдвигов показателей реологии, вязкости, гемоглобина и тромбоцитов. При этом показатель ВСК по Ли-Уайту был в пределах $5,4 \pm 1,1$ мин. Однако изучение показателей свертывания, антисвертывания, фибринолиза и реологии

крови в бассейне правого желудочка сердца (СВК) и оттекающей артериальной крови от легких (ОАК) показало значительные сдвиги. Выявлена значительная гиперкоагуляция СВК у пациентов 1-й группы, которая при прохождении через легкие дает гипокоагуляцию, что соответствует результатам у здоровых детей.

Таблица

Некоторые показатели негазообменных функций легких у детей с нарушенными кишечными свищами ($M \pm m$)									
Показатели	Степень нарушения негазообменных функций легких								
	I ст. (n=30)			II ст. (n=27)			III ст. (n=15)		
	СВК	АК	А-В раз-ница, %	СВК	АК	А-В раз-ница, %	СВК	АК	А-В раз-ница, %
ВСК по Ли-Уайту, мин	$3,7 \pm 0,8$	$5,4 \pm 0,7$	+46,0	$3,8 \pm 0,5$	$4,9 \pm 0,6$	+28,9	$3,3 \pm 0,6$	$3,0 \pm 0,6$	-9,1
АЧТВ, с	$34,2 \pm 1,2$	$40,2 \pm 1,4$	+17,5	$31,6 \pm 1,2$	$35,3 \pm 1,1$	+11,7***	$28,1 \pm 0,5$	$27,5 \pm 0,4$	-2,1
ВРП, с	$85,2 \pm 1,7$	$97,6 \pm 2,4$	+14,6***	$80,7 \pm 1,3$	$91,1 \pm 1,5$	+12,9**	$69,2 \pm 1,3$	$61,5 \pm 1,1$	-11,2
ПТИ индекс, %	$99,4 \pm 1,2$	$87,6 \pm 1,2$	-12,0	$99,8 \pm 1,1$	$89,3 \pm 1,6$	-19,9*	$79,2 \pm 1,6$	$75,1 \pm 2,0$	-5,2
Фибриноген г/л	$3,3 \pm 0,2$	$3,6 \pm 0,5$	+9,1	$2,34 \pm 0,35$	$2,40 \pm 0,35$	+12,7	$1,91 \pm 0,14$	$1,63 \pm 0,18$	-14,7
ВС гепарина, с	$8,4 \pm 0,17$	$8,9 \pm 0,2$	+6,0	$7,2 \pm 0,15$	$7,5 \pm 0,08$	+4,2	$5,8 \pm 0,18$	$5,6 \pm 0,09$	-3,4
Нв, г/л	$118,1 \pm 3,5$	$114,3 \pm 2,7$	-3,4*	$103,4 \pm 4,7$	$100,1 \pm 3,5$	-12,8*	$83,2 \pm 1,1$	$79,1 \pm 1,5$	-4,9
Нт, %	$40,1 \pm 1,3$	$39,6 \pm 1,2$	-1,2	$37,1 \pm 2,4$	$35,7 \pm 2,3$	-3,8	$28,6 \pm 1,4$	$27,4 \pm 1,1$	-4,2
Тромбоциты $\times 10^9/\text{л}$	$302,2 \pm 15,4$	$268,1 \pm 13,2$	-11,3	$219,3 \pm 12,6$	$212 \pm 8,9$	-3,2	$146 \pm 5,9$	$138 \pm 13,5$	-5,5
Вязкость крови мПа/с	$4,2 \pm 0,5$	$4,4 \pm 0,6$	+4,8	$5,9 \pm 0,2$	$5,7 \pm 0,3$	-3,4	$6,4 \pm 0,3$	$6,8 \pm 0,4$	+6,3
Мочевина, ммоль/л	$8,9 \pm 1,7$	$8,5 \pm 1,6$	-4,5	$10,5 \pm 0,7$	$9,1 \pm 0,6$	-13,3	$19,1 \pm 1,3$	$14,9 \pm 1,2$	-22,0
Креатинин, мкмоль/л	$106,4 \pm 5,9$	$88,7 \pm 4,3$	-16,6	$116,4 \pm 5,1$	$104,5 \pm 4,1$	-10,2	$424,3 \pm 9,7$	$390,5 \pm 8,9$	-8,0
ТВВП, мин.	$30,9 \pm 2,1$	$32,8 \pm 0,9$	+6,6	$29,8 \pm 1,3$	$31,1 \pm 1,1$	+4,4	$16,9 \pm 0,9$	$19,7 \pm 0,7$	+16,6
МСМ $\lambda = 254$ нм	$0,248 \pm 0,02$	$0,234 \pm 0,03$	-5,6	$0,270 \pm 0,03$	$0,252 \pm 0,02$	-6,7	$0,83 \pm 0,05$	$0,758 \pm 0,03$	-8,7

* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$; $P < 0,05$ – достоверность показателей по отношению к сравниваемой группе и различными степенями нарушения НФЛ * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$.

Гипокоагуляция в ОАК подтверждается статистически достоверной А-В – разницей по показателям ВСК, она достоверно увеличивается на 58,1% и 51,6% ($P < 0,05$); АЧТВ – на 26,3% ($P < 0,05$); ВРП увеличено на 22,0% ($P < 0,001$).

Показатели ПТИ у больных 1-й группы достоверно снизились на 12,7% ($P < 0,05$), что подтверждается МНО (увеличение на 9,3% ($P < 0,001$)). Это указывает на гипокоагуляцию в артериальной крови по сравнению со смешанной венозной кровью. При исследовании фибрина выявлены снижение фибриногена в СВК на 9,1%, а также его увеличение после прохождения через легкие в ОАК на 10,6% как и у группы здоровых детей. ВСК имеет тенденцию к увеличению на 11,0%, что указывает на активизацию антисвертывающей системы легких и эндотелия сосудов. Остальные показатели Нв, Нт, тромбоцитов и вязкости крови не имеют достоверных различий в сравнении со здоровыми детьми, что указывает на отсутствие значимых нарушений реологии и фибринолиза (см. таблицу).

У 27 детей 2-й группы результаты исследований гемокоагуляции СВК выявили умеренную гиперкоагуляцию, более выраженную по сравнению со здоровыми детьми. ВСК (время свертывания крови) по Ли-Уайту находилось в пределах $3,8 \pm 0,5$ с; АЧТВ – $31,6 \pm 1,2$ с. В артериальной крови по сравнению со смешанной венозной кровью повыше-

ние свертываемости по Ли-Уайту – на 28,9%, АЧТВ – на 11,7%, ВРП – на 12,9% ($P < 0,01$), что указывает на компенсированное нарушение газовой функции легких по сравнению со здоровыми детьми. ПТИ в ОАК имеют достоверное снижение на 9,9% ($P < 0,05$). У больных 2-й группы содержание Нв, Нт, вязкости крови в бассейнах СВК и ОАК не имеет статистически достоверной значимой разницы по сравнению с показателями здоровых детей и больных 1-й группы (см. таблицу).

У 15 (20,8%) детей 3-й группы с выраженным проявлением СННФЛ в СВК и ОАК выявлена выраженная гиперкоагуляция на фоне анемии средней тяжести с клиническими и лабораторными признаками ДВС-синдрома I или II стадий. Необходимо отметить, что в ОАК показатели: ВСК по Ли-Уайту, АЧТВ, ВРП, ПТИ, фибриноген, время свертывания гепарина (ВСК), тромбоциты – имеют тенденцию к снижению, что указывает на отсутствие регуляции легкими и эндотелием сосудов легких, показателей коагуляции и фибринолиза (см. таблицу).

В бассейнах СВК и ОАК выявлено значительное увеличение маркеров эндотоксемии, при этом они значительно выше, чем I и II степеней нарушения НФЛ. Необходимо отметить, что маркеры интоксикации в венозном кубитальном или подключичном бассейнах не отражают истинной картины развития

синдрома эндогенной интоксикации, так как в последние годы многочисленными исследованиями доказана детоксикационная функция легких (ДФЛ), ее влияние на уровень токсичности притекающей к ним крови. Легкие являются эндогенной лабораторией, так как действуют как фильтр, который освобождает кровь от частиц, гораздо больших по размеру, чем нормальные красные клетки крови. Легкие регулируют уровень низкомолекулярных, МСМ и олигопептидов высокой массы, а также инактивируют некоторые биологически активные вещества и медиаторы воспаления. Задержанные вещества очищаются в легком под действием протеолитических ферментов, фагоцитоза и других механизмов детоксикации – происходят реакции окисления, восстановления, гидролиза, образования нетоксичных продуктов синтеза и конъюгации или дренирования в интерстициальное пространство и лимфатическую систему и др.

Изучение показателей маркеров интоксикации ВКК у больных 1- и 2-й групп показало, что содержание низкомолекулярных фракций, таких как мочевины и креатинин, не изменено. Отмечается незначительное повышение фракции МСМ. Проведенные исследования ДФЛ у детей с НКС показали, что содержание мочевины и креатинина в ОАК по сравнению с СВК имело тенденцию к снижению на 4,5% и на 16,6% соответственно.

У больных 1-2-й групп в СВК и ОАК показатели МСМ увеличены по сравнению со здоровыми детьми. Показатели МСМ во 2-й группе увеличены по сравнению с 1-й группой. При этом выявлено статически недостоверное снижение МСМ на 5,6% и на 6,7% в ОАК по сравнению с СВК (см. таблицу). Изучение маркеров интоксикации у 15(20,8%) больных 3-й группы выявило нарушение показателей гомеостаза, клинические признаки синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ) и глубокие нарушения ДФЛ по показателям крови в СВК и ОАК.

Время выживаемости параметрий (ВВП) укорачивается в СВК у пациентов 3-й группы по сравнению со здоровыми детьми. В артериальной крови (ОАК) по сравнению с СВК происходит увеличение ВВП на 6,6% и 4,4% соответственно.

У 27 больных 2-й группы (сформированные свищи – 10, несформированные – 17) наблюдалось нарушение газообмена, и центральной и легочной гемодинамики. Проводилось лечение в течение 10-15 дней (антибиотикотерапия, улучшение тканевого обмена, микроциркуляция и реология, гипотензив-

ная терапия малого круга кровообращения и энтеросорбция) направленное на коррекцию газо- и НФЛ, нарушений центральной и легочной гемодинамики.

У 15 больных 3-й группы обнаружены выраженные проявления ЭИ с острым воспалительным процессом на фоне дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности. В зависимости от тяжести нарушений функции легких III степени СННФЛ группы были разделены на три подгруппы: а, б, в. Пациенты подгрупп б и в имели проявления синдрома острого легочного повреждения (СОЛП) или респираторного дистресс-синдрома (РДС). Больным подгруппы а с III степенью СННФЛ наряду с мероприятиями, проводимыми при нарушении II степени СННФЛ, проводили инфузионно-трансфузионную терапию с форсированием диуреза, иммуно-, гормоно- и гепаринотерапию. Пациентам с НКС и СННФЛ подгруппы б и в наряду со вспомогательной искусственной вентиляцией легких проводилась инфузионно-трансфузионная терапия с форсированием диуреза и парентеральным питанием. Благодаря дифференцированной и целенаправленной коррекций газо- и негазообменной функций легких, центральной и легочной гемодинамики у детей с НКС, нам удалось перевести 14 пациентов из 15 (НФЛ III степени) во II степени СННФЛ; 23 из 27 (НФЛ II степени) в I степени СННФЛ; у 27 из 30 больных (I степень СННФЛ) удалось корригировать изменения.

Таким образом, изучение СННФЛ у больных с НКС дает возможность выявить изменения, обусловленные тяжестью поражения легких, эндогенной интоксикацией, активностью воспалительного процесса, нарушением газообменной функции легких. Определение степени нарушения НФЛ позволяет прогнозировать и корректировать развитие тромбогеморрагических осложнений у детей с НКС.

Выводы

1. По данным оттекающей артериальной крови от легких можно судить о нарушениях системы гемостаза легких при наружных кишечных свищах.

2. По показателям выявленных в оттекающей артериальной крови от легких и смешанной венозной крови можно судить о скрыто протекающем ДВС-синдроме в легких и в общем сосудистом русле.

3. Для объективной оценки общего состояния детей с наружными кишечными свищами необходимо контролировать систему гемостаза в оттекающей артериальной крови от легких и смешанной венозной крови.

Сведения об авторах статьи:

Азизов Бахром Джурахонович – к.м.н., доцент, зав кафедрой детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан». Адрес: г. Душанбе, Пр. И.Сомони, 78. E-mail: dr.azizov@mail.ru.

Ибодов Хабибулло Ибодович – д.м.н., профессор кафедры детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан». Адрес: г. Душанбе, Пр. И.Сомони, 78. E-mail: ibodov49@mail.ru.

Икромов Турахон Шарбатович – д.м.н., ассистент кафедры детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан». Адрес: г. Душанбе, Пр. И.Сомони, 78. E-mail: Ikromov0368@mail.ru.

Баиров Владимир Гиреевич – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник НИЛ хирургии врожденной и наследственной патологии ФГМУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. v_bairov@mail.ru

Абдулалиев Абдулали Адулалиевич – к.м.н., ординатор отделения анестезиологии и реанимации ГУ «Комплекс здоровья Истиклол, Республики Таджикистан». Адрес: г. Душанбе, Пр. Н. Карабаева, 54/1. E-mail: zabdulali@mail.ru.

Хамидов Исмоил Хамидович – врач-ординатор отделения анестезиологии и реанимации ГУ «Комплекс здоровья Истиклол Республики Таджикистан». Адрес: г. Душанбе, Пр. Н. Карабаева, 54/1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зильбер, А.П. Этюды критической медицины (Респираторная медицина). – Петрозаводск: Изд-во Петрозаводского университета, 1996. – Т. II. – 487 с.
2. Зислин, Б.Д. Синдром системной воспалительной реакции и метаболические функции легких // Б.Д. Зислин, С.Н. Скорняков/Интенсивная терапия. – 2006. – №1. – С.56-60.
3. Интенсивная терапия: национальное руководство: Т.2 / под ред. Б.Р. Гельфанда, А.И. Салтанова. – М.: ГЭОТАР-Медиа200. – С.438-439.
4. Коваль, П.Б. Влияние легких на гемостаз при регионарной и общей анестезии у пациентов после простатэктомии // Боль, заболевания, интенсивная терапия. – 2017. – №4. – С.61-66.
5. Лужников, Е.А. Детоксикационная терапия: руководство для врачей /Е.А. Лужников, Ю.С. Гольдфарб, С.Г. Мусселиус. – СПб.: Лань, 2000. – 192с.
6. Меркушина, И.В. Терапия метаболических расстройств головного мозга при эндогенной интоксикации // Вестник интенсивной терапии. – 2007. – №5. – С. 113.
7. Момот, А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. – СПб.: Формат, 2006. – 208 с.
8. Мурадов, А.М. Синдром нарушений нереспираторных функций легких. – Душанбе: Suman, 2000. – 285 с.
9. Икромов, Т.Ш. Состояние некоторых показателей гемостаза в различных бассейнах сосудистого русла у детей с хронической почечной недостаточностью/Т.Ш. Икромов, А.М. Мурадов, Х.И. Ибодов, Б.Д. Азизов//Детская хирургия. – 2017. – №1. – С.14-19.
10. Barnadt J.T., L.K. Triplett D.A. Laboratory identification of lupus anticoagulants: results of the second international workshop for identification of lupus anticoagulants. ThrombHaemost 1995; 74:1597-1603.

REFERENCES

1. Zil'ber A.P. Jetjudykriticheskoy mediciny (Respiratornaya medicina). – Petrozavodsk: Izd. Petrozavodskogo universiteta, 1996. – T. II. – 487 s. (In Russ).
2. Zislin B.D., Skornjakov S.N. Sindrom sistemnoj vospalitel'noj reakcii i metabolicheskie funkicii legkih» Intensivnajat terapija – 2006. – №1. – S.56-60. (In Russ).
3. Intensivnajat terapija. Nacional'noerukovodstvo: T.2 / pod red. B.R. Gel'fanda, A.I. Saltanova. – M., GJeOTAR 200. – S.438-439. (In Russ).
4. Koval' P.B. Vlijanie legkih na gemostaz pri regionarnoj i obshhej anestezii u pacientov posle prostatjektomii //Bol', zabolevanija i nten-sivnaja terapija–2017ju. – №4. – S.61-66. (In Russ).
5. Luzhnikov E.A., Gol'dfarb Ju.S., Musselius S.G. Detoksikacionnajat terapija: rukovodstvovdljavrachej. SPb.:Lan', 2000. – 192s. (In Russ).
6. Merkushina I.V. Terapija metabolicheskikh rassstrojstv golovnogo mozga pri jendogennoj intoksikacii// Vestnik intensivnoj terapii. Moskva. – 2007. – №5. – S. 113. (In Russ).
7. Momot A.P. Patologija gemostaza. Principy i algoritmy kliniko-laboratornoj diagnostiki. –SPB.: Format, 2006.– 208 s. (In Russ).
8. Muradov A.M. Sindrom narushenij nerespiratornyh funkciij legkih. - Dushanbe: Suman, 2000. – 285 s. (In Russ)
9. Ikromov T.Sh., Muradov A.M., Ibodov H.I., Azizov B.D. Sostojanie nekotoryh pokazatelej gemostaza v razlichnyh bassejnah sosudistogo ruslau detej s hronicheskoy pochechnoj nedostatochnost'ju. //Detskajahirurgija. – 2017. – №1. – S.14-19. (In Russ).
10. Barnadt J.T., L.K. Triplett D.A. Laboratory identification of lupus anticoagulants: results of the second international workshop for identification of lupus anticoagulants. ThrombHaemost 1995; 74:1597-1603.

И.В. Сахаутдинова¹, Н.А. Уракова²
**НОВЫЙ СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ГИПОКСИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ
ГОЛОВНОГО МОЗГА ПЛОДА КАК СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ЭТАПА
МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БЕРЕМЕННЫМ ЖЕНЩИНАМ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия»

Минздрава России, г. Ижевск

Проведено клиническое наблюдение за состоянием здоровья беременных женщин и их плодов во время беременности и родов, а также новорожденных. При этом общепринятый стандарт лучевой диагностики состояния плода был дополнен специально разработанным функциональным тестом на устойчивость плода к гипоксии. Выявлены значения нормальной и низкой адаптации плода к гипоксии. Установлена прямая зависимость между низкой устойчивостью плодов к внутриутробной гипоксии и высокой частотой гипоксических повреждений новорожденных. Показано, что абсолютное большинство плодов имеет высокую адаптационную устойчивость к гипоксии, поэтому они имеют нормальные показатели здоровья во время беременности, а также во время и после родов. Низкая пренатальная устойчивость плодов к гипоксии свидетельствует об истощенных резервах адаптации, что достоверно чаще приводит к интранатальным гипоксическим повреждениям головного мозга. Результаты наблюдений за новорожденными показали высокую прогностическую ценность изобретенного функционального теста. Поэтому предлагается дополнить медицинскую помощь беременным женщинам тестом на устойчивость их плодов к внутриутробной гипоксии.

Ключевые слова: гипоксия, гипоксическое повреждение, плод, роды, беременность, здоровье новорожденных, прогноз, асфиксия, мекониальные воды, медицинская помощь.

I.V. Sakhautdinova, N.A. Urakova

**A NEW METHOD FOR PREDICTING HYPOXIC FETAL BRAIN DAMAGE
TO IMPROVE THE STAGE OF MEDICAL CARE FOR PREGNANT WOMEN**

Clinical monitoring of the health status of pregnant women, their fetuses during pregnancy and childbirth, as well as newborns was carried out. At the same time, the generally accepted standard for radiation diagnosis of the fetus was supplemented with a specially developed functional test for the resistance of the fetus to hypoxia. The values of normal and low adaptation of the fetus to hypoxia were revealed. A direct correlation was established between the low resistance of fetuses to intrauterine hypoxia and the high frequency of hypoxic injuries of newborns. It is shown that the absolute majority of fetuses have a high adaptive resistance to hypoxia, therefore, they have normal health indicators during pregnancy, as well as during and after childbirth. Low prenatal resistance of fetuses to hypoxia indicates a depleted adaptation reserve, which significantly more often leads to intrapartum hypoxic brain damage in newborns. The results of observations showed a high prognostic value of the invented functional test. Therefore, it is proposed to supplement medical care for pregnant women with a test for the stability of their fetuses to intrauterine hypoxia.

Keywords: hypoxia, hypoxic damage, fetus, childbirth, pregnancy, newborn health, prognosis, asphyxia, meconium amniotic fluid, medical care.

Гипоксия до сих пор остается самым агрессивным фактором внутриутробного развития плода [1,4,5,8,9]. Опасность гипоксии заключается в том, что она может вызвать обратимое и/или необратимое повреждение клеток коры головного мозга у плода, энцефалопатию у новорожденного и даже смерть плода во время беременности и физиологических родов [7,9,10].

Плоды у большинства беременных женщин имеют высокую устойчивость к внутриутробной гипоксии, поэтому легко и без печальных последствий переносят кратковременные периоды внутриутробной гипоксии, возникающей во время беременности и родов. Тем не менее около 10% плодов не выдерживают испытания гипоксией. Поэтому десятая часть новорожденных имеет различные признаки гипоксически-ишемических повреждений головного мозга.

В частности, гипоксия, перенесенная плодом интранатально, может стать причиной развития таких состояний у новорожденного,

как энцефалопатия (детский церебральный паралич, задержка умственного развития, задержка развития речи), отечность, почечная, дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность, синдром срыгивания, а также ишемические повреждения обратимого и необратимого характера в различных внутренних органах [2,3].

Поэтому для сохранения здоровья новорожденных требуется исключить повреждение клеток их головного мозга от естественной внутриутробной гипоксии во время беременности и родов. Показано, что пренатальное определение устойчивости плодов к гипоксии позволяет своевременно формировать группу высокого перинатального риска развития гипоксической энцефалопатии у новорожденных детей [2,3,6].

Предполагается, что усовершенствование лечебно-диагностических мероприятий во время беременности и определение оптимальной тактики и времени родоразрешения с учетом индивидуальных результатов устойчиво-

сти плодов к гипоксии позволят оптимизировать этап оказания медицинской помощи беременным женщинам.

Материал и методы разрабатывались в соответствии с международными стандартами для исследовательских тестов. Проведено проспективное двойное слепое исследование, включающее наблюдение 242 беременных, поступивших на срочные роды в родильные дома третьего уровня оказания акушерской помощи в 2011-2018 гг. Критериями исключения явились: сроки беременности менее 37 недель, нарушения состояния плода, требующие длительных или неоднократных родовых госпитализаций, выявленные пороки развития плода, а также хромосомные аномалии у будущего ребенка. Всем пациенткам и новорожденным проведен стандартный набор диагностических мероприятий, включающих клинико-лабораторное обследование, анализ течения беременности и родов, оценка здоровья новорожденных. Рутинное ультразвуковое исследование плодов у беременных женщин было дополнено сонографической оценкой устойчивости плода к гипоксии, которая проводилась по способу оценки устойчивости плода к гипоксии по М.Ю. Гаускнехту (патент на изобретение №2432118 от 27.10.2011). Суть метода сводится к определению продолжительности неподвижного положения плода в период задержки дыхания беременными женщинами. Так, при моделируемой внутриутробной гипоксии все плоды проявляют комплекс последовательных двигательных реакций: при задержке дыхания беременными плод группируется, прижимая конечности к туловищу, минимизирует энергетические затраты и остается в таком положении, затем у него регистрируются «дыхательные» движения грудной клетки, крупные суставы разгибаются, а кулачки разжимаются. Получение информации об устойчивости плода к гипоксии возможно с 18-20 недель беременности, метод не требует специального оборудования и подготовки специалистов. Результаты исследования оставались неизвестными как пациентке, так и лечащему врачу, в связи с этим они не могли повлиять на тактику ведения женщин. Далее проанализирован исход родов, здоровье новорожденных, детям проведены нейросонография и консультации специалистов при подозрении на гипоксически-ишемические повреждения головного мозга для подтверждения и постановки диагноза.

Результаты и обсуждение

Все беременности завершились рождением живых доношенных детей, однако состояние их здоровья к концу первой недели

жизни оказалось различным. По результатам сонографической оценки устойчивости плода к гипоксии все наблюдения были разделены на две группы: первую группу составили наблюдения с низкой устойчивостью плодов к гипоксии, с результатами теста менее 15 с; вторую группу составили наблюдения с высокой устойчивостью плодов к гипоксии, с результатами тестов от 16 с и выше. Среднее значение теста на определение устойчивости плода к гипоксии составило $10,37 \pm 3,09$ с (от 3 до 15 с) в первой группе и $25,83 \pm 6,6$ с (от 17 до 39 с) – во второй группе наблюдений.

Возраст беременных в обеих группах был сопоставим, составив $27,59 \pm 5,37$ года (от 17 до 40 лет) в первой группе и $28,13 \pm 4,31$ года (от 17 до 37 лет) во второй группе. В группе с низкой устойчивостью плодов к гипоксии 52% женщин были первородящими, срок родоразрешения в среднем составил $39,3 \pm 1,04$ (от 37,5 до 39,3) недели; 44,47% новорожденных были мальчиками, средние оценки по шкале Апгар на первой и пятой минутах зафиксированы $7,25 \pm 1,34$ (от 2 до 8 баллов) и $7,85 \pm 1,11$ (от 3 до 9) баллов соответственно. В группе с высокой устойчивостью плодов к гипоксии 50,66% женщин были первородящими, срок родов в среднем составил $39,75 \pm 0,91$ (от 38 до 41,5) недели, 48% новорожденных имели мужской пол, средние оценки по шкале Апгар были $7,96 \pm 0,41$ (от 7 до 9 баллов) и $8,48 \pm 0,49$ (от 8 до 9 баллов) на первой и пятой минутах соответственно.

Родоразрешение оперативным путем проведено в 40,21% случаев в первой группе и в 20,66% во второй группе. Признаки внутриутробной гипоксии были зафиксированы общепринятыми методами у 36,96% плодов в первой группе и у 17,33% плодов во второй группе. В то же время в 51,08% наблюдений в группе с низкой устойчивостью к гипоксии эти заключения не совпали с состоянием здоровья новорожденных. В первой группе интранатальная асфиксия отмечена в 8,33% наблюдений и в 34,78% случаев роды сопровождались интранатальной гипоксией плодов. В то же время в группе с высокой устойчивостью плодов к гипоксии не зафиксировано ни одного наблюдения асфиксии новорожденных или меконияльных околоплодных вод, зафиксировано лишь 4 новорожденных (2,66%) с диагнозом ишемическое поражение 1 степени, которые произошли в течение родов крупными плодами, сопровождающихся родовым травматизмом. В группе с низкой пренатальной устойчивостью плодов к гипоксии диагноз церебральная ишемия 1-2 степеней имели 84,78%

новорожденных, а конъюгационная желтуха новорожденных зарегистрирована в 2,8 раза чаще, чем во второй группе.

Выводы

Использование функционального теста в стандартный протокол обследования беременных не требует специального оборудования, сама методика не инвазивна, обладает высокой

прогностической ценностью. Пренатальное определение устойчивости плода к гипоксии позволяет сформировать группу риска на интранатальное гипоксическое повреждение плодов и новорожденных, своевременно проводить лечебно-диагностические мероприятия, выбирать оптимальные время и тактику родоразрешения.

Сведения об авторах статьи:

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

Уракова Наталья Александровна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППФГБОУ ВО ИжГМА Минздрава России. Адрес: 426000, Удмуртская Республика, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281. E-mail: urakovanatal@mai.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дикке, Г.Б. Современные методы прерывания беременности в поздние сроки / Г.Б. Дикке, И.В. Сахаутдинова // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 1. – С. 83-88.
2. Оценка устойчивости плода к внутриутробной гипоксии в период задержки дыхания беременной женщиной/ В.Е. Радзинский [и др.]// Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2012. – № 1. – С. 119-127.
3. Проба Гаускнехта как способ прогнозирования кесарева сечения и реанимации новорожденного/ В.Е. Радзинский [и др.] // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2014. – Т. 1, № 2. – С. 14-18.
4. Роль прогестерона в терапии угрозы прерывания у первобеременных/ И.В. Сахаутдинова [и др.]// Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т. 11, № 4 (64). – С. 20-25.
5. Сахаутдинова, И.В. Иммуномодулирующая роль прогестерона в терапии угрозы прерывания беременности/И.В. Сахаутдинова, Л.Р. Ложкина // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – Т. 9, № 4. – С. 96-99.
6. Способ оценки устойчивости плода к гипоксии по М.Ю. Гаускнехту. RUS Пат. 2432118. А.Л. Ураков, Н.А. Уракова, Н.В. Соколова, Н.В. Соколов, М.Ю. Гаускнехт, А.Ю. Гаускнехт. Оpubл. 27.10. 2011. Бюл. № 30.
7. Уракова, Н.А. Прогностическая ценность функционального теста на устойчивость плода к внутриутробной гипоксии/ Н.А. Уракова, А.Л. Ураков, М.Ю. Гаускнехт // Акушерство и гинекология (спецвыпуск). – 2012. – С. 27-31.
8. Уракова, Н.А. Диагностика внутриутробной гипоксии головного мозга новорожденного с помощью тепловизионной видеозаписи/ Н.А. Уракова, А.Л. Ураков // Медицинская техника. – 2014. – № 3. – С. 1-6.
9. Urakova, N.A. Thermal Imaging for Increasing the Diagnostic Accuracy in Fetal Hypoxia: Concept and Practice Suggestions/N.A.Urakova, A.L.Urakov // Application of Infrared to Biomedical Sciences, Series in BioEngineering, Editors: E.Y.K. Ng and M. Etehadavakol. Springer Nature Singapore Pte Ltd. – 2017. – P. 277-289. – DOI 10.1007/978-981-10-3147-2_16.
10. Urakova, N.A. Diagnosis of intrauterine newborn brain hypoxia using thermal imaging video/ N.A.Urakova, A.L.Urakov // Biomedical Engineering. – 2014. – V. 48. N 3. – P. 111-115.

REFERENCES

1. Dikke, G.B. Modern methods of abortion in late pregnancy/ G.B. Dikke, I.V.Sakhautdinova // Obstetrics and gynecology. – 2014. – № 1. – P. 83-88. (In Russ).
2. Assessment of fetal resistance to intrauterine hypoxia in the period of breath holding by a pregnant woman/ V.E. Radzinsky [et al.]// Reproductive Health. Eastern Europe. – 2012. – № 1. – P. 119-127. (In Russ).
3. ProbaHausknecht as a method of predicting Cesarean section and resuscitation of the newborn/ V.E. Radzinsky[et al.] // Archives of obstetrics and gynecology named V.F. Snegirev. – 2014. – V. 1. No. 2. – P. 14-18. (In Russ).
4. The role of progesterone in the treatment of the threat of interruption in the first-pregnant/ I.V. Sakhautdinova / [et al.] // Medical Bulletin of Bashkortostan. – 2016. – V. 11. No. 4 (64). – P 20-25. (In Russ).
5. Sakhautdinov, I.V. Immunomodulatory role of progesterone in treatment of threatened abortion/ I.V.Sahautdinova, L.R. Lozhkin// Medical Journal of Bashkortostan. – 2014. – V. 9. No. 4. –P. 96-99. (In Russ).
6. Method of assessing the sustainability of the fetus to hypoxia in M.Y. Hausknecht. RUS Patch. 2432118. A.L. Urakov, N.Urakova, N.V.Sokolova, N.V.Sokolov, M.Y.Hausknecht, A.Yu.Hausknecht. Publ. 27.10. 2011. Bul. No. 30(In Russ).
7. UrakovaN. The predictive value of a functional test on the stability of the fetus to intrauterine hypoxia/ N.A. Urakova,A.L.Urakov, M.J.Hausknecht // Obstetrics and Gynecology (Special issue.).– 2012. – P. 27-31. (In Russ).
8. Urakova, N.A. Diagnosis of intrauterine hypoxia of the brain of the newborn using thermal imaging video/ N.A.Urakova, A.L. Urakov // Inorganic Materials. – 2014. – № 3. – P. 1-6.
9. Urakova, N.A. Thermal Imaging for Increasing the Diagnostic Accuracy in Fetal Hypoxia: Concept and Practice Suggestions/N.A.Urakova, A.L.Urakov // Application of Infrared to Biomedical Sciences, Series in BioEngineering, Editors: E.Y.K. Ng and M. Etehadavakol. Springer Nature Singapore Pte Ltd. – 2017. – P. 277-289. – DOI 10.1007/978-981-10-3147-2_16.
10. Urakova, N.A. Diagnosis of intrauterine newborn brain hypoxia using thermal imaging video/ N.A.Urakova, A.L.Urakov // Biomedical Engineering. – 2014. – V. 48. N 3. – P. 111-115.

И.В. Герасимова¹, И.В. Сахаутдинова²
**ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ
 ПРЕЭКЛАМПСИИ В РАННИЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ**

¹Клинический госпиталь «Мать и Дитя», г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

Цель исследования – оценить прогностическую ценность комбинированного скрининга первого триместра беременности с расчетом риска развития преэклампсии по алгоритму PerkinElmer's Pre-eclampsia Predictor™. Проведенный ретроспективный анализ историй болезней 144 пациенток с одноплодной беременностью, были проанализированы результаты комбинированного скрининга первого триместра с расчетом риска ранней и поздней преэклампсии (ПЭ), основанного на оценке комплекса факторов: сывороточной концентрации плацентарного фактора роста, белка, ассоциированного с беременностью, этнической принадлежностью пациентов, ПЭ в анамнезе, артериальной гипертензии, индекса массы тела, уровней среднего артериального давления (САД) и пульсационного индекса (ПИ) в маточных артериях. Заключение об эффективности прогностического алгоритма основывалось на данных о прогностической ценности положительного и отрицательного результатов скрининга. Высокая прогностическая ценность теста на преэклампсию показывает необходимость широкого внедрения в практику данного алгоритма.

Ключевые слова: преэклампсия, плацентарный фактор роста, диагностический алгоритм.

I.V. Gerasimova, I.V. Sakhautdinova
**THE POSSIBILITY OF PREDICTING THE DEVELOPMENT
 OF PREECLAMPSIA IN EARLY PREGNANCY**

The purpose of the study is to evaluate the prognostic value of the combined first trimester screening with the calculation of the risk of pre-eclampsia (Pre-eclampsia Predictor from PerkinElmer™). We retrospectively analyzed the results of the combined screening of the first trimester with the calculation of the risk of early (EPE) and late preeclampsia (LPE) in 144 patients with singleton pregnancy. The risk was calculated based on the assessment of a complex of factors: serum concentration of placental growth factor, protein associated with pregnancy, ethnicity of patients, history of PE, arterial hypertension, body mass index, mean arterial pressure (MAP) and uterine artery pulsatility index (PI) levels in the uterine arteries. The conclusion on the efficacy of the prognostic algorithm was based on the data on predictive value of both positive and negative screening results. The high prognostic value of a negative preeclampsia test indicates the need for widespread implementation of this algorithm in practice.

Key words: pre-eclampsia, placental growth factor, diagnostic algorithm.

Преэклампсия (ПЭ) является одной из ключевых проблем современного акушерства ввиду отсутствия методов достоверного прогнозирования и эффективного лечения данной патологии [10]. От ПЭ или связанных с ней осложнений в мире ежегодно погибает около 50000 женщин, и тенденция к снижению материнской заболеваемости и смертности отсутствует. Прогрессирующий рост атипично текущих, сочетанных форм ПЭ крайне усложняет своевременность диагностики и снижает ее качество, значительно ухудшая прогнозы для матери и плода [4].

ПЭ является мультифакторным заболеванием, предикторами которого могут быть особенности анамнеза матери: курение, нарушение жирового обмена (индекс массы тела > 30), наличие ПЭ в анамнезе и др. При развитии ПЭ нарушена вторая волна инвазии трофобласта: спиральные артерии матки остаются узкими, в результате кровоснабжение плода нарушается. Последствия неполной гестационной перестройки спиральных артерий, влияющие на плод, становятся более значительными по мере развития беременности, поскольку сосудистая сеть матки не может обеспечивать адекватное количество крови и питательных веществ, необходимых для раз-

вития плода [6]. Синтезируемые клетками трофобласта, плацентарными макрофагами и эндотелиальными клетками биологически активные вещества отвечают за результат закладки плаценты. К ним относятся ангиогенные и антиангиогенные факторы, цитокины, хемокины, протеолитические ферменты, на сегодняшний день их выделено более 50 [3]. Считается, что два ангиогенных фактора роста – фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактор роста плаценты (PlGF) – способствуют нормальной трофобластической пролиферации и имплантации [1]. Было высказано предположение, что дисбаланс в уровнях этих факторов роста играет решающую роль в развитии ПЭ [8].

В настоящее время проведено множество исследований, в которых раскрыты возможные аспекты этиологии и патогенеза ПЭ, но четкие прогностические критерии по-прежнему отсутствуют. В связи с этим актуальным является поиск комбинаций маркеров ПЭ с верификацией их диагностической ценности [5,7,12]. Перспективной является оценка информативности алгоритма PerkinElmer's Pre-eclampsia Predictor™, базирующегося на оценке комплекса факторов: плацентарного фактора роста, этнической принадлежности пациентов, ПЭ в

анамнезе, артериальной гипертензии, индекса массы тела, уровней САД (среднее АД) и пульсационного индекса (ПИ) в маточных артериях. В 2009 г. в Великобритании Рооп с соавт. было проведено исследование, в котором приняло участие 7797 женщин с одноплодной беременностью [11]. В исследовании проводилась вали-

дация алгоритма, описанного ранее, на британской популяции. Уровни САД, ПИ, PAPP-Aи PlGF представлены в MoM (multiple of median) – степени отклонения показателей от медианы, соответствующей сроку беременности. Оценка риска проведена по формуле: $\text{odds}/(1+\text{odds})$, где $\text{odds}=e^Y$ (табл. 1).

Таблица 1

Оценка риска развития ранней и поздней преэклампсии	
Ранняя преэклампсия	$Y = -8.776 + 14.177 \times \log \text{ПИ MoM} + 42.960 \times \log \text{САД MoM} - 2.249 \times \log \text{PAPP-A MoM} - 3.529 \times \log \text{PlGF MoM} + 0.120 \times \text{ИМТ кг/м}^2 + (-1.472 \text{ в случае, если ранее ПЭ не было, или } 0 \text{ для первобеременных или при предшествующей ПЭ PE; } R^2=0.636; P<0.0001)$
Поздняя преэклампсия	$Y = -5.324 + 2.233 \times \log \text{ПИ MoM} + 23.134 \times \log \text{САД MoM} - 2.408 \times \log \text{PlGF MoM} + 0.123 \times \text{ИМТ кг/м}^2 + (1.019 \text{ для афроамериканцев, } 2.028 \text{ для метисов или } 0 \text{ в иных случаях}) + (1.298 \text{ при семейном анамнезе ПЭ}) + (-1.443 \text{ в случае, если ранее ПЭ не было } 0 \text{ для первобеременных или при предшествующей ПЭ; } R^2=0.412; P<0.0001)$

Расчет рисков производился Рооп с соавт. с помощью программного обеспечения Perkin Elmer's. Выявление пациенток с высоким риском развития ПЭ уже с первого триместра беременности является крайне важным для своевременного проведения антиагрегантной профилактики [9].

Материал и методы

Ретроспективно в когорте, состоящей из пациенток с одноплодной беременностью, были проанализированы результаты комбинированного скрининга первого триместра с расчетом риска ранней и поздней ПЭ. Срок гестации на момент проведения скрининга фиксировался на основании копчико-теменного размера плода по данным экспертного ультразвукового исследования, проведенного в 11-14 недель. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах. Измерение артериального давления проводилось в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями в состоянии покоя на обеих руках [2]. Фиксировались также особенности анамнеза беременной: принадлежность к этнической группе, преэклампсия в анамнезе, хроническая артериальная гипертензия, курение, количество родов в анамнезе. Также указывался тип вспомогательных репродуктивных технологий, если они имели место. При проведении ультразвукового исследования оценивался пульсационный индекс (ПИ) маточных артерий.

Забор венозной крови для исследования сывороточных маркеров производился в течение 24 часов с момента проведения ультразвукового исследования. Скрининг анеуплоидий проведен системой DELFIA-LifeCycle®. Расчет риска ПЭ проводился с помощью программного обеспечения PerkinElmer's Pre-eclampsia Predictor™, где порогом высокого риска реализации ПЭ явилось значение 1:20.

Оценка эффективности прогностического алгоритма основывалась на данных о

прогностической ценности положительного (вероятность развития ПЭ более 1:20) и отрицательного (вероятность развития ПЭ менее 1:20) результатов теста.

Данные об исходах и течении беременностей получены с помощью электронной системы ведения медицинских карт пациента в медицинской электронной системе Медиалог (ПМТ, Россия). Обработка полученных данных проводилась с использованием статистических опций Excel.

Результаты и обсуждение

Ретроспективно проанализировано 159 историй родов родильниц, которым в сроке гестации 11-14 недель был проведен комбинированный скрининг с учетом риска ПЭ. Критериями исключения явились: многоплодная беременность (8 случаев – 5%), пороки развития плода и хромосомные аномалии (3 случая – 1,8%), случаи невынашивания беременности до 22 недель гестации (4 случая – 2,5%).

Проанализированы течение беременностей и перинатальные исходы 144 пациенток, включенных в исследование. Фиксировался факт ранней и поздней преэклампсий, а также изучалась информативность комбинированного скрининга с учетом риска ПЭ. Возраст пациенток составил от 21 года до 46 лет, в исследование включены пациентки с беременностью, наступившей самопроизвольно и после ВРТ (донорство ооцитов и суррогатное материнство являлись критерием исключения).

Выявлены 2 (1,4%) пациентки с высоким риском ранней (РПЭ) и поздней ПЭ (ППЭ), причем у одной имела место реализация РПЭ, а у другой, соответственно, ППЭ, в 1 случае (0,7%) имел место ложноотрицательный прогноз РПЭ. В 5 (2,8%) случаях ППЭ реализовалась при тесте с низким риском, также был отмечен 1 (0,7%) ложноположительный тест. Характеристика изучаемой группы беременных приведена в табл. 2.

Таблица 2

Характеристики пациенток с ранней и поздней преэклампсией

Показатель	Здоровые	Пациентки с РПЭ	Пациентки с ППЭ
Возраст, год	31,5±5,2	34,5±4,9	31,0±3,0
Процент первобеременных	53	100	100
ИМТ, кг/м ²	21,7±3,4	19,1±1,3	30,8±6,6
Наличие хронической артериальной гипертензии, %	1,5	-	-

Отмечались тяжелые перинатальные исходы у пациенток с РПЭ. Средняя масса тела детей при рождении составила 895±7,1 г, средняя оценка по шкале Апгар – 5,5 балла, тогда как в группе с ППЭ масса тела составила 3526±556 г, оценка по шкале Апгар – 8,1 балла, в группе здоровых – 3431±423 г и 8,2 балла соответственно.

Таблица 3

Диагностическая ценность скрининговых тестов на ПЭ, %

Показатель	Пациентки с РПЭ	Пациентки с ППЭ
Прогностическая ценность положительного результата	50	50
Прогностическая ценность отрицательного результата	99	96

Проанализирована диагностическая ценность скрининговых тестов исходя из данных о прогностической ценности положительного и отрицательного результата (табл. 3).

Нами была установлена высокая прогностическая ценность отрицательного ре-

зультата тестов на РПЭ и ППЭ. Иными словами, на ранних сроках беременности с высокой долей вероятности можно выявить пациенток, у которых данное осложнение не манифестирует. Прогностическая ценность положительного результата мала, что объясняется небольшим количеством пациенток, вошедших в исследование.

Заключение

Высокая прогностическая ценность отрицательного результата теста на преэклампсию показывает возможность широкого внедрения в практику данного алгоритма. Немаловажным является и удобство для пациенток, так как тест проводится в те же сроки, что и скрининг хромосомных анеуплоидий. Проанализированная когорта из 144 пациенток является малочисленной, что требует поиска новых предикторов ПЭ, повышающих диагностическую значимость теста.

Сведения об авторах статьи:

Герасимова Ирина Вениаминовна – врач акушер-гинеколог Клинического госпиталя «Мать и Дитя». Адрес: г. Уфа, ул. Лесной проезд, 4. E-mail: Dr.afanasyeva@mail.ru.

Сахаутдинова Индира Венеровна – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО БГМУ, главный врач НУЗ «Дорожный центр восстановительной медицины и реабилитации» ОАО «РЖД». Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: indira2172@yandex.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурлев, В.А. Роль сосудов эндометрия в формировании трофобласта и плаценты // Проблемы репродукции. – 2016. – № 6. – С. 8-14.
2. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Федеральные клинические рекомендации. – М.: Российское общество акушеров-гинекологов, 2013. – 40с.
3. Яковлева, Н.Ю. Соотношение ангиогенных и антиангиогенных факторов при преэклампсии / Н.Ю. Яковлева, Е.Л. Хазова, Е.Ю. Васильева, И.Е. Зазерская // Артериальная гипертензия. – 2016. – № 22(5). – С. 488-494.
4. Amy B. Stevens, Diane M. Brasuell, Rebecca N. Higdon. Atypical preeclampsia – Gestational proteinuria. J Family Med Prim Care. 2017 Jul-Sep; 6(3): 669–671.
5. Changes in circulating concentrations of soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor measured by automated electrochemiluminescence immunoassays methods are predictors of preeclampsia / A. Leão-Miranda [et al.] // J. Hyperten. – 2012. – Vol. 30 (11). – P. 2173-2181.
6. David M. Carty, Christian Delles. Novel Biomarkers for Predicting Preeclampsia-Trends Cardiovasc Med. 2008 Jul; 18(5-24): 186–194.
7. First trimester maternal serum PIGF, free β -hCG, PAPP-A, PP-13, uterine artery Doppler and maternal history for the prediction of preeclampsia / G. Di Lorenzo [et al.] // Placenta. – 2012. – Vol. 33 (6). – P. 495-501.
8. Is there a role for cervical assessment and uterine artery Doppler in the first trimester of pregnancy as a screening test for spontaneous preterm delivery? Parra-Cordero M, Sepúlveda-Martínez A, Rencoret G, Valdés E, Pedraza D, Muñoz H. Ultrasound Obstet Gynecol. 2014 Mar;43(3):291-6.
9. Low-dose aspirin at ≤ 16 weeks of gestation for preventing preeclampsia and its maternal and neonatal adverse outcomes: A systematic review and meta-analysis. Cui Y, Zhu B, Zheng F. Exp Ther Med. 2018 May;15(5):4361-4369
10. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P, Audibert F, Bujold E, Côté AM, Douglas MJ, Eastabrook G, Firoz T, Gibson P, Gruslin A, Hutcheon J, Koren G, Lange I, Leduc L, Logan AG, MacDonell KL, Moutquin JM, Sebba I: The hypertensive disorders of pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2015; 29: 643-657.
11. Poon L.C., Kametas N.A., Maiz N., Akolekar R., Nicolaides K.H. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. Hypertension. 2009; 53(5): 812-8
12. The prognostic role of uterine artery Doppler investigation in patients with severe early-onset preeclampsia / E. Meler [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 202 (6). – P. 551-554. 138

REFERENCES

1. Burlev V.A. The role of endometrial blood vessels in the formation of the trophoblast and placenta. Russian Journal of Human Reproduction. 2016;6:8-14 (In Russ)
2. Federalnye klinicheskie rekomendatsii. Gipertenzivnye rasstroistva vovremya beremennosti, v rodakh i poslerodovom periode. Preeklampsiya. Eklampsiya. M.: Rossiiskoe obshchestvo akusherov-ginekologov; 2013.(In Russ)
3. Yakovleva N.Yu., Khazova E. L., Vasil'eva E. Yu., Zazerskaya I.E. Sootnoshenie angiogennykh i antiangiogennoy faktorov pri preeklampsii. Arterialnaya gipertenziya. 2016;22(5):488-494(In Russ)

4. Amy B. Stevens, Diane M. Brasuell, Rebecca N. Higdon. Atypical preeclampsia – Gestational proteinuria. J Family Med Prim Care. 2017 Jul-Sep; 6(3): 669–671.
5. Changes in circulating concentrations of soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor measured by automated electrochemiluminescence immunoassays methods are predictors of preeclampsia / A. Leañes-Miranda [et al.] // J. Hyperten. – 2012. – Vol. 30 (11). – P. 2173–2181.
6. David M. Carty, Christian Delles. Novel Biomarkers for Predicting Preeclampsia- Trends Cardiovasc Med. 2008 Jul; 18(5-24): 186–194.
7. First trimester maternal serum PIGF, free β -hCG, PAPP-A, PP-13, uterine artery Doppler and maternal history for the prediction of preeclampsia / G. Di Lorenzo [et al.] // Placenta. – 2012. – Vol. 33 (6). – P. 495–501.
8. Is there a role for cervical assessment and uterine artery Doppler in the first trimester of pregnancy as a screening test for spontaneous preterm delivery? Parra-Cordero M, Sepúlveda-Martínez A, Rencoret G, Valdés E, Pedraza D, Muñoz H. Ultrasound Obstet Gynecol. 2014 Mar;43(3):291-6.
9. Low-dose aspirin at ≤ 16 weeks of gestation for preventing preeclampsia and its maternal and neonatal adverse outcomes: A systematic review and meta-analysis. Cui Y, Zhu B, Zheng F. Exp Ther Med. 2018 May;15(5):4361–4369
10. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P, Audibert F, Bujold E, Côté AM, Douglas MJ, Eastbrook G, Firoz T, Gibson P, Gruslin A, Hutcheon J, Koren G, Lange I, Leduc L, Logan AG, MacDonell KL, Moutquin JM, Sebbag I: The hypertensive disorders of pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2015; 29: 643–657.
11. Poon L.C., Kametas N.A., Maiz N., Akolekar R., Nicolaides K.H. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. Hypertension. 2009; 53(5): 812–8
12. The prognostic role of uterine artery Doppler investigation in patients with severe early-onset preeclampsia / E. Meler [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 202 (6). – P. 551–554. 138

УДК 616.34-089.84

© Коллектив авторов, 2018

М.В. Тимербулатов¹, А.А. Ибатуллин¹, А.В. Куляпин²,
Р.Р. Суфияров^{1,2}, Л.Р. Аитова¹, Р.Р. Эйбов^{1,2}, Э.М. Аминова^{1,2}
**ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЙ МОНИТОРИНГ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ
ИЗМЕНЕНИЙ В КИШЕЧНИКЕ У ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России», г. Уфа

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

Изучены показатели внутрипросветной ультрасонографии с доплерометрией у 24 пациентов с язвенным колитом, перенёсших хирургическое лечение. Оценивались толщина стенки брыжейки и показатели скорости кровотока в ней, а также в стенке поражённой прямой кишки и тонкокишечном резервуаре на различных этапах хирургического лечения. У больных, включённых в исследование, толщина стенки прямой кишки и скорость кровотока в ней отличались от данного показателя после различных этапов оперативного лечения. Данные показатели в сформированном резервуаре увеличивались после заключительного этапа оперативного лечения. При оценке полученных результатов ультрасонографии с доплерографией выявляются утолщение стенки, усиление кровотока в подслизисто-слизистом слое прямой кишки, несмотря на то, что при эндоскопическом исследовании могут отсутствовать данные об активности воспалительного процесса. Полученные результаты дают количественную оценку состояния воспалённой прямой кишки и сформированного тонкокишечного резервуара, что позволяет корректировать проводимое консервативное лечение язвенного колита, планировать оптимальные сроки выполнения этапов хирургического лечения.

Ключевые слова: язвенный колит, ультрасонография, доплерография, хирургическое лечение, тонкокишечный резервуар.

M.V. Timerbulatov, A.A. Ibatullin, A.V. Kulyapin,
R.R. Sufiyarov, L.R. Aitova, R.R. Eybov, E.M. Aminova
**INSTRUMENTAL MONITORING OF MORFOFUNCTIONAL CHANGES
IN THE INTESTINE OF PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS**

The indices of intraluminal ultrasonography and dopplerometry were studied in 24 patients with ulcerative colitis who underwent surgical treatment. The wall thickness and blood flow rates in the mesentery and the wall of the affected rectum and small bowel reservoir were evaluated at various stages of surgical treatment. In the patients included in the study, the wall thickness and blood flow velocity in the rectum differed from this indicator after the different stages of surgical treatment. These indicators in the formed reservoir increased after the final stage of surgical treatment. During the evaluation of the results obtained with ultrasonography with Doppler, wall thickening is detected, blood flow is increased in the submucosal mucous layer of the rectum, despite the fact that during endoscopy there may be no data on the activity of the process. The results obtained allow us to quantify the condition of the inflamed rectum and the formed small intestinal reservoir, which allows to correct the conservative treatment of ulcerative colitis, to plan the optimal timing of the stages of surgical treatment.

Key words: ulcerative colitis, ultrasonography, dopplerography, surgical treatment.

Язвенный колит (ЯК) характеризуется непрерывным поражением толстой кишки [1]. Важными социальными особенностями этого заболевания являются: молодой трудоспособный возраст пациентов с пиком заболеваемости в 20–30 лет, снижение качества жизни из-

за развития осложнений и необходимости повторного стационарного лечения [2–4]. На данный момент основные диагностические позиции сохраняют рентгенологические и эндоскопические методы исследования. Представляется целесообразным применение эндо-

ректальной эхографии у больных язвенным колитом, поскольку поражение прямой кишки является наиболее характерным признаком заболевания [5].

Целью исследования явилось изучение эхографических и доплерографических характеристик активного воспаления при язвенном колите по данным внутрисосудистой ультрасонографии на различных этапах хирургического лечения.

Материал и методы

На базе ГБУЗ РБ ГKB № 21 г. Уфы было обследовано 24 пациента мужского и женского пола в возрасте от 22 до 56 лет, перенёсших хирургическое лечение по поводу язвенного колита. Все исследуемые были разделены на 4 группы: первую составили пациенты на высоте обострения непосредственно перед оперативным лечением, вторую – после проведения колэктомии, третью – после формирования резервуара и четвертую – после реконструктивно-восстановительной операции (РВО). Критерием оценки воспаления были толщина стенки кишки и наличие венозного кровотока, а также скорость артериального кровотока. Статистическую обработку данных проводи-

ли с помощью программы "Statistica 10". Округление цифровых величин проводили до значимых значений.

Первая группа: толщина стенки прямой кишки до колэктомии на высоте обострения составляла $0,77 \pm 0,07$ см, максимальная скорость кровотока (V_{max}) – $17,51 \pm 1,45$ см/с.

Вторая группа: после первого этапа оперативного лечения толщина стенки была $0,73 \pm 0,075$ см, скорость кровотока – $15,26 \pm 1,56$ см/с.

Третья группа: у пациентов со сформированным резервуаром оцениваются не только оставшийся участок прямой кишки, но и резервуар для оценки возможных воспалительных явлений в нём. Толщина стенки культи прямой кишки составляла $0,74 \pm 0,069$ см, V_{max} – $14,89 \pm 1,52$ см/с, толщина стенки резервуара $0,19 \pm 0,01$ см, скорость кровотока $13,63 \pm 0,31$ см/сек.

Четвёртая группа: на заключительном этапе мониторинга пациенты после проведения РВО. Толщина стенки была $0,75 \pm 0,68$ см, V_{max} в культе $17,97 \pm 1,6$ см/сек, толщина резервуара $0,31 \pm 0,013$ см и скорость кровотока в стенке $17,07 \pm 0,37$ см/с (см. таблицу).

Таблица

Инструментальный мониторинг с применением ультразвуковых технологий с доплерометрией (M±s, n=24)

Показатели	Этапы инструментального мониторинга			
	до колэктомии	после колэктомии	формирование резервуара	закрытие стомы
Толщина стенки прямой кишки, см	$0,77 \pm 0,07$	$0,73 \pm 0,075$	$0,74 \pm 0,069$	$0,75 \pm 0,68$
V_{max} в стенке прямой кишки, см/с	$17,51 \pm 1,45$	$15,26 \pm 1,56$	$14,89 \pm 1,52$	$14,97 \pm 1,6$
Толщина резервуара, см	–	–	$0,19 \pm 0,01$	$0,31 \pm 0,013$
V_{max} в стенке резервуара, см/с	–	–	$13,63 \pm 0,31$	$17,07 \pm 0,37$; $P < 0,05$

Результаты и обсуждение

Одним из характерных признаков ЯК в стадии воспаления по данным ультрасонографии с доплерографией было утолщение стенки прямой кишки. Толщина стенки составила в среднем $0,77 \pm 0,07$ см и достоверно отличалась от данного показателя в группах на различных этапах оперативного лечения ($p < 0,001$). Различия в толщине стенки прямой кишки показаны на рис. 1. У всех пациентов с активным воспалительным процессом исследование органной гемодинамики методом ЦДК выявило усиление кровотока в стенке прямой кишки. Показатели кровотока представлены на рис. 2.

Показатели состояния резервуара на различных этапах оперативного лечения говорят о том, что после РВО происходят утолщение стенки прямой кишки и усиление кровотока (рис. 3 и 4).

При оценке полученных результатов при ультрасонографии с доплерографией выявляются утолщение стенки и усиление

кровотока в подслизисто-слизистом слое прямой кишки, несмотря на то, что при эндоскопическом исследовании могут отсутствовать данные об активности процесса.

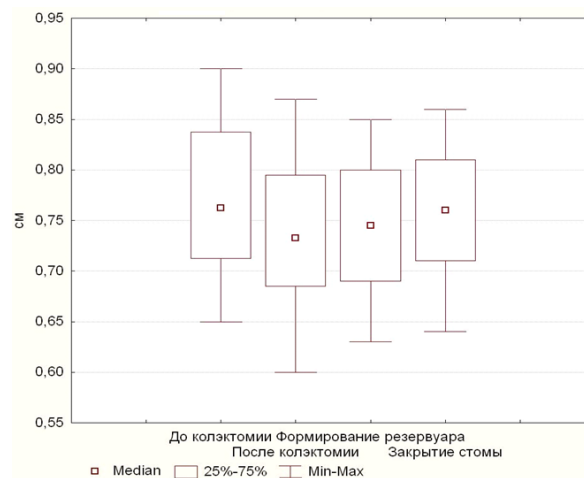


Рис. 1. Толщина стенки прямой кишки на различных этапах хирургического лечения

После проведения консервативной терапии и наступления клинической ремиссии

наблюдаются уменьшение толщины слизистой оболочки, повышение её эхогенности, снижение интенсивности кровотока, что свидетельствует о снижении воспалительного процесса и готовности пациента к своевременной восстановительной операции.

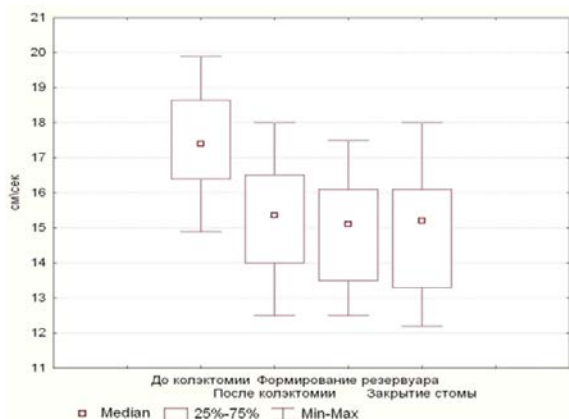


Рис. 2. Скорость кровотока на различных этапах хирургического лечения

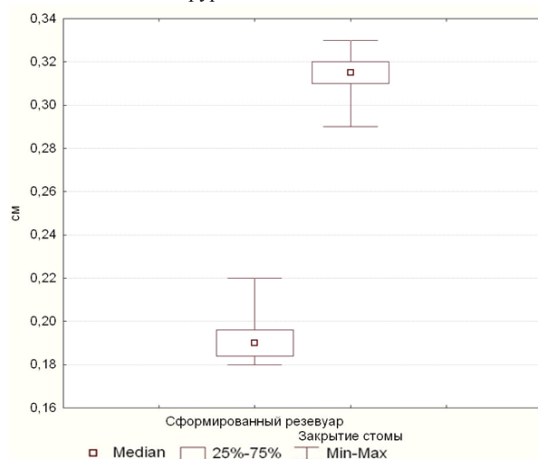


Рис. 3. Толщина стенки резервуара после его формирования и закрытия стомы

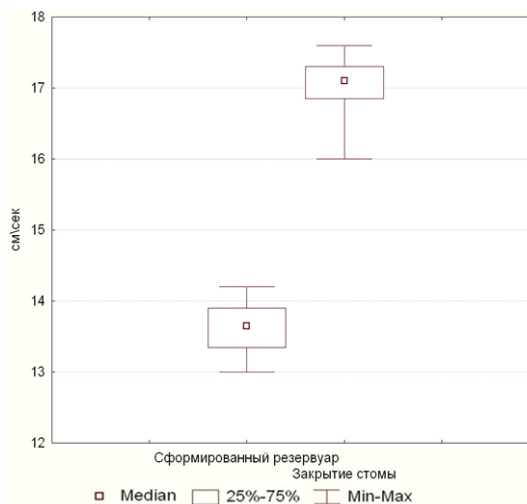


Рис. 4. Скорость кровотока в резервуаре после его формирования и закрытия стомы

Выводы

Полученные результаты дают возможность провести количественную оценку состояния стенки прямой кишки и сформированного тонкокишечного резервуара, что позволяет корректировать проводимое консервативное лечение язвенного колита и планировать оптимальные сроки выполнения этапов хирургического лечения.

Сведения об авторах статьи:

Тимербулатов Махмуд Вилевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской хирургии с курсом колопроктологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрав России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)232-33-00.

Ибатуллин Артур Альберович – д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии с курсом колопроктологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрав России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: art-ibatullin@yandex.ru.

Куляпин Андрей Владиславович – к.м.н., врач-колопроктолог, зав. отделением колопроктологии ГБУЗ РБ ГКБ №21. Адрес: 450000, г. Уфа, Лесной проезд, 3.

Суфияров Ришат Ринатович – врач-колопроктолог отделения колопроктологии ГБУЗ РБ ГКБ № 21 г. Уфа, аспирант кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрав России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Хирург79@mail.ru.

Антова Лилия Ринатовна – к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии с курсом колопроктологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрав России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)232-33-00.

Эйбов Равшан Рамазанович – врач-колопроктолог отделения колопроктологии ГБУЗ РБ ГКБ № 21 г. Уфа, аспирант кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрав России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: ravshan.eybov@mail.ru.

Аминова Элина Мударисовна – врач-колопроктолог отделения колопроктологии ГБУЗ РБ ГКБ № 21 г. Уфа, аспирант кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрав России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: gibehlina@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гастроэнтерология. Национальное руководство / В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 754 с.
2. Дуброва, С.Э. Болезнь Крона тонкой кишки / С.Э. Дуброва, Г.А. Сташук, Ю.В. Горбачева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология – 2014. – 104(4):60- С.2.
3. Румянцев, В.Г. Язвенный колит: руководство для врачей / В.Г. Румянцев. – М.: МИА, 2009. – 424 с.
4. Савушкина Н.Ю. Возможности метода ультрасонографии в диагностике неспецифического язвенного колита: дис. ...канд. мед. наук. – Казань: Казан. гос. мед. акад. МЗ Рос. Федерации, 2004. – 23с.
5. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. Crohns Colitis // Dignass A [et al.] 2012;6(10):965-90. doi: 10.1016/j.crohns.2012.09.003.

REFERENCES

1. Gastroenterologiya. Nacional'noe rukovodstvo / V.T. Ivashkin, T.L. Lapina. – M.: GEHOTAR-Media, 2008. – 754 c. (In Russ).
2. Dubrova, S.EH Bolezn' Krona tonkoj kishki /S.EH. Dubrova, G.A. Stashuk, YU.V. Gorbacheva//EHksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya – 2014. – 104(4):60- S.2. (In Russ).
3. Rumyanec, V.G. YAzvennyj kolit: rukovodstvo dlya vrachej/ V.G. Rumyanec. – M.: MIA, 2009. – 424 s. (In Russ).
4. Savushkina N.YU. Vozmozhnosti metoda ul'trasonografii v diagnostike nespecificeskogo yazvennogo kolita: dis. ...kand. med. nauk. – Kazan': Kazan. gos. med. akad. MZ Ros. Federacii, 2004. – 23s. (In Russ).
5. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. Crohns Colitis // Dignass A [et al.] 2012; 6(10):965–90. doi: 10.1016/j.crohns.2012.09.003.

УДК 617.713

© Л.Р. Марванова, 2018

Л.Р. Марванова

**НОВЫЙ СПОСОБ ФОРМИРОВАНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА
ДЛЯ ЗАДНЕЙ АВТОМАТИЗИРОВАННОЙ ПОСЛОЙНОЙ КЕРАТОПЛАСТИКИ
В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ЭПИТЕЛИАЛЬНО-ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ
ДИСТРОФИЕЙ РОГОВИЦЫ**

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

Цель исследования – проведение сравнительного анализа результатов задней автоматизированной послойной кератопластики (ЗАПК), выполненной с применением разных видов микрокератомов у пациентов с эпителиально-эндотелиальной дистрофией (ЭЭД) роговицы.

В исследование вошли 56 пациентов (56 глаз) с ЭЭД роговицы, которым выполнена ЗАПК в Уфимском НИИ глазных болезней в период с 2011 по 2016 гг. Основная группа – 29 пациентов (29 глаз), которым выполнена ЗАПК с применением трансплантата, изготовленного с помощью микрокератома PocketMaker («DiopTex GmbH», Австрия). Группа контроля – 27 пациентов (27 глаз), у которых изготовление трансплантата выполнено с помощью микрокератома Moria (Франция) по стандартной методике.

Через 12 месяцев после ЗАПК в основной группе достигнуто повышение скорректированной остроты зрения до 0,8 по сравнению с контролем 0,6 ($p < 0,01$). Снижение плотности эндотелиальных клеток роговицы (ПЭК) у пациентов основной группы составило 34% (1963 ± 354 кл/мм²), в контрольной группе – 40% (1789 ± 172 кл/мм², $p < 0,01$) по сравнению с исходными значениями (2976 ± 240 клеток/мм²).

Сравнительный анализ показал преимущества применения трансплантатов, изготовленных с помощью микрокератома PocketMaker, по сравнению с микрокератомом Moria при ЗАПК, что подтверждается морфологическими и функциональными результатами. Приживаемость трансплантата через 12 месяцев в основной группе составила 89,7%, в группе контроля – 81,5%.

Ключевые слова: эпителиально-эндотелиальная дистрофия роговицы, буллезная кератопатия, задняя автоматизированная послойная кератопластика, Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK), плотность эндотелиальных клеток.

L.R. Marvanova

**NEW METHOD OF GRAFT FORMATION FOR POSTERIOR AUTOMATED
LAMELLAR KERATOPLASTY IN THE TREATMENT OF PATIENTS
WITH EPITHELIAL AND ENDOTHELIAL CORNEAL DYSTROPHY**

Purpose of the study was to conduct a comparative analysis of the results of the posterior automated lamellar keratoplasty (PALK), performed using different types of microkeratomes in patients with epithelial and endothelial corneal dystrophy (EECD).

The study included 56 patients (56 eyes) with EECD, who underwent PALK in Ufa Eye Research Institute between 2011 and 2016. The main group consisted of 29 patients (29 eyes) who underwent PALK using a graft made of PocketMaker microkeratome (DiopTex GmbH, Austria). The control group consisted of 27 patients (27 eyes), in which the stage of graft dissection was performed using a Moria microkeratome (France) according to the standard procedure.

An increase in the corrected visual acuity was achieved up to 0.8 in the main group compared to the control 0.6 ($p < 0.01$) 12 months after PALK. The decrease in endothelial cell density (ECD) was 34% (1963 ± 354 cells / mm²) in the main group and 40% (1789 ± 172 cells / mm², $p < 0.01$) in the control group compared to baseline values (2976 ± 240 cells / mm²).

A comparative analysis showed the advantages of using grafts made of the PocketMaker microkeratome compared to Moria during PALK, confirmed by morphological and functional results. Transplantability in 12 months was 89,7% in the main group and 81,5% in the control group.

Key words: Epithelial and endothelial corneal dystrophy, bullous keratopathy, posterior automated lamellar keratoplasty, descemet-stripping automated endothelial keratoplasty, endothelial cells density.

Эпителиально-эндотелиальная дистрофия (ЭЭД) роговицы, или буллезная кератопатия (БК), – это заболевание, связанное с формированием хронического отека роговицы, сопровождающееся постепенным снижением остроты зрения и болевым синдромом. Причиной ЭЭД роговицы является патологическое необратимое уменьшение количества

клеток эндотелия роговицы, при котором нарушается барьерная и насосная функции последнего. Лечение ЭЭД роговицы остается важной проблемой офтальмологии, учитывая полиэтиологичность заболевания и прогрессирующий характер течения.

Научно-технические разработки в области офтальмохирургии, характеризующиеся

современным высококласным оборудованием и инструментарием, высоким уровнем хирургии с применением малых разрезов, вискоэластиков, гибких интраокулярных линз (ИОЛ), сокращающих время оперативного вмешательства и минимизирующих послеоперационную травму, позволили по-новому взглянуть на проблему пересадки роговицы [2-5,18].

Идея пересадки изолированных задних слоев роговицы была предложена в 60-е годы XX века. В 1998 г. Melles G.R.J. с соавт. впервые описали технику замены внутренних слоев роговицы путем механического расслаивания [17]. Впоследствии эта методика была усовершенствована и получила название задней автоматизированной послойной кератопластики (ЗАПК) или больше известной под названием Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK) [6-12].

В настоящее время DSAEK благодаря безопасности и воспроизводимости [22-24], а также стабильным визуальным и топографическим результатам остается наиболее часто выполняемой операцией среди других модификаций задней послойной кератопластики [15,18].

Внедрение новых хирургических подходов в выполнении задней автоматизированной послойной кератопластики (ЗАПК) характеризуется вариабельностью и совершенствованием технических приемов по формированию, имплантации и фиксации роговичного трансплантата и научно обосновывается проведение операции с минимально тонким трансплантатом. Так, в клинической практике используют формирование эндокератотрансплантата: неавтоматизированное (мануальное) и автоматизированное с использованием микрокератомов и фемтосекундного лазера [8,12-17,19-22,25-27].

В Уфимском НИИ глазных болезней предложен новый способ изготовления роговичного трансплантата для выполнения задней автоматизированной послойной кератопластики при БК [1]. Трансплантат получен с помощью микрокератома PocketMaker («Dioptex GmbH», Австрия) из цельного кадаверного глазного яблока.

Цель исследования – провести сравнительный анализ результатов задней автоматизированной послойной кератопластики, выполненной с применением микрокератомов PocketMaker («Dioptex GmbH», Австрия) и Moria (Франция) у пациентов с эпителиально-эндотелиальной дистрофией роговицы.

Материал и методы

В исследование вошли 56 пациентов (56 глаз) с ЭЭД роговицы I–III стадий, кото-

рым выполнена задняя автоматизированная послойная кератопластика в Уфимском НИИ глазных болезней в период с 2011 по 2016 гг.

Распределение пациентов по полу было следующим: мужчин было 24 (42,9%), женщин – 32 (57,1%).

Всем пациентам до операции проводилось комплексное офтальмологическое обследование: визометрия, авторефрактометрия, кератотопография, тонометрия, биомикроскопия, ультразвуковое А- и В-сканирование, офтальмоскопия глазного дна. Стандартное офтальмологическое обследование было дополнено лазерной конфокальной биомикроскопией роговицы (HTR-III Heidelberg Retina Tomograph с роговичной насадкой «Rostok», Германия), оптической когерентной томографией (ОКТ) на аппарате Visante OCT, «Carl Zeiss» (Германия) переднего отрезка глаза до и после ЗАПК в сроки 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев. Сроки наблюдения после операции составили 36 месяцев. В отдаленные сроки (1 – 3 года) под наблюдением находилось 24 пациента (24 глаза, 42,8 %).

До и в ходе выполнения ЗАПК все роговичные трансплантаты были исследованы с помощью ультразвукового пахиметра «Nidek» (Япония) в центральной зоне.

Толщина трансплантата по данным ОКТ на 1-е-3-и сутки после операции, изготовленного с помощью микрокератома PocketMaker, составила 125 ± 37 мкм, а с помощью микрокератома Moria – 140 ± 45 мкм.

Сопутствующая патология была диагностирована в 45 (80,4%) глазах, из них катаракта в 11 (19,6%), глаукома – в 4 (4,2%), осевая миопия различной степени – в 9 (16%), гиперметропия различной степени – в 6 (10,7%), возрастная макулярная дегенерация – в 5 (9%), диабетическая ангиоретинопатия – в 6 (10,7%), ретрокорнеальная мембрана – в 4 (7,2%) глазах.

Возраст пациентов варьировал от 41 до 86 лет (средний возраст 67 ± 11 лет). В возрастных группах от 61 до 80 лет находилось 65% исследуемых пациентов. Основную группу составили 29 пациентов (29 глаз), которым выполнена ЗАПК с применением трансплантата, изготовленного с помощью микрокератома PocketMaker. В группу контроля вошли 27 пациентов (27 глаз), у которых операция выполнена с использованием подготовленного материала для восстановления роговицы глазного банка «АЙЛАБ», этап выкраивания трансплантата выполнен с помощью микрокератома Moria по стандартной общепринятой методике.

Характеристика микрокератома PocketMaker. Микрокератом PocketMaker состоит из вакуумного кольца, аппликатора, наконечника с ультратонким алмазным лезвием, которое движется в плоскости реза, контрольного устройства, а также прозрачного аппланатора. На вершине аппланатор имеет увеличивающую линзу, позволяющую хирургу следить за процессом реза роговицы. После наложения вакуумного кольца прикрепляется аппликатор, с которым состыковывается аппланатор. Глубина кармана, формируемого в роговице, задается аппланатором, диаметр может варьировать от 4 до 10 мм. Движения алмазным лезвием осуществляются по спирали изнутри наружу, постепенно захватывая всю центральную часть роговицы.

Техника изготовления трансплантата (оригинальная методика, патент РФ № 2456969). Изготовление трансплантата проводили в стерильных условиях из цельного кадаверного яблока, энуклеированного не позднее 12 часов после смерти донора.

Хирургическую технику формирования трансплантата, представленного задними слоями роговицы, начинали с круговой перитомии конъюнктивы. Далее создавали гипертонус (~ 90 мм рт. ст.) кадаверного глазного яблока в течение всей процедуры. Для этого через культю зрительного нерва вводили физиологический раствор и накладывали зажим. Поверхность роговицы дезэпителизировали. Ультразвуковым пахиметром определяли толщину донорской роговицы в центральной зоне: при исходном среднем значении менее 600 мкм использовали аппланатор «450», создающий срез на глубине 450 мкм, а при толщине 600–650 мкм – аппланатор «500» мкм.

После проведения подготовительного этапа накладывали вакуумное кольцо на глазное яблоко и прикрепляли аппликатор PocketMaker, с которым состыковывали аппланатор. После создания вакуума деликатно помещали верификатор лезвия микрокератома PocketMaker в направляющую выемку аппликатора и формировали карман в строме роговицы на заданной глубине. После диссекции роговицы микрошпателем проводили ревизию сформированного кармана на отсутствие перетяжек. Завершали выкраивание трансплантата иссечением корнеосклерального лоскута диаметром 16 мм при помощи трепана. Таким образом, созданный трансплантат был представлен задней порцией стромы, десцеметовой мембраной и эндотелием в центральной его части с лимбально-склеральным ободком. В таком виде он и подвергался консервации. Иссе-

чение от периферической части выполняли в ходе операции. Наружные слои донорской роговицы, полученные в ходе формирования трансплантата, подвергались утилизации.

Срок хранения трансплантата при гипотермии (+4С °) составил в среднем 12±4,0 часа. Перфорация донорской роговицы, приведшая к выбраковке материала на этапе формирования трансплантата, выявлена в 4 (13,7%) глазах пациентов основной группы и в 5 (18,5%) – контрольной группы.

Ход операции

При недостаточной визуализации деталей передней камеры в 19 глазах (34%) микрошпателем удаляли отечный эпителий. На меридиане 10 часов в 0,5–1,0 мм от лимба производили насечку склеры и тоннельный разрез длиной 2–2,5 мм. Выполняли десцеметорексис диаметром от 7,0 до 9,0 мм. На 6 часах через парацентез роговицы в переднюю камеру устанавливали ирригационную канюлю калибра 30G, соединенную с системой капельного введения физиологического раствора для поддержания тонуса глазного яблока. В изготовленном интраоперационно лоскуте, состоящем из задних слоев роговицы, в центре и лимбально-склерального ободка по периферии трепаном «Coronet» (Великобритания) высекали трансплантат необходимого диаметра (7–8,5 мм). Тоннельный разрез продлевали до 4,5 мм для имплантации эндотрансплантата с помощью картриджа Endoglide «Coronet», (Великобритания). В картридже трансплантат позиционировали эндотелием вверх.

Завершали операцию введением воздуха в переднюю камеру реципиента для фиксации трансплантата и наложением 1-го склерального узлового шва.

Результаты и обсуждение

До операции пациенты обеих групп предъявляли жалобы на светобоязнь, слезотечение, чувство инородного тела. Острота зрения до операции в 32 (57%) глазах варьировала от правильной светопроекции до 0,04, в 12 (21,5%) – 0,05–0,1, в 12 (21,5%) глазах – 0,2–0,3.

Во время выполнения операции проводили разделение передних синехий, при котором наблюдались геморрагии сосудов радужки. Осложнение имело место в обеих группах исследования – 10 (17,8%) глаз: в 4-х (13,7%) глазах основной группы и 6 (22,2%) – контрольной группы. В течение суток на фоне назначения препаратов из группы ангиопротекторов сгустки крови рассосались.

В ходе выполнения ЗАПК на этапе имплантации трансплантата в контрольной

группе были в 1 (3,7%) случае инверсное расправление трансплантата и его фиксация эндотелиальной стороной к задней поверхности роговицы реципиента. Это привело к ранней несостоятельности трансплантата и потребовало проведения повторной ЗАПК.

В раннем послеоперационном периоде (через 1-2 часа после операции) у пациентов обеих групп имело место развитие зрачкового блока с офтальмогипертензией в 2 (3,6%) глазах: в 1 (3,4 %) глазу у пациента основной группы и в 1 (3,7%) – группы контроля. Данное осложнение устранено удалением избытка воздуха иглой 27G через парацентез в верхнем секторе роговицы.

Среди специфических осложнений ЗАПК различали смещение трансплантата, которое может быть полным (дислокация) или частичным (диастаз), расположенное в центре или на периферии роговицы. В группе контроля в 1 (3,7%) глазу произошла дислокация трансплантата, которая характеризовалась полной его отслойкой. Осложнение устранили повторным введением в переднюю камеру воздуха и назначением пациенту постельного режима. В основной группе подобного осложнения не наблюдали.

В группах сравнения выявлен диастаз трансплантата по центру – 5 (8,9%) глаз: в основной группе в 2-х (6,9 %) глазах, в группе контроля – в 3-х (11,1%). Диастаз по периферии трансплантата наблюдали в 6 (10,7%) глазах: в основной группе в 1 (3,4%) глазу, что достоверно меньше ($p<0,05$) по сравнению с группой контроля – в 5 (18,5%) глазах. При дислокации и центральном диастазе проводили дополнительную пневмокомпрессию, при периферическом – придерживались выжидательной тактики в течение 2-х дней с проведением медикаментозного лечения (мидриатики, кортикостероиды, осмотические препараты). При нарастании отека роговицы и трансплантата выполняли также тампонаду воздухом.

В первые сутки после операции в обеих группах при биомикроскопии отмечали уменьшение отека роговицы, трансплантат адаптирован к ложу реципиента, передняя камера средней глубины, равномерная. В течение первых 3-х дней после операции наблюдали повышение внутриглазного давления (ВГД) в 2-х (6,9%) глазах у пациентов основной группы и в 3-х (11,1%) – контрольной группы. ВГД было снижено медикаментозно дополнительным назначением в схему лечения гипотензивных препаратов местно и внутрь.

Таким образом, в группах сравнения наиболее часто встречаемым интраоперационными осложнениями были геморрагии сосудов радужки – 10 (17,8%,) глаз, в раннем послеоперационном периоде диастаз трансплантата (19,6%) и повышение ВГД (8,9%). Следует отметить, что периферический диастаз в основной группе наблюдали реже ($p<0,05$), чем в контрольной группе.

Полная регенерация эпителия роговицы наступила на 4-5-е сутки после операции в основной группе в 21 (72,5%) глазу, в группе контроля – в 17 (62,9%) глазах. На 6-7-е сутки – в основной группе в 7 (24,1%) глазах, в группе контроля – в 9 (33,3%) глазах. Завершение эпителизации в течение 10 дней отмечено в 1 (3,4%) глазу в основной группе и в 1 (3,7%) – в группе контроля.

По данным ОКТ у пациентов обеих групп в течение 12 месяцев после ЗАПК регистрировали уменьшение общей толщины роговицы с дальнейшей ее стабилизацией. Так, толщина роговицы в основной группе статистически значимо уменьшилась через 3 месяца после ЗАПК ($p<0,05$), с 678 ± 131 мкм исходно до 576 ± 28 мкм (рис. 1), тогда как в группе контроля через 6 месяцев с 685 ± 127 до 602 ± 27 мкм. Через год после операции данные пахиметрии роговицы стали сопоставимыми в обеих группах (табл. 1).

Таблица 1
Сравнительный анализ толщины роговицы в группах наблюдения, мкм

Сроки наблюдения	ЭД роговицы	
	основная группа	контрольная группа
До лечения	678 ± 131	685 ± 127
После лечения:		
1 месяц	623 ± 89	664 ± 75
3 месяца	$576\pm28^*$	631 ± 50
6 месяцев	$558\pm35^*$	$602\pm27^*$
12 месяцев	$542\pm28^*$	$551\pm26^*$

* Различия достоверны по сравнению с периодом до лечения ($p<0,05$).

Плотность эндотелиальных клеток роговицы (ПЭК) является одним из важных критериев жизнеспособности трансплантата. До операции плотность эндотелиальных клеток, измеренная с помощью компьютерного кератоанализатора «Konan EKA-04» (Япония), варьировала от 2270 до 3510 кл/мм², в среднем 2976 ± 240 клеток/мм².

В нашем исследовании через 12 месяцев после операции по данным конфокальной биомикроскопии динамическое снижение ПЭК (1963 ± 354 кл/мм²) в основной группе составило 34% и в контрольной группе (1789 ± 172 кл/мм²) 40%, что было достоверно меньше ($p<0,01$).

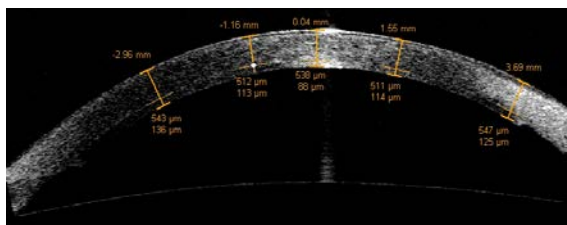


Рис. 1. ОКТ пациента основной группы через 3 месяца после ЗАПК (с применением микрокератома PocketMaker): трансплантат прилежит к задней поверхности роговицы реципиента, зона интерфейса "донор – реципиент" визуализируется в виде тонкой полоски, б – толщина трансплантата в центральной зоне – 88 мкм, по периферии – 136 и 125 мкм

Функциональные результаты проведенной ЗАПК оценивали у пациентов с прозрачным приживлением трансплантата (рис. 2). У большинства пациентов с ЭЭД роговицы до ЗАПК некорригированная острота зрения (НКОЗ) в среднем составила в обеих группах 0,1, корригированная острота (КОЗ) – 0,2. Получить достоверные данные клинической рефракции в 7 (24,1 %) глазах у пациентов ос-

новной группы и 8 (29,6%) – контрольной группы не представилось возможным из-за наличия аметропии в результате ранее проведенной операции по экстракции катаракты, повлекшей формирование рубца роговицы (до 10 мм).

Через 10 дней после ЗАПК в основной группе достигнуты более высокие средние значения НКОЗ и КОЗ по сравнению с контролем ($p < 0,01$). В основной группе среднее значение НКОЗ составило – $0,23 \pm 0,16$, в группе контроля – $0,13 \pm 0,15$, показатели КОЗ в основной группе составили $0,32 \pm 0,12$, в группе контроля – $0,2 \pm 0,14$. Сравнительный анализ динамики остроты зрения через месяц и в течение 12 месяцев после ЗАПК в обеих группах показал постепенное статистически значимое по сравнению с дооперационным периодом ($p < 0,05$, $p < 0,002$) повышение НКОЗ и КОЗ (табл. 2).

Таблица 2

Срок наблюдения	НКОЗ		КОЗ	
	основная	контрольная	основная	контрольная
До ЗАПК	$0,11 \pm 0,06$	$0,12 \pm 0,07$	$0,26 \pm 0,05$	$0,23 \pm 0,06$
Через 10 дней	$0,23 \pm 0,16$ ($p < 0,01$)	$0,13 \pm 0,15$	$0,32 \pm 0,12$ ($p < 0,01$)	$0,2 \pm 0,14$
» 1 месяц	$0,32 \pm 0,18^*$	$0,26 \pm 0,22^*$	$0,46 \pm 0,1^*$	$0,35 \pm 0,21^*$
» 3 месяца	$0,36 \pm 0,22^{**}$	$0,34 \pm 0,23^{**}$	$0,5 \pm 0,24^{**}$	$0,39 \pm 0,24^{**}$
» 6 месяцев	$0,44 \pm 0,24^{**}$	$0,42 \pm 0,25^{**}$	$0,65 \pm 0,21^{**}$	$0,54 \pm 0,22^{**}$
» 12 месяцев	$0,61 \pm 0,2^{**}$	$0,52 \pm 0,22^{**}$	$0,78 \pm 0,18^{**}$	$0,62 \pm 0,2^{**}$

* Различия статистически значимы по сравнению с дооперационными значениями ($p < 0,05$). ** Различия статистически значимы по сравнению с дооперационными значениями ($p < 0,002$).

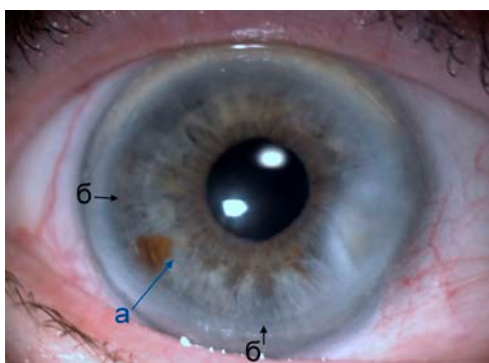


Рис. 2. Биомикроскопическая картина глаза реципиента через 12 месяцев после ЗАПК с применением микрокератома PocketMaker: а – трансплантат прозрачен; б – зона интерфейса визуализируется в виде тонкой полоски

Существенное повышение остроты зрения в обеих группах отмечали в течение первых 6 месяцев после операции. Параметры клинической рефракции через 12 месяцев после операции в основной и контрольной группах статистически значимо не различались (табл. 3), при этом показатели в основной группе были ниже.

В сроки от 1 года до 3-х лет помутнение трансплантата произошло в 3 (10,3%) глазах основной и в 5 (18,5%) глазах контрольной группы.

Эндотелиальная кератопластика в модификации ЗАПК остается лидирующим направлением в хирургии роговицы и выполняется при дистрофиях роговицы различного генеза. Преимуществами ЗАПК являются: селективная замена патологически измененных задней порции стромы, десцеметовой мембраны, эндотелия роговицы с сохранением интактной передней поверхности, низкий риск послеоперационных и инфекционных осложнений, удовлетворенность пациента оптическим результатом.

Таблица 3

Средние значения данных клинической рефракции у пациентов с ЭЭД роговицы через 12 месяцев после ЗАПК

Исследуемый параметр	Основная группа	Контрольная группа
Астигматизм, дптр	$1,67 \pm 1,25$	$1,8 \pm 1,45$
Сферический компонент, дптр	$1,4 \pm 1,57$	$1,5 \pm 1,62$
Роговичный астигматизм, дптр	$1,75 \pm 1,07$	$1,9 \pm 1,35$

Предложенный способ формирования трансплантата с применением микрокератома PocketMaker для ЗАПК отличается от известного возможностью формирования трансплантата из нативного глазного яблока с минимальной травмой эндотелия донорского материала. Наличие в системе микрокератома PocketMaker

аппланаторов позволяет формировать трансплантат, состоящий из стромы, десцеметовой мембраны и эндотелиоцитов с учетом кривизны роговицы реципиента, что снижает риск интра- и послеоперационных осложнений и обеспечивает быструю зрительную реабилитацию пациентов с ЭД роговицы с минимальным индуцированным астигматизмом.

Выживаемость трансплантата и послеоперационные осложнения сопоставимы с контрольной группой и данными литературы.

В настоящее время эндотелиальная кератопластика благодаря высокому уровню

развития офтальмохирургии стала доступна более широкому кругу хирургов.

Заключение

Разработан оригинальный малотравматичный метод формирования эндотрансплантата с использованием микрокератома PocketMaker, который может служить альтернативой стандартному способу. Сравнительный анализ применения микрокератомов PocketMaker и Moria показал, что через 12 месяцев потеря плотности эндотелиальных клеток составила 34 и 40%, прозрачное приживление трансплантата 89,7 и 81,5% соответственно.

Сведения об авторе статьи:

Марванова Луиза Рамилевна – научный сотрудник отделения хирургии роговицы и хрусталика ГБУ УфНИИ ГБ АН РБ. Адрес: г. Уфа, ул. Пушкина, 90. Тел.: 8(347)273-43-97. E-mail: lu-m@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бикбов, М.М. Способ одномоментного приготовления роговичных трансплантатов для ламеллярной и эндотелиальной кератопластики / М.М. Бикбов, Г.М. Бикбова // Патент на изобретение РФ № 2456969 от 27.07.2012.
2. Бикбов, М.М. Эктазии роговицы / М.М. Бикбов, Г.М. Бикбова. – М.: Апрель, 2011. – 162 с.
3. Малюгин, Б.Э. Первый опыт и клинические результаты задней автоматизированной послойной кератопластики (ЗАПК) с использованием предварительно выкроенных консервированных ультратонких роговичных трансплантатов / Б.Э. Малюгин, З. Мороз, С. Борзенко // Офтальмохирургия. – 2013. – № 3. – С.12-16.
4. Оганесян, О.Г. Эндокератопластика как альтернатива сквозной кератопластике / О.Г. Оганесян // Офтальмология. – 2009. – № 2. – С.15-21.
5. Труфанов, С.В. Современные возможности функциональной реабилитации больных с буллезной кератопатией и сопутствующей глаукомой на основе эндотелиальной кератопластики / С.В. Труфанов, С.А. Маложен // Вестник офтальмологии. – 2014. – № 2. – С. 27-31.
6. Acar, B. Comparison of Sulfur Hexafluoride and Air for Donor Attachment in Descemet Stripping Endothelial Keratoplasty in Patients With Pseudophakic Bullous Keratopathy / B. Acar, O. Muftuoglu, S. Acar // Cornea. – 2014. – Vol. 33, № 3. – P. 219-222.
7. Aldave, A. Outcomes After DSEK in 101 Eyes With Previous Trabeculectomy and Tube Shunt Implantation / A. Aldave, J. Chen, A. Zaman [et al.] // Cornea. – 2014. – Vol.33, № 3. – P. 320-324.
8. Bikbov, M. Outcomes of Descemet stripping pocketmaker endothelial keratoplasty in the pseudophakic bullous keratopathy treatment / M. Bikbov, G. Bikbova L. Marvanova. – Milan - 3rd Eurocornea congress. – 2012.
9. Duman, F. Indications and outcomes of corneal transplantation in geriatric patients / F. Duman, M. Kosker, K. Suri // Am J Ophthalmol. – 2013. – Vol.156. – P.600-607.e2 doi: 10.1016/j.ajo.2013.04.034.
10. De Sanctis, U. Wave-Like Opacities at the Interface After Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty / U. De Sanctis, L. Brusasco, F. Grignolo // Cornea. – 2012. – Vol.31, №11. – P.1335-1338.
11. Ferrendelli, J. Endothelial Keratoplasty [Электронный ресурс] / J. Ferrendelli // Kaneka Corp, Settsu Osaka Japan, 2012. – Режим доступа: http://www.fepblue.org/downloads/9_03_22_Endothelial_Keratoplasty.pdf.
12. Gorovoy M.S. Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty / M.S. Gorovoy // Cornea. – 2006. – 26. – P.886-889.
13. Iwama, Y. Factor limiting the visual outcome after Descemet stripping automated endothelial keratoplasty: comprehensive analysis including the graft position and irregularity / Y. Iwama, T. Soma, N. Maeda // Cornea. – 2018. – Vol. 37. – №1. – P. 20-27.
14. Hood C., Soong H. Prone Positioning to Facilitate Graft Adherence in the Late Postoperative Period After Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty / C. Hood, H. Soong // Cornea. – 2014. – Vol. 33, № 6. – P. 628-629.
15. Nakagawa, H. Clinical outcomes in descemet stripping automated endothelial keratoplasty with internationally shipped pre-cut donor corneas / H. Nakagawa, T. Inatomi, O. Hieda // Am J Ophthalmol. – 2014. – Vol.157. – P. 50-5.e1.
16. Nakatani, S. Descemet stripping automated endothelial keratoplasty using corneas from elderly donors / S. Nakatani, A. Murakami // Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. – 2016. – Vol. 254. – № 6. – P.1135-1140.
17. Melles, G. A surgical technique for posterior lamellar keratoplasty / G. Melles, F. Eggink, F. Lander // Cornea. – 1998. – Vol. 17. – P. 618-626.
18. Nuijts, R. Exciting times for corneal surgeons // EUROTİMES. – 2009. – Vol. 14, № 4. – P. 1.
19. Pedersen, I.B. Graft rejection and failure following endothelial keratoplasty (DSAEK) and penetrating keratoplasty for secondary endothelial failure / I.B. Pedersen, A. Ivarsen, J. Hjortdal // Acta Ophthalmol. – 2015. – Vol. 93. – P.172-177.
20. Sharma, N. Descemet stripping automated endothelial keratoplasty / N. Sharma P.K. Maharana, S. Singhi // Indian J Ophthalmol. – 2017. – Vol. 65, №3. – P.198-209.
21. Tan, J.C. Evolving indications for and trends in keratoplasty in British Columbia, Canada, from 2002 to 2011: A 10 year review / J.C. Tan, S.P. Holland, P.J. Dubord // Cornea. – 2014. – Vol.33. – P.252-256.
22. Terry, M.A. Endothelial keratoplasty: Prospective, randomized, masked clinical trial comparing an injector with forceps for tissue insertion / M.A. Terry, M.D. Straiko, J.M. Goshe // Am J Ophthalmol. – 2013. – Vol.156, №1. – P. 61-68.e3.
23. Terry, M. Endothelial Keratoplasty: Why Aren't We All Doing Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty? // Cornea. – 2012. – Vol. 31, № 5. – P. 469-471.
24. Titiyal, J.S. Sutureless clear corneal DSAEK with a modified approach for preventing pupillary block and graft dislocation: Case series with retrospective comparative analysis / J.S. Titiyal, S.I. Tinwala, H. Shekhar // Int Ophthalmol. – 2015. – Vol.35. – P. 233-240.
25. Toyama, T. New Graft Insertion for Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty / T. Toyama, T. Honda, N. Usui // Cornea. – 2014. – Vol. 33. – P. 423-435.
26. Woodward, M. Effect of Microkeratome Pass on Tissue Processing for Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty / M. Woodward, M. Titus R. Shtein // Cornea. – 2014. – Vol. 33. – № 5. – P. 507-509.

REFERENCES

1. Bikbov, M. M. Method of single-step preparation of corneal grafts for lamellar and endothelial keratoplasty / M.M. Bikbov, G.M. Bikbova // Patent na izobretenie RF №2456969 ot 27.07.2012. (In Russ.).

2. Bikbov M.M. Ektazii rogovitsy (Corneal ectasia) / M.M. Bikbov, G.M. Bikbova. – M.: Aprel'; 2011:162 p. (In Russ).
3. Malyugin B.E., Moroz Z., Borzenok S.A. First experience and clinical results of DSAEK utilizing the pre-cut ultrathin grafts. *Oftal'mokhirurgiya*. 2013, №3, p.12-16. (In Russ).
4. Oganessian O.G. Endothelial keratoplasty as alternative penetrating rekeratoplasty. *Oftal'mologiya*. 2009, №2, p.15-21. (In Russ.).
5. Trufanov S.V., Malozhen S.A. Modern endothelial keratoplasty-based options for visual rehabilitation of patients with bullous keratopathy and concomitant glaucoma. *Vestnik oftal'mologii*. 2014, №2, p.27-31. (In Russ.).
6. Acar, B. Comparison of Sulfur Hexafluoride and Air for Donor Attachment in Descemet Stripping Endothelial Keratoplasty in Patients With Pseudophakic Bullous Keratopathy. *Cornea*. 2014, vol. 33, № 3, p. 219-222. (in Eng.) doi: 10.1097/ICO.0000000000000049.
7. Aldave A., Chen J., Zaman A. [et al.] Outcomes After DSEK in 101 Eyes With Previous Trabeculectomy and Tube Shunt Implantation // *Cornea*. 2014, vol.33, №3, p.320-324.(in Eng.) doi: 10.1097/ICO.0000000000000028.
8. Bikbov M., Bikbova G., Marvanova L. Outcomes of Descemet stripping pocketmaker endothelial keratoplasty in the pseudophakic bullous keratopathy treatment. - Milan - 3rd Eurocornea congress. – 2012. (In Russ).
9. Duman F, Kosker M, Suri K. Indications and outcomes of corneal transplantation in geriatric patients // *Am J Ophthalmol*.2013,vol.156, p.600-607.e2 (in Eng.) doi: 10.1016/j.ajo.2013.04.034.
10. De Sanctis U, Brusasco L, Grignolo F. Wave-Like Opacities at the Interface After Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty / *Cornea*. 2012, vol. 31, №11, p.1335-1338. (in Eng.) doi: 10.1097/ICO.0b013e31825034e6.
11. Ferrendelli, J. Endothelial Keratoplasty. Kaneka Corp, Settsu Osaka Japan, 2012. – Режим доступа: http://www.fepblue.org/downloads/9_03_22_Endothelial_Keratoplasty.pdf.
12. Gorovoy MS. Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty. *Cornea*. 2006, vol.25, №8, p.886-889. (in Eng.)
13. Iwama Y., Soma T., Maeda N. Factors Limiting the Visual Outcome After Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty: Comprehensive Analysis Including the Graft Position and Irregularity. *Cornea*. 2018, vol.37, №1, p.20-27. (in Eng.) doi: 10.1097/ICO.0000000000001424.
14. Hood C., Soong H. Prone Positioning to Facilitate Graft Adherence in the Late Postoperative Period After Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. *Cornea*. 2014, vol.33, №6, p.628-629. (in Eng.) doi: 10.1097/ICO.0000000000000105.
15. Nakagawa H, Inatomi T, Hieda O. Clinical outcomes in descemet stripping automated endothelial keratoplasty with internationally shipped precut donor corneas. *Am J Ophthalmol*. 2014, vol. 157, p.50-5.e1. (in Eng.) doi: 10.1016/j.ajo.2013.09.016.
16. Nakatani S., Murakami A. Descemet stripping automated endothelial keratoplasty using corneas from elderly donors // *Graefes's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2016, vol.254, №6, p.1135-1140. (in Eng.) doi: 10.1007/s00417-016-3317-y.
17. Melles GR, Eggink FA, Lander F A surgical technique for posterior lamellar keratoplasty. *Cornea*. 1998, vol.17, №6, p.618-26. (in Eng.)
18. Nuijts R. Exciting times for corneal surgeons. *EUROTİMES*. 2009, Vol.14, №4. - P. 1. (in Eng.)
19. Pedersen IB, Ivarsen A, Hjortdal J. Graft rejection and failure following endothelial keratoplasty (DSAEK) and penetrating keratoplasty for secondary endothelial failure. *Acta Ophthalmol*. 2015, vol.93, №2, p.172-177. (in Eng.) doi: 10.1111/aos.12518.
20. Sharma N., Maharana P.K., Singhi S. Descemet stripping automated endothelial keratoplasty// *Indian J Ophthalmol*.2017, vol.65, №3), p.198–209. (in Eng.)
21. Tan JC, Holland SP, Dubord PJ. Evolving indications for and trends in keratoplasty in British Columbia, Canada, from 2002 to 2011: A 10 year review. *Cornea*. 2014, vol.33, p.№3, p.252-256. (in Eng.) doi: 10.1097/ICO.0000000000000066.
22. Terry MA, Straiko MD, Goshe JM. Endothelial keratoplasty: prospective, randomized, masked clinical trial comparing an injector with forceps for tissue insertion. *Am J Ophthalmol*. 2013, vol.156, №1, p.61-68.e3. (in Eng.) doi: 10.1016/j.ajo.2013.01.025.
23. Terry, M. Endothelial Keratoplasty: Why Aren't We All Doing Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty? *Cornea*. 2012, vol.31, №5, p.469-471. (in Eng.) doi: 10.1097/ICO.0b013e31823f8ee2.
24. Titiyal JS, Tinwala SI, Shekhar H. Sutureless clear corneal DSAEK with a modified approach for preventing pupillary block and graft dislocation: Case series with retrospective comparative analysis. *Int Ophthalmol*. 2015, vol.35, №2, p.233-240. (in Eng.) doi: 10.1007/s10792-014-9941-9.
25. Toyama T, Honda N, Usui T. New graft inserter for descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *Cornea*. 2014, vol.33, №4, p.432-435. (in Eng.) doi: 10.1097/ICO.0000000000000073.
26. Woodward M., Titus M., Shtein R. Effect of Microkeratome Pass on Tissue Processing for Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. *Cornea*. 2014, vol.33, №5, p.507-509. (in Eng.) doi: 10.1097/ICO.0000000000000093.

УДК 616.12-009.72:612.171.7+615.22

© Д.Ю. Константинов, П.Ю. Галин, 2018

Д.Ю. Константинов, П.Ю. Галин
**ВЛИЯНИЕ МЕЛЬДОНИЯ НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ
 СТЕНОКАРДИТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ
 С КОРРИГИРОВАННЫМИ ПРИОБРЕТЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА**
*ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Оренбург*

Лечение стенокардитического синдрома при патологии клапанов сердца вызывает существенные трудности, поскольку хирургическая коррекция пороков сердца не всегда сопровождается уменьшением стенокардитической симптоматики, а использование антиангинальных препаратов гемодинамического действия нередко противопоказано или сопровождается большим количеством побочных эффектов, ограничивающих их применение. Под динамическим наблюдением находилось 40 пациентов с приобретенными пороками сердца, подвергнутых кардиохирургической коррекции клапанной патологии. В группе обследованных после оперативного лечения дополнительно был назначен препарат негемодинамического действия мельдоний в капсулах в дозировке 500 мг, 2 раза в день. В контрольной группе использовалась стандартизированная терапия, включавшая нитраты, бета-блокаторы, антиагреганты. Курс лечения и длительность наблюдения составили 6 месяцев. При оценке качества жизни спустя 6 месяцев после протезирования клапана у пациентов, принимающих препарат мельдоний, отмечались существенное увеличение толерантности к физической нагрузке и снижение частоты приступов болей за грудиной по сравнению с пациентами контрольной группы. Таким образом, назначение мельдония уменьшает частоту клинических проявлений синдрома преходящей ишемии миокарда, улучшает качество жизни больного, повышает переносимость физических нагрузок, способствует снижению функционального класса стенокардитического синдрома.

Ключевые слова: стенокардия, приобретенные пороки сердца, мельдоний.

THE EFFECT OF MELDONIUM ON THE CLINICAL COURSE OF ANGINA PECTORIS IN PATIENTS WITH CORRECTED ACQUIRED HEART DEFECTS

Treatment of the syndrome of angina in valvular heart disease causes certain difficulties, because surgical correction of heart defects is not always accompanied by a decrease in anginal symptoms, and the use of antianginal drugs with hemodynamic action is often contraindicated or is accompanied by a large number of side effects that limit their use. Under dynamic observation there were 40 patients with acquired heart defects who underwent cardiac surgery for valvular pathology. In the treatment group after surgery, an additional drug of non-hemodynamic action of meldonium in capsules was administered at a dosage of 500 mg 2 times a day. In the control group, standardized therapy was used, which included nitrates, beta-blockers, antiplatelet agents. The course of treatment and the duration of observation was 6 months. When assessing the quality of life, 6 months after valve replacement in patients taking the drug meldonium, there was a significant increase in exercise tolerance, a decrease in the incidence of attacks of pain behind the sternum compared with the control group. Thus, administration of Meldonium reduces the frequency of clinical manifestations of transient myocardial ischemia, improves the quality of life of the patient, increases exercise tolerance, helps to reduce the functional class of angina syndrome.

Key words: angina, acquired heart defects, Meldonium.

Больные с патологией клапанов сердца составляют значительную часть среди пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы. Их численность продолжает постоянно увеличиваться, составляя 20-25% случаев кардиологических заболеваний [3,12]. Синдром преходящей ишемии миокарда, развивающийся при патологии клапанов сердца, является фактором, значительно влияющим на прогноз, который служит одним из показаний для хирургической коррекции клапанного порока сердца. При выявлении гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий протезирование клапанов сочетают с аортокоронарным шунтированием [14]. Главными целями лечения синдрома стенокардии являются улучшение качества жизни пациентов путем снижения тяжести и/или частоты симптомов, а также улучшение функционального резерва (функционального класса) и клинического прогноза.

Лечение больных с сочетанной патологией (ИБС и клапанные пороки сердца) вызывает затруднения, поскольку при использовании препаратов гемодинамического и нейрогормонального действия возникают побочные эффекты, являющиеся продолжением их основного терапевтически желательного воздействия на сердечно-сосудистую систему и в ряде случаев существенно ограничивающие их применение [13].

Принятые стандарты лечения стенокардии напряжения препаратами из групп антиагрегантов, бета-адреноблокаторов, статинов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, нитратов, антагонистов кальция имеют высокий уровень доказательности, однако не обеспечивают в полной мере эффективности лечения [8,16].

Попыткой существенно повысить эффективность комплексного лечения ишемической болезни сердца является внедрение в клиническую практику метаболической фармакотерапии с целью обеспечения кардиоци-

топротекции [1,2,11]. Учитывая, что ключевым патогенетическим звеном ИБС является ишемия, а также активация свободнорадикальных процессов в ишемизированной ткани, применение цитопротекторов, в частности препаратов мeldonия, обладающих еще и антиоксидантными свойствами, весьма оправданно.

Цель исследования – установить влияние мeldonия на клиническое течение стенокардии у пациентов с приобретенными пороками сердца после проведенной кардиохирургической коррекции клапанной патологии.

Материал и методы

Под динамическим наблюдением находилось 40 пациентов с приобретенными пороками сердца, подвергнутых кардиохирургической коррекции клапанной патологии. Больные были разделены на 2 группы. В основной группе было 9 мужчин и 11 женщин в возрасте от 42 до 68 лет. Средний возраст по группам статистически не различался ($56,75 \pm 2,3$ в контрольной группе и $55,5 \pm 2,8$ в основной $p > 0,05$). По частоте встречаемости в основной группе у 7 пациентов был выявлен аортальный порок сердца, у 7 пациентов митральный порок сердца, у 6 пациентов комбинированный митрально-аортальный порок сердца. В контрольной группе было 6 мужчин и 14 женщин в возрасте от 42 до 68 лет. По частоте встречаемости у 2 пациентов контрольной группы был выявлен аортальный порок сердца, у 6 пациентов митральный порок сердца, у 12 пациентов комбинированный митрально-аортальный порок сердца.

В основной группе до оперативного вмешательства у 13 пациентов был 3-й ФК (функциональный класс) стенокардии, у 7 пациентов – 2-й ФК. В контрольной группе у 9 пациентов был 2-й ФК стенокардии, у 11 пациентов – 3-й ФК. Средний функциональный класс по группам статистически не различался ($2,55 \pm 0,51$ в контрольной группе и $2,65 \pm 0,489$ в основной группе $p > 0,05$). ФК до

операции и в процессе наблюдения определялся по классификации NYHA, с помощью которой оценивались симптомы одышки и стенокардии. Для объективизации ФК использовался тест с 6-минутной ходьбой.

В основной группе после оперативного лечения дополнительно был назначен препарат негемодинамического действия мельдоний в капсулах в дозировке 500 мг, 2 раза в день. В контрольной группе использовалась стандартизированная терапия, включавшая антикоагулянты, антиагреганты, для коррекции явлений ХСН применялись бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, диуретики. Курс лечения и длительность наблюдения составили 6 месяцев.

Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Настоящая работа была одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава РФ.

Пациенты были трижды обследованы: до операции, через 3 месяца и через 6 месяцев после операции. В ходе динамического

наблюдения были оценены клинические проявления стенокардии и качество жизни по Ситловскому опроснику. Критерии исключения: возраст младше 18 лет, беременность, психические заболевания.

Статистическую обработку данных проводили при помощи программы Statistica 10. В процессе обработки статистических данных использовали ранговый дисперсионный анализ Фридмана (непараметрический аналог регрессионного анализа), критерий Вилкоксона для зависимых выборок, сравнение для независимых выборок с использованием критерия Манна–Уитни.

Результаты

Оценка лечения проводилась на основании изменения ФК в основной и контрольной группах через 3 и 6 месяцев после коррекции порока сердца (табл. 1). Из данной таблицы видно, что через 3 месяца и в основной, и в контрольной группах у пациентов возросла толерантность к физической нагрузке, что способствовало изменению функциональных классов.

Таблица 1

Группы	Сроки			Р		
	Исходно	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Р 1-2	Р 2-3	Р 1-3
Основная группа	2,65±0,489	2,2±0,41	1,65±0,489	0,007686	0,003346	0,000089
Контрольная группа	2,55±0,51	2,2±0,41	2,0±0,324	0,017961	0,067890	0,003346

Данные результаты указывают на тот факт, что кардиохирургическая коррекция клапанной патологии привела к уменьшению клинических проявлений стенокардитического синдрома в основной и контрольной группах. У пациентов уменьшились ограничения при ходьбе, подъеме по лестнице, поднятии и переносу тяжестей и других проявлений толерантности к физической нагрузке. На рис. 1 показано динамическое изменение парамет-

ров качества жизни пациентов основной группы и контрольной групп. У пациентов, получавших к основной терапии мельдоний, положительные изменения были более значительные, чем у пациентов контрольной группы. Через 3 месяца от начала наблюдения наступало достижение статистической значимости, особенно по шкале ограничений физических нагрузок и шкале частоты приступов АФ.



Рис. 1. Оценка качества жизни больных со стенокардитическим синдромом при клапанной болезни сердца через 3 месяца

Таблица 2
Изменение функциональных классов пациентов

Параметр ФК	Основная группа	Контрольная группа
До операции	3-й ФК – 13 пациентов	3-й ФК – 11 пациентов
Через 3 месяца лечения	2-й ФК – 7 » 3-й ФК – 16 » 3-й ФК – 4 »	2-й ФК – 9 » 2-й ФК – 16 » 3-й ФК – 4 »
Через 6 месяцев лечения	2-й ФК – 13 » 1-й ФК – 7 »	3-й ФК – 1 » 2-й ФК – 18 » 1-й ФК – 1 »

При сравнении результатов лечения было выявлено, что изменения функциональных классов, оцененные с помощью шкалы ограничений физических нагрузок, спустя 6 месяцев лечения после коррекции клапанного по-

рока у пациентов, принимающих мельдоний, были существенно выше (табл. 2). Спустя полгода в основной группе было 13 пациентов со 2-м ФК стенокардии, 7 пациентов – с 1-м ФК стенокардии. В группе сравнения со 2-м ФК – 18 пациентов, с 3-м ФК – 1 пациент, с 1-м ФК – 1 пациент.

При оценке качества жизни спустя 6 месяцев после протезирования клапана (рис. 2) у пациентов, принимающих препарат мельдоний, отмечалось существенное увеличение толерантности к физической нагрузке по сравнению с пациентами контрольной группы.

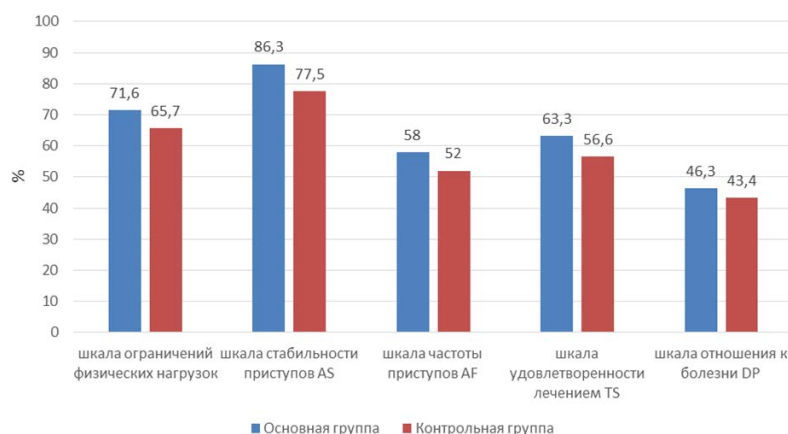


Рис. 2. Оценка качества жизни больных со стенокардитическим синдромом при клапанной болезни сердца через 6 месяцев

Обсуждение

Хирургическая коррекция клапанных пороков сердца является эффективным способом лечения с целью увеличения продолжительности жизни больных, а также улучшения клинических симптомов.

Многочисленные исследования доказали, что мельдоний, употребляемый как в качестве монотерапии, так и в сочетании с традиционными антиишемическими препаратами оказывает ряд положительных эффектов у больных стенокардией напряжения: уменьшение количества приступов стенокардии, количества и длительности эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда, увеличение толерантности к физической нагрузке, улучшение показателей диастолической дисфункции левого желудочка [9, 15].

Согласно различным исследованиям эффективности милдроната при лечении пациентов со стенокардитическим синдромом (Визира В.А. [4], Скарда И. с соавт. [18], Кутишенко Н.П. с соавт. [17], Михно М.М. с соавт. [10], Гордеев И.Г. с соавт. [5,6]) был сделан следующий вывод: добавление к терапии препарата негемодинамического действия мельдония в дозировке 500 мг, 2 раза в день приводит к достоверному повышению пере-

носимости физической нагрузки и снижению потребности в дополнительном приеме нитроглицерина. Кроме того, применение мельдония у пациентов с синдромом стенокардии позволяет существенно снизить частоту ангинальных приступов, значительно уменьшить потребность больных в нитратах короткого действия [7].

Приведенные факты свидетельствуют о многогранности фармакодинамики цитопротектора мельдония, обусловленной его способностью оптимизировать внутриклеточный энергетический обмен независимо от локализации метаболических нарушений и их этиологии, что определяет возможность клинического применения препарата независимо от специфики поражения сердечно-сосудистой системы и о перспективности широкого его применения в терапевтической практике.

На основании проведенной работы установлено, что хирургическое лечение клапанного порока сердца оказывает положительное влияние на изменение функциональных классов у больных с клапанной болезнью сердца и стенокардитическим синдромом, но не ликвидирует синдром преходящей ишемии миокарда.

При использовании препарата негемодинамического действия мельдония в дози-

ровке 500 мг, 2 раза в день после кардиохирургической коррекции клапанной патологии у пациентов с клиническими проявлениями стенокардии достоверно отмечается более выраженный положительный эффект в плане увеличения переносимости физических нагрузок и уменьшения клинической симптоматики спустя 6 месяцев терапии.

В результате повышения переносимости физической нагрузки у пациентов основной и контрольной групп менялся функциональный класс стенокардии, отмечалась тенденция к его снижению. Более выраженное уменьшение было в основной группе, что подтвержда-

ет эффективность препарата мельдония и выбранной его дозировки.

Выводы

1. У пациентов с клапанной болезнью сердца и стенокардитическим синдромом кардиохирургическая коррекция клапанной патологии способствует улучшению качества жизни.

2. Включение мельдония в дозировке 500 мг, 2 раза в день в комплексную терапию после кардиохирургических вмешательств способствует увеличению переносимости физических нагрузок и снижению функционального класса стенокардитического синдрома.

Сведения об авторах статьи:

Константинов Дмитрий Юрьевич – аспирант кафедры терапии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6. E-mail: dmitriy-konstantinov89@mail.ru.

Галин Павел Юрьевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6. E-mail: pgalin@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амосова, Е.Н. Метаболическая терапия повреждения миокарда, обусловленного ишемией: новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности // Укр. кардиол. журн. – 2000. – № 4. – С.85-92.
2. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Метаболические цитопротекторы и механизмы их действия. – М.: Компания Медиком.- 2009. – 13 с.
3. Бокерия, Л.А. Сочетанная патология аортального клапана с ИБС: современное состояние вопроса – обзор литературы// Бюллетень НЦССХ им. Бакулева РАМН. – 2009. – Т.10, № 4. – С. 22-32.
4. Визир, В.А. Клинические аспекты применения милдроната в кардиологии. Метаболическая терапия: клинические аспекты применения. 3-й международный симпозиум “Церебро-кардиальная патология – новое в диагностике и лечении”. – Судак, 2001. – С. 21-26.
5. Гордеев, И.Г., Лучинкина, Е.Е., Люсов, В.А. [и др.]. Антиоксидантный эффект кардиопротектора милдроната у пациентов, подвергшихся коронарной реваскуляризации// Российский кардиологический журнал. – 2009. – № 1. – С. 31-37.
6. Гордеев, И.Г. Коррекция дисфункции миокарда у больных стабильной стенокардией, подвергшихся коронарной реваскуляризации, на фоне приема цитопротектора милдроната /И.Г. Гордеев, Е.Е. Лучинкина, С.В. Хегай// Российский кардиологический журнал. – 2009. – № 2. – С. 54-58.
7. Дзерве В.Я., Калвинш И.Я. Милдронат в кардиологии. Обзор исследований. Издано при поддержке АО Гриндекс. – Рига, 2013.
8. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Приложение 4. – Т.7, № 8. – 40 с.
9. Михин, В.П. Сравнительная эффективность влияния кардиопротекторов на функциональные состояния эндотелия сосудов у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения /В.П. Михин, Т.Ю. Колтунова, В.Г. Шарова [и др.]. // Нижегородский медицинский журнал. – 2006. – № 5. – С.137-143.
10. Михно, М.М. Опыт применения милдроната® в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца /М.М. Михно, Е.А. Сукало, А.М. Пристром //Кардиология в Беларуси. – 2012. – № 3. – С. 83-91.
11. Мкртчян, В.Р. Клиническая фармакология средств, улучшающих энергетический метаболизм миокарда: учеб. пособие. – М.: Grindex, 2003. – 24 с.
12. Сторожаков Г.И. [и др.]. Болезни клапанов сердца. – М., 2012. – 200 с.
13. Сыркин, А.Л. Антиишемические препараты метаболического действия /А.Л. Сыркин, А.В. Добровольский // Consilium Medicum. – 2002. – № 4 (11). – С.572–575.
14. ESC/EACT S Guidelines on the management of valvular heart disease 2012// European Heart Journal (2012) 33:2451-2496.
15. Grynberg A. Effectors of fatty acid oxidation reduction: promising new anti-ischaemic agents // Curr. Pharmaceut. Des. 2005;11: 489-509.
16. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The task force of the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P.1334-1381.
17. Kutishenko N.P., Dmitrieva N.A., Lukina J.V. [et al.]. Influence of mildronate on efficiency of antianginal therapy in patients with stable burden angina. Rational Pharmacother. Cardiol. 2005; 2:37-42. (In russ).
18. Skārda I., Klincāre D., Dzērve V. [et al.]. Modulation of myocardial energy metabolism with Mildronate – an effective approach in the treatment of chronic heart failure. Proceedings of Latvian Academy of Sciences 2001; 55, 2/3: 73-79.

REFERENCES

1. Amosova E.N. Metabolicheskaya terapiya povrezhdeniya miokarda, obuslovlennogo ishemiej: novyj podhod k lecheniyu ishemicheskoy bolezni serdca i serdечноj nedostatochnosti // Ukr. kardyul. zhurn. –2000. – № 4. – S.85-92.
2. Astashkin E.I., Glezer M.G. Metabolicheskie citoprotektory i mekhanizmy ih dejstviya. -Moskva. – 2009. – 13 s.
3. Bokeriya L.A. Sochetannaya patologiya aortal'nogo klapana s IBS: sovremennoe sostoyanie voprosa – obzor literatury// Byulleten' NCSSKH im. Bakuleva RAMN. 2009. – T.10. – № 4. – S. 22-32.
4. Vizir V.A. Klinicheskie aspekty primeneniya mildronata v kardiologii. Metabolicheskaya terapiya: Klinicheskie aspekty primeneniya. 3-ijmezhdunarodnyj simpozium “Cerebro-kardial'naya patologiya – novoe v diagnostike i lechenii “. Sudak 2001. – 26 - 29 aprelya. – S. 21-26.
5. Gordeev I.G., Luchinkina E.E., Lyusov V.A. [i dr.]. Antioksidantnyj ehffekt kardioprotektora Mildronata u pacientov, podvergshihsysya koronarnoj revaskulyarizacii. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. – 2009-№1. – S. 31-37.
6. Gordeev I.G., Luchinkina E.E., Hegaj S.V. Korrekciya disfunkcii miokarda u bol'nyh stabil'noj stenokardiej, podvergshihsysya koronarnoj revaskulyarizacii, na fone priema citoprotektora Mildronata. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal 2009; № 2: 54-58.
7. Dzerve V.YA., Kalvin'sh I.YA. Mildronat v kardiologii. Obzor issledovanij. Izdano pri podderzhke AO Grindeks, Riga, 2013 g.

8. Diagnostika i lechenie stabil'noj stenokardii. Rossijskie rekomendacii (vtoroj peresmotr). Razrabotany Komitetom ehkspertov Vse-rossijskogo nauchnogo obshchestva kardiologov // Kardiologicheskaya terapiya i profilaktika. – 2008. – Prilozhenie 4. – T. 7, №8. – 40 s.
9. Mihin V.P., Koltunova T.YU., SHarova V.G. [i dr.]. Sravnitel'naya ehffektivnost' vliyaniya kardioprotektorov na funktsional'nye sostoyaniya ehndoteliya sosudov u bol'nyh IBS, stabil'noj stenokardiej napryazheniya // Nizhegorodskij medicinskij zhurnal. – 2006. – №5. – S.137-143.
10. Mihno M.M., Sukalo E.A., Pristrom A.M. Opyt primeneniya mildronata® v lechenii pacientov s ishemicheskoy bolezn'yu serdca. Kardiologiya v Belarusi 2012; 3:83-91.
11. Mkrtchyan V.R. Klinicheskaya farmakologiya sredstv, uluchshayushchih ehnergeticheskij metabolizm miokarda: (ucheb. posobie). – M.: Grindex, 2003. – 24 s.
12. Storozhakov G.I. i dr. Bolezni klapanov serdca M., 2012, 200 s.
13. Syrkin A. L., Dobrovol'skij A. V. Antiishemicheskie preparaty metabolicheskogo dejstviya // Consilium Medicum. 2002-№ 4 (11) - S.572-575.
14. ESC/EACT S Guidelines on the management of valvular heart disease 2012// European Heart Journal (2012) 33:2451-2496.
15. Grynberg A. Effectors of fatty acid oxidation reduction: promising new antiischaemic agents // Curr. Pharmaceut. Des. 2005;11: 489-509.
16. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The task force of the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. – 2006. – Vol.27. – P.1334-1381.
17. Kutishenko N.P., Dmitrieva N.A., Lukina J.V. [et al.]. Influence of mildronate on efficiency of antianginal therapy in patients with stable burden angina. Rational Pharmacother. Cardiol. 2005; 2:37-42. (In russ).
18. Skārda I., Klincāre D., Dzērve V. [et al.]. Modulation of myocardial energy metabolism with Mildronate – an effective approach in the treatment of chronic heart failure. Proceedings of Latvian Academy of Sciences 2001; 55, 2/3: 73-79.

УДК 616.132.2-089.168.1-06-005.6-084
© Коллектив авторов, 2018

В.В. Плечев¹, Т.Ш. Сагатдинов², Р.Ю. Рисберг¹, И.В. Бузаев², М.Р. Нигматуллин^{1,2}

РЕАКЦИЯ СИСТЕМЫ ГОМЕОСТАЗА ПРИ СТЕНТИРОВАНИИ ПЕРЕДНЕЙ НИСХОДЯЩЕЙ АРТЕРИИ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ «Республиканский кардиологический центр», г. Уфа

Уже более 50 лет в клиническую медицину вошли понятия баллонная ангиопластика и стентирование коронарных артерий. За период становления техники и разработки новых механизмов фармакологического воздействия были сформированы факторы возникновения тромбозов стентов.

Цель – сравнить и проанализировать клинические лабораторные и инструментальные данные до стентирования и после него.

С 2007 по 2016 гг. в ретроспективное исследование были включены 207 пациентов, которым было выполнено вмешательство в бассейне передней межжелудочковой артерии в проксимальном сегменте. Пациенты были разделены на 3 группы: I группа – отсутствие осложнений (N = 139), II группа – наличие одного из осложнений (N = 54), III группа – наличие двух и более осложнений (N = 14). У всех обследованных оценивались данные биохимического и общего анализов крови, коагулограммы, эхокардиографии и др. Всего в анализе исследовали 73 параметра.

На основании полученных данных значимыми для риска развития осложнений оказались 18 параметров: 14 – до проведения стентирования, 4 – после стентирования. При сравнении полученных цифровых значений были отмечены значимые различия в III группе при сравнении с I и II группами.

Становится очевидным, что пациенты, входящие в III группу были по клинко-диагностическим данным более тяжелые по своему коморбидному фону. У пациентов с заведомо неудовлетворительными результатами в системе гомеостаза эффект от проведенного лечения был значительно лучше.

Ключевые слова: тромбоз, рестеноз, коронарный стент, инфаркт миокарда, феномен «no-reflow».

V.V. Plechev, T.Sh. Sagatdinov, R.Yu. Risberg, I.V. Buzaev, M.R. Nigmatullin

REACTION OF THE HOMEOSTATIC SYSTEM TO THE STENTING OF ANTERIOR DESCENDING ARTERY

For more than 50 years, the concept of balloon angioplasty and coronary artery stenting has been included in practice. Over a period of development of the technique and new mechanisms of pharmacological influence, factors causing thrombosis of the stents have occurred.

Purpose – to compare and analyze clinical and instrumental data before and after stenting.

From 2007 to 2016, a total of 207 patients were included in a retrospective study. They underwent intervention in the anterior interventricular artery in the proximal segment. The patients were divided into 3 groups: Group I – no complications (N = 139), Group II – the presence of one of the complications (N = 54), III – the presence of two or more complications (N = 14). Data from biochemical, general blood tests, coagulation, echocardiography, etc were evaluated in all patients. In total, 73 characteristics were included in the analysis.

Based on the obtained data, 18 parameters were significant for the risk of complications, 14 were before stenting, 4 after. Comparing the obtained numerical values, there are significant differences of group 3 compared with the first and second.

It is becoming obvious that patients of group 3, were more severe in their comorbid background. In patients who had deliberately unsatisfactory results on the homeostasis system, the effect of the treatment was much better.

Key words: thrombosis, restenosis, coronary stent, myocardial infarction, the phenomenon of "no-reflow".

Уже более 50 лет в клиническую кардиологическую практику вошли понятия баллонная ангиопластика и стентирование коронарных артерий. Впервые идея об операции

без разреза была предложена Ch. Dotter и соавт. в 1964 г. [1]. За последние десятилетия данная процедура стала новым мировым стандартом в лечении ИБС, конкурирующим

с аортокоронарным шунтированием (АКШ). Множество исследований показало хорошие ангиографические и клинические результаты [2,3]. Модификация и разработка стентов нового поколения с лекарственным покрытием способствовала снижению количества и частоты тромбозов в ранний послеоперационный период, а также изменению тактики антикоагулянтной и дезагрегантной терапии [4,5]. За период становления техники и разработки новых механизмов фармакологического воздействия были сформированы факторы возникновения тромбозов стентов, которые были подтверждены многими рандомизированными клиническими исследованиями. Выделяют факторы, связанные непосредственно с соматическим фоном пациента, и проведением стентирования коронарных артерий. Со стороны пациента развитию осложнений способствуют: сахарный диабет, инфаркт миокарда, возраст, сниженная фракция выброса из левого желудочка, нарушение функции почек, острый коронарный синдром (ОКС), нарушения в проведении двойной дезагрегантной терапии, а также тяжелое поражение коронарных артерий (бифуркационное поражение, кальциноз, рестенозы стентов). Факторы, связанные с интервенционным вмешательством: феномен невосстановленного кровотока (no-reflow), неполное раскрытие стента, длина и толщина стента, количество установленных стентов, диссекция [6-13].

Мы предположили, что возможным фактором, связанным с тромбозом стентов, является наличие мышечного моста в коронарной артерии. Имеются опубликованные данные о влиянии мышечных мостов на возникновение острых инфарктов миокарда и тромбозов артерий [15]. Нами было проведено исследование с целью определения влияния мышечных мостов на тромбозы стентов, установленных проксимальнее данных мостов. При проведенном анализе отмечалась тенден-

ция к увеличению количества тромбозов в стентах артерий с мышечными мостами [14]. Тем не менее, вопрос остался не решенным.

В связи с этим следующим этапом было необходимо сравнить и проанализировать клинические лабораторные и инструментальные данные (анализы крови, свертываемость, ЭКГ, ЭХО-КГ) до стентирования и после него. Не было фокусировки на различные патофизиологические механизмы, связанные с самим заболеванием (стабильная стенокардия или острый коронарный синдром), и на виды стентов, установленные в коронарные артерии (DES, BMS). Путем ретроспективного анализа были получены и переоценены предикторы ранних и отдаленных осложнений, связанных со стентированием, что отразилось на выявлении менее частых, но клинически значимых факторов риска. Появление новых данных может способствовать улучшению прогноза и разработки критериев успешности при интервенционных вмешательствах.

Материал и методы

В ретроспективное исследование с 2007 по 2016 гг. были включены 207 пациентов, которым было выполнено вмешательство в бассейне передней межжелудочковой артерии в проксимальном сегменте. При исследовании встречались следующие послеоперационные осложнения: смерть по любой причине, повторный инфаркт миокарда, тромбоз стента, рестеноз, АКШ в связи с рестенозом. В случае возникновения осложнения – наличие повторного тромбоза стента – требовалось повторное вмешательство с необходимостью выполнения тромблизиса или тромбэкстракции. Эти данные тоже были внесены в таблицу осложнений. Пациенты по количеству осложнений были разделены на 3 группы: I группа – отсутствие осложнений (N=139) – 65%, II группа – наличие одного из осложнений (N=54) – 25%, III – наличие двух и более осложнений (N=14) – 6,6% (табл. 1).

Таблица 1

Послеоперационные осложнения после стентирования передней межжелудочковой артерии в проксимальном сегменте

Параметры	Группы		
	I	II	III
Тромбоз стента	-	0,03±0,19	0,57±0,51
Рестеноз	-	0,66±0,47	0,5±0,51
Аортокоронарное шунтирование	-	0,2±0,4	0,21±0,42
Повторный инфаркт миокарда	-	0,074±0,26	0,78±0,42
Тромблизис	0,04±0,20	0,074±0,26	0,35±0,49
Тромбэкстракция	0,007±0,08	-	0,071±0,267

У всех пациентов оценивались данные биохимического и общего анализов крови, коагулограммы, общего анализа мочи, клинические данные (пол, возраст, наличие тромбозов стентов, острый коронарный синдром), анам-

нестические (наличие стенокардии, перенесенного инфаркта миокарда, цереброваскулярных заболеваний, аневризмы ЛЖ, сахарного диабета, нарушения ритма сердца, реваскуляризации миокарда), параметры электрокардиографии

(количество ЧСС, наличие экстрасистол), эхокардиографии (КДР, КСР, КДО, ФВ, КДО, УО, ПП, ЛП, МЖП), коронарографии (оценка коронарного кровотока, феномен no-reflow, количество установленных стентов). Всего в анализ вошли 73 характеристики.

Для характеристики эффекта проводимого оперативного вмешательства оценивали лабораторные и инструментальные методы исследования до и после операции, а также сравнивали с вариантами нормы. Интраоперационный контроль оперативного вмешательства осуществляли на ангиографах Philips FD 10 и Philips Integris Allura (Нидерланды),

эхокардиографию миокарда проводили на аппарате Philips IE33 (Нидерланды). Сравнение исследуемых групп осуществлялось с помощью дисперсионного анализа по критерию Фишера. Достоверные различия в исследуемых группах уточнялись с помощью LSD-теста.

Результаты и обсуждение

На основании полученных данных среди 73 характеристик лабораторно-инструментальных и клинических данных наиболее значимыми для риска развития осложнений оказались 18 параметром, 14 – до проведения стентирования, 4 – после (табл. 2 и 3).

Таблица 2

Основные лабораторно-инструментальные показатели, наиболее значимые для риска развития осложнений стентирования передней межжелудочковой артерии в проксимальном сегменте в исследуемых группах пациентов

Параметры	Группы		
	I	II	III
Эритроциты	4,80±0,47	4,80±0,48	5,17±0,50
Глюкоза	6,5±2,57	6,37±1,83	8,54±5,34
Натрий	143,24±3,51	142,75±3,1	145,46±3,75
Креатинфосфокиназа (КФК)	185,49±2,40,53	158,28±245,56	721,15±1508,36
Аспартатаминотрансфераза (АСТ)	27,21±18,08	26,93±18,79	68,35±38,73
Лактатдегидрогеназа (ЛДГ)	274,78±158,12	252,69±100,68	488,38±275,72
Степень замедления коронарного кровотока	0,94±1,20	1,22±1,20	1,92±1,38
Трансмуральный инфаркт миокарда	0,20±0,40	0,25±0,44	0,71±0,46
Экстрасистолия	0,30±0,46	0,40±0,49	0,64±0,49
Фракция выброса	58,13±9,28	59,75±8,35	50,71±9,20
Атеросклероз других сосудов	0,28±0,45	0,66±0,47	0,64±0,49
Гипертензия	0,57±0,49	0,79±0,40	0,71±0,46

Таблица 3

Лабораторно-инструментальные показатели, наиболее значимые для риска развития осложнений стентирования передней межжелудочковой артерии в проксимальном сегменте в исследуемых группах пациентов

Параметры	Группы		
	I	II	III
Тромбоциты	231,03±55,01	252,25±68,88	292,58±74,38
Аланинаминотрансфераза (АЛТ)	35,27±24,75	30,47±18,99	53,90±22,89
Тромбиновое время	18,68±11,05	16,45±2,65	29±31,63
Конечно-диастолический объем (КДО)	126,25±12,25	106,5±10,11	–

Смерть наступила у одного пациента, поступившего с острым инфарктом миокарда в кардиогенном шоке (0,4%). Тромбоз, подтвержденный ангиографически, произошел у 10 пациентов, что составило 4%. Рестеноз в стенте определен у 20% пациентов, которые повторно обратились с возвратившейся клиникой стенокардии, в последующем им было выполнено аорто-коронарное шунтирование (АКШ) (6%). Повторный инфаркт миокарда, связанный с тромбозом артерии, в которую ранее был установлен стент, случился у 7% больных.

Из приведенных групп по количеству осложнений выделены следующие параметры: количество эритроцитов в III группе было значительно выше по сравнению с I и II группами соответственно $5,17 \pm 0,50 \geq 4,80 \pm 0,47 = 4,80 \pm 0,48$.

Преобладание уровня глюкозы в III группе по сравнению с I и II группами соответственно $8,54 \pm 5,34 \geq 6,37 \pm 1,83 = 6,5 \pm 2,57$.

Изменение количества тромбоцитов после стентирования преобладало в III группе $292,58 \pm 74,38 \geq 252,25 \pm 68,88 \geq 231,03 \pm 55,01$. Содержание натрия также преобладало в III группе $145,46 \pm 3,75 \geq 142,75 \pm 3,1 = 143,24 \pm 3,51$.

Количество КФК было значительно увеличено в III группе с двумя и более осложнениями: $721,15 \pm 1508,36 \geq 158,28 \pm 245,56 = 185,49 \pm 2,40,53$.

Уровень ЛДГ был выше в III группе – $488,38 \pm 275,72 \geq 252,69 \pm 100,68 = 274,78 \pm 158,12$. Количество печеночных трансаминаз увеличено в III группе. АЛТ $53,90 \pm 22,89 \geq 30,47 \pm 18,99 = 35,27 \pm 24,75$ и АСТ $68,35 \pm 38,73 \geq 26,93 \pm 18,79 = 27,21 \pm 18,08$. Увеличение тромбинового времени было выше в III группе $29 \pm 31,63 \geq 16,45 \pm 2,65 = 18,68 \pm 11,05$.

Конечно-диастолический объем был выше в группе с отсутствием осложнений, то есть в I группе по сравнению со II: $126,25 \pm 12,25 \geq 106,5 \pm 10,11$. В III группе с

наличием 2-х и более осложнений КДО после стентирования не измерялся.

Наблюдались линейная зависимость по шкале степени замедления коронарного кровотока ($1,92 \pm 1,38 \geq 1,22 \pm 1,20 \geq 0,94 \pm 1,20$) и наличии желудочковых экстрасистол ($0,64 \pm 0,49 \geq 0,40 \pm 0,49 \geq 0,30 \pm 0,46$). Степень замедления коронарного кровотока напрямую влияет на тяжесть и количество осложнений, связанных с оперативным вмешательством.

Фракция выброса была снижена в III группе по сравнению со II и I соответственно $50,71 \pm 9,20 \leq 59,75 \pm 8,35 = 58,13 \pm 9,28$. Тромболизис с тромбоэкстракцией проводился чаще в группе с наличием 2-х и более осложнений. В группе с наличием одного осложнения тромбоэкстракция не проводилась (табл. 1).

Трансмуральный инфаркт миокарда преимущественно наблюдался в III группе (табл. 1). Наличие артериальной гипертензии было выше во II группе по сравнению с I и III группами, которые между собой не отличались (табл. 1). При сравнении полученных

цифровых значений отмечены значимые различия III группы по сравнению с I и II.

Выводы

1. Становится очевидным, что пациенты III группы были клинически более тяжелые по своему коморбидному фону, что отразилось в клинико-диагностических данных этой группы.

2. У пациентов, у которых были заведомо неудовлетворительные результаты по системе гомеостаза, эффект от проведенного лечения был значительно выше, что подтверждено цифровыми показателями.

3. При сравнении клинико-диагностических данных видно, что нормализация анализов не всегда является критерием успешности проведенного лечения и не гарантирует отсутствия осложнений.

4. Показатели, сравниваемые в статье, являются существенным критерием для определения показаний и противопоказаний к интервенционному вмешательству на коронарных артериях и помогают в той или иной степени спрогнозировать эффект проводимого хирургического лечения.

Сведения об авторах статьи:

Плечев Владимир Вячеславович – д.м.н., член-корр. АН РБ, профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)255-19-84.

Сагатдинов Тимур Шамилович – врач сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения №3 ГБУЗ «Республиканский кардиологический центр». Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Ст. Кувыкина, 96.

Рисберг Роман Юрьевич – к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: risbergu@mail.ru.

Бузаев Игорь Вячеславович – д.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения №1 ГБУЗ РКЦ. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)255-19-84.

Нигматуллин Марсель Радикович – аспирант кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, врач сердечно-сосудистый хирург Клиники БГМУ. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мышечные мосты как предикторы тромбозов стентов / В.В. Плечев [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2017. – Т. XXXIV, № 1. – С. 6-11.
2. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. JAMA. 2000 Aug 16. 284(7):835-42.
3. Biondi-Zoccai GG, Agostoni P, Sangiorgi GM, [et al.] Incidence, predictors, and outcomes of coronary dissections left untreated after drug-eluting stent implantation. Eur Heart J 2006;27:540-6.
4. Colombo A, Moses JW, Morice MC, [et al.] Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions. Circulation 2004;109:1244-9.
5. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, [et al.] Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. Lancet 2007;369:667-78.
6. Dotter C.T., Judkins M.P. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction. Description of a new technic and a preliminary report of its application. Circulation. 1964;30:654-670.
7. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, [et al.] Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. JAMA 2005;293:2126-30.
8. Ellis SG, Colombo A, Grube E, [et al.] Incidence, timing, and correlates of stent thrombosis with the polymeric paclitaxel drug-eluting stent: a TAXUS II, IV, V, and VI meta-analysis of 3,445 patients followed for up to 3 years. J Am Coll Cardiol 2007;49:1043-51.
9. Feyter PJ, De Scheerder I, van den Brand M, [et al.] Emergency stenting for refractory acute coronary artery occlusion during coronary angioplasty. Am J Cardiol. 1990;66:1147-1150.
10. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, [et al.] A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease: Stent Restenosis Study.
11. Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R, [et al.] Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. Circulation 2006; 113:1108-13. by Investigators. N Engl J Med. 1994;331:496-501.
12. Savage MP, Douglas JS, Fischman DL, [et al.] Stent placement compared with balloon angioplasty for obstructed coronary bypass grafts: Saphenous Vein De Novo Trial Investigators. N Engl J Med. 1997;337:740-747.
13. Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ, [et al.] Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent. N Engl J Med. 1991; 324:13-17.

REFERENCES

1. Muscle bridges as predictors of stent thrombosis / V. V. Plechev [et al.] // Perm medical journal. - 2017. - Vol. XXXIV, № 1. - P. 6-11. (In Russ).

2. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000 Aug 16. 284(7):835-42.
3. Biondi-Zoccai GG, Agostoni P, Sangiorgi GM, [et al.] Incidence, predictors, and outcomes of coronary dissections left untreated after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J* 2006;27:540-6.
4. Colombo A, Moses JW, Morice MC, [et al.] Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions. *Circulation* 2004;109:1244-9.
5. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, [et al.] Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007;369:667-78.
6. Dotter C.T., Judkins M.P. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction. Description of a new technic and a preliminary report of its application. *Circulation*. 1964;30:654-670.
7. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, [et al.]. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005;293:2126-30.
8. Ellis SG, Colombo A, Grube E, [et al.]. Incidence, timing, and correlates of stent thrombosis with the polymeric paclitaxel drug-eluting stent: a TAXUS II, IV, V, and VI meta-analysis of 3,445 patients followed for up to 3 years. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1043-51.
9. Feyter PJ, De Scheerder I, van den Brand M, [et al.] Emergency stenting for refractory acute coronary artery occlusion during coronary angioplasty. *Am J Cardiol*. 1990;66:1147-1150.
10. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, [et al.] A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease: Stent Restenosis Study.
11. Kuchlakanti PK, Chu WW, Torguson R, [et al.] Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2006; 113:1108-13. dy Investigators. *N Engl J Med*. 1994;331:496-501.
12. Savage MP, Douglas JSJ, Fischman DL, [et al.] Stent placement compared with balloon angioplasty for obstructed coronary bypass grafts: Saphenous Vein De Novo Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1997;337:740-747.
13. Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ, [et al.] Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent. *N Engl J Med*. 1991; 324:13-17.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.71-003.93

© Коллектив авторов, 2018

Д.И. Сучков¹, А.В. Павлов¹, О.А. Юнеман²,
А.А. Виноградов¹, С.Р. Жеребятёва¹, В.Е. Тимофеев¹
**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗА
ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ИНКУБИРОВАННОГО КОРАЛЛА С АУТОКРОВЬЮ
В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

¹ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет
им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, г. Рязань

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека», г. Москва

В последние годы остро стоит проблема выбора способа лечения хронического остеомиелита. Основным способом лечения служит секвестрэктомия с последующим замещением костного дефекта различными имплантатами. В настоящее время часто используются природные костнозамещающие материалы, однако при их использовании могут возникать воспалительные реакции. Целью исследования была морфологическая оценка репаративного остеогенеза при замещении остаточной полости бедренной кости смесью коралла, инкубированного с аутокровью по предложенной методике (Патент №2644828 от 14.02.2018 г.). Инкубированная смесь гранул коралла вводилась крысам в экспериментально сформированную костную полость. С помощью гистологических методов оценивали биосовместимость и активность процессов репаративного остеогенеза (окраса гематоксилином и эозином, по Маллори, Ван-Гизону и Вейгерту). Было выявлено, что на всем протяжении эксперимента инкубированная смесь коралла с аутокровью не вызвала заметной лимфоцитарной инфильтрации вокруг гранул, что положительно влияло на процессы репаративного остеогенеза.

Ключевые слова: репаративный остеогенез, дефекты костей, коралл, биосовместимость, имплантаты, проволоочный серкляж, воспаление.

D.I. Suchkov, A.V. Pavlov, O.A. Yuneman,
A.A. Vinogradov, S.R. Zherebyat'eva, V.E. Timofeev
**MORPHOLOGICAL FEATURES OF REPARATIVE OSTEOGENESIS
WHEN THE CORAL WITH THE BLOOD IN THE EXPERIMENT WAS APPLIED**

In recent years, the acute problem has been the choice of the method of surgical treatment of chronic osteomyelitis. The main method of treatment is sequestrectomy with subsequent replacement of the bone defect with various implants. Currently, preference is given to natural osteoplastic materials, but when used, inflammatory reactions may occur. The purpose of this work was a morphological study of reparative osteogenesis using a mixture of coral and experimental animal blood. This mixture was prepared by its own method (Patent No. 2644828, dated 14.02.2010). The prepared material was introduced into the experimentally formed bone cavity of rats. Biocompatibility and activity of the processes of reparative osteogenesis were evaluated by histological methods (hematoxylin and eosin, Mallory, Van Gieson, and Weigert). Throughout the experiment, the implant did not cause appreciable lymphocytic infiltration around coral granules, thereby positively influencing the processes of reparative osteogenesis.

Key words: reparative osteogenesis, bone defects, coral, biocompatibility, implants, wire cerclage, inflammation.

В настоящее время остро стоит проблема лечения инфекционных после травматических и послеоперационных осложнений, таких как хронический остеомиелит, который составляет 10-20% всех заболеваний опорно-двигательного аппарата [1-4]. Основным способом лечения данного заболевания служит секвестрэктомия с последующим замещением костного дефекта различными имплантатами. До настоящего времени нет однозначного решения в выборе костнозамещающего материала [1,5]. Следует отметить, что лечение, реабилитация и послеоперационные осложнения связаны не только с высоким риском инвалидизации, но также и со значительными финансовыми расходами [6-8]. Наиболее выгодным является применение природных материалов, таких как скелет натурального коралла. Пористость данного вещества очень влияет на остеокондукцию, способствует образованию лакун с остеоцитами [9], а природный состав

положительно влияет на остеоиндукцию. Однако природные материалы, в том числе и коралл, часто вызывают воспалительные реакции, в связи с этим предпочтение отдается аутоотрансплантатам. Все вышесказанное делает актуальным поиск современных комбинированных способов остеопластики.

Цель работы – оценить морфологические особенности репаративного остеогенеза при замещении остаточной полости инкубированной смесью коралла с аутокровью по предложенной методике.

Материал и методы

Для исследования инкубированной смеси *in vivo* в эксперимент были взяты 30 лабораторных крыс-самцов линии Wistar весом 220-250 г, предварительно разделенных на равные группы (n=15): опытную и контрольную. При проведении опытов были соблюдены требования этических норм и рекомендаций по гуманному отношению к животным,

используемым в экспериментальных и других научных целях в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS № 123, Страсбург, 18.03.1986г.), «Принципами надлежащей лабораторной практики» (национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ № 33044-2014, введен с 1.08.2015г.), приказом Минздрава России от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики», «Санитарно-эпидемиологическими требованиями к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» (СП 2.2.1.3218-14).

В качестве анестезии использовали «Золетил100» (Virbac С.А., Франция) в дозировке 15 мг/кг веса и «Рометар» (Bioveta, Чехия) в дозировке 6 мг/кг. Всем животным на латеральной стороне бедра острым и тупым способами формировали оперативный доступ к средней трети бедренной кости. С помощью бора с концевой фрезой диаметром 5 мм, формировали окончательный дефект площадью $12,57 \pm 0,3 \text{ мм}^2$ с полным обнажением костно-мозгового канала. В опытной группе в качестве пломбировочной массы использовали измельченный скелет натурально-го коралла размером фрагментов 98-400 мкм после предварительной инкубации с цельной кровью при температуре 4° в течение 12 часов в стерильных условиях (Патент №2644828 от 14.02.2018 г.). Кровь бралась из хвостовой вены животного. В контрольной группе использовали идентичный коралл, смешанный с аутокровью животного непосредственно во время операции. Кость во всех группах иммобилизовалась проволочным серкляжем. После гемостаза рана ушивалась послойно наглухо. Животные выводились из эксперимента по 5 особей из каждой группы на 14-, 21- и 28-е сутки. У всех животных вычленили бедренную кость с последующей фиксацией в 10% растворе формальдегида в течение 14 дней. Далее снимали проволоку и выполняли фотосъемку в стандартной укладке, затем выполняли гистологическое исследование зоны трансплантата. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, по Маллори, Ван-Гизону и Вейгерту. Гистологическое исследование и измерение морфометрических параметров образцов осуществляли на аппаратно-программном комплексе Leica DM-2500. Измерения линейных и угловых параметров проводили в программе Imadgel (NationalInstitutesofHealth, США). Измеряли абсолютную и относительную площади поперечного сечения костной, соединительной и хря-

щевой тканей, красного костного мозга, кровеносных сосудов. Статистическую обработку данных проводили с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни в программном пакете Statistica 6.0 (StatSoft, США).

Результаты и обсуждение

При изучении фрагментов коралла до инкубации было отмечено, что их поверхность пронизана порами (120-780 мкм), общая пористость составила до 50% площади [8,10]. Данная особенность благоприятна с позиции ангиогенеза в трансплантате и формирования в таких лакунах скоплений клеток остеогенного дифферона. После инкубации имплантат представлял собой плотную, пластичную массу, что облегчало моделирование пломбы по размеру и форме дефекта бедренной кости. При этом во время закрытия дефекта коралловые гранулы не размывались в окружающие ткани током крови из костно-мозгового канала, что делало работу с остеопластической массой более удобной, чем с порошковыми материалами.

В послеоперационном периоде, было отмечено, что все животные в течение первых двух суток были малоподвижными, агрессивными, потребность в жидкости и аппетит были снижены. Положение прооперированной конечности было щадящим. Рана заживала первичным натяжением, признаков нагноения не было. К концу 7-х суток движения в оперированной конечности были восстановлены в полном объеме. При вычлениении бедренных костей на 14-е сутки было отмечено полнокровие окружающих тканей, а на 21- и 28-е сутки кровенаполнение окружающих тканей было обычным. Отсутствие полнокровия окружающих тканей косвенно демонстрировало биосовместимость гранул коралла.

При исследовании бедренных костей на 14-е сутки площадь дефекта в контрольной группе составила $11,12 \pm 0,26 \text{ мм}^2$, в опытной $9,3 \pm 0,31 \text{ мм}^2$. При гистологическом исследовании выявлялись элементы имплантированных гранул коралла в виде пустот с начальными признаками биорезорбции. Близкий минеральный состав коралла к кости способствовал более быстрой биодеградации с образованием предшественников костной и хрящевой тканей. На фоне этого происходило активное прорастание рыхлой соединительной ткани в поры гранул коралла, что также положительно сказывалось на образовании костных структур. На данный срок незрелых костных трабекул в регенерате выявлено не было (см. таблицу). В контрольной группе отмечались клетки инородных тел $5,6 \pm 1,24$

шт. в поле зрения, в опытной группе данные клетки были единичными в поле зрения. Минимальное количество клеток инородных тел в опытной группе, насыщаясь прогениторными клетками косвенно подтверждало положительное влияние инкубации коралла с аутокровью. Данные клетки, вероятно, оказывали

также противовоспалительное влияние. В связи с этим воспалительный инфильтрат вокруг пустот от растворенных гранул коралла с преобладанием макрофагальных элементов и наличием умеренного количества лейкоцитов был резко выражен в контрольной группе (см. рисунок).

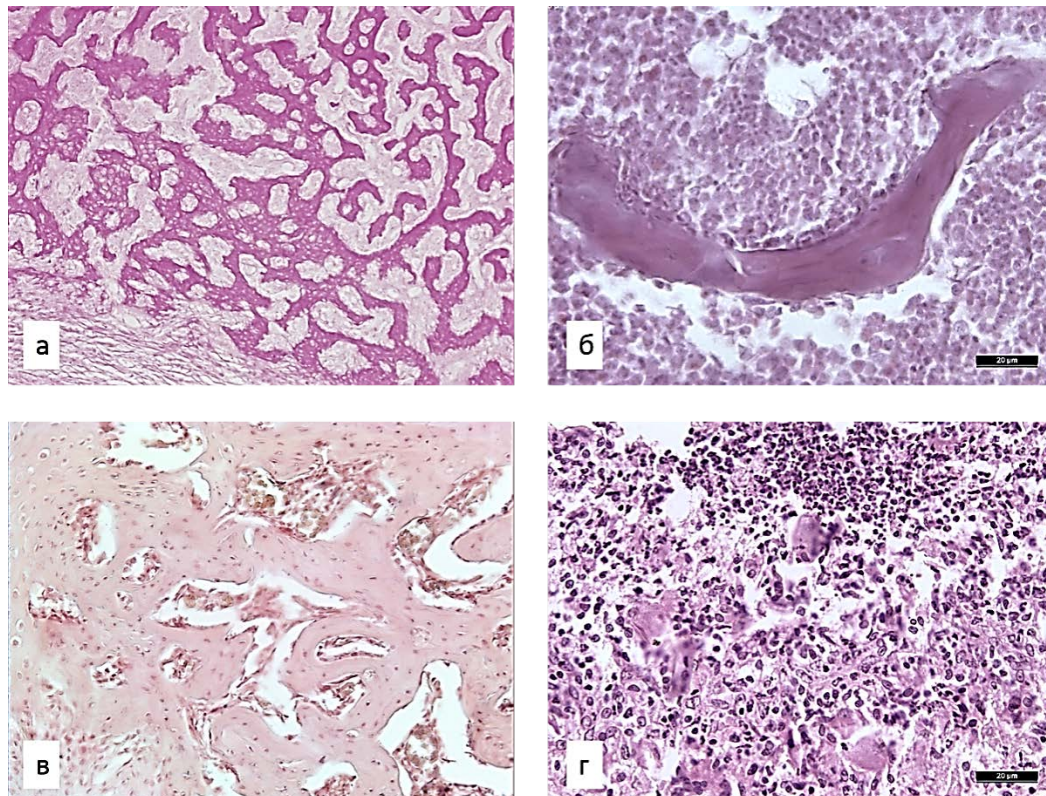


Рис. Гистологические препараты зоны трансплантата: а – формирование незрелой костной ткани, опытная группа, 28-е сутки (окраска по Ван-Гизону, $\times 10$); б – молодая костная ткань среди полиморфных клеток костного мозга, опытная группа, 28-е сутки (окраска гематоксилином и эозином, $\times 20$); в – плотная соединительная ткань вокруг трансплантата, контрольная группа, 21-е сутки (окраска по Вейгерту, $\times 10$); г – лимфоцитарный воспалительный инфильтрат в области трансплантата, 14-е сутки, контрольная группа (окраска гематоксилином и эозином, $\times 20$)

На 21-е сутки у животных определялись элементы имплантированного коралла в виде пустот, на фоне которых во всех группах выявлялась обширная зона рыхлой волокнистой ткани с фибро- и остеобластоподобными клетками и гистиоцитами, количество которых превалировало в опытной группе. Клеток воспалительного инфильтрата в группах выявлено не было, однако воспалительные реакции, вызванные на ранних сроках имплантации, снизили скорость остеогенеза в контрольной группе, что подтверждалось уменьшением площади дефекта в опытной до $8,4 \pm 0,23$ мм², в контрольной группе до $10,6 \pm 0,17$ мм², а (см. таблицу). Клетки инородных тел единично сохранялись в контрольной группе. На отдельных участках в опытной группе отмечались новообразованные костные трабекулы незрелой кости, о структуре которой свидетельствует слабое пластинчатое строение.

Таблица
Тканевые компоненты в области дефекта в разные сроки после операции

Срок	Ткань	Опытная группа	Контрольная группа
14-е сутки	Площадь костной ткани, %	0	0
	Площадь соединительной ткани, %	$36,4 \pm 1,36$	$33,12 \pm 1,63$
	Кровеносные сосуды, шт	$17,6 \pm 2,36$	$11,13 \pm 1,98$
	Площадь красного костного мозга, %	$7,51 \pm 0,37$	$6,53 \pm 0,36$
21-е сутки	Площадь костной ткани, %	$23,32 \pm 1,63$	0
	Площадь соединительной ткани, %	$29,12 \pm 2,47$	$36,47 \pm 3,1$
	Кровеносные сосуды, шт	$18,63 \pm 1,67$	$14,17 \pm 1,39$
	Площадь красного костного мозга, %	$11,36 \pm 0,24$	$9,28 \pm 0,63$
28-е сутки	Площадь костной ткани, %	$47,21 \pm 3,12$	$18,34 \pm 4,79$
	Площадь соединительной ткани, %	$27,31 \pm 1,34$	$29,14 \pm 2,14$
	Кровеносные сосуды, шт	$17,39 \pm 0,49$	$16,78 \pm 1,03$
	Площадь красного костного мозга, %	$12,36 \pm 0,41$	$10,31 \pm 0,82$

На 28-е сутки отмечались дальнейшее биорезорбирование гранул коралла, формирование костной массы с прослойками рыхлой

соединительной ткани с выраженным уменьшением площади дефекта – в опытной группе $7,2 \pm 0,25$ мм², в контрольной $8,9 \pm 0,19$ мм².

За счет образования аутооттрансплантата в процессе инкубации кораллово-кровяной смеси уже к 28-м суткам в опытной группе образовывались остеоны.

Нужно отметить, что остеоиндуктивные и остеокондуктивные свойства гранул коралла оказывают положительный эффект на процессы остеогенеза в трансплантате. К 28-м суткам отмечались наличие зрелой костной

ткани в центре трансплантата и формирование замыкательной пластинки по периферии.

Выводы

Предложенный способ закрытия дефекта в кости при использовании инкубированной смеси коралла с аутокровью по предложенной методике положительно влияет на процессы репаративного остеогенеза. Подготовленный остеопластический материал по предложенной методике не вызывает выраженной воспалительной инфильтрации и тем самым способствует более активному остеогенезу.

Сведения об авторах статьи:

Сучков Дмитрий Игоревич – ассистент кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Адрес: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольная, 9. E-mail: argoncs@mail.ru.

Павлов Артем Владимирович – д.м.н., доцент, профессор кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Адрес: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольная, 9. E-mail: vitrea@yandex.ru.

Юнеман Ольга Андреевна – к.б.н., научный сотрудник лаборатории развития нервной системы ФГБНУ НИИМЧ. Адрес: 117418, г. Москва, ул. Цюрупы, 3. E-mail: ojunemann@yandex.ru.

Виноградов Александр Анатольевич – д.м.н., профессор кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Адрес: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольная, 9. E-mail: alexanvin@yandex.ru.

Жеребятёва Светлана Романовна – к.м.н., доцент кафедры сердечно – сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Адрес: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольная, 9. E-mail: pferdin@mail.ru.

Тимофеев Василий Егорович – ассистент кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Адрес: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольная, 9. E-mail: laminacibroza62@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Применение биodeградируемых полимеров для замещения костных полостей при хроническом остеомиелите / Ю.С. Винник [и др.] // Вестн. эксперимент. и клинич. хирургии. – 2013. – Т. VI, № 1. – С. 51-57.
2. Применение препарата OSTEOSET T для заполнения костных полостей / С.А. Линник [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2009. – № 3. – С. 155-156.
3. Данилов, Н.В. Нарушение гормональной регуляции минеральной плотности кости после хирургического лечения заболеваний щитовидной железы/ Н.В.Данилов, О.С. Кузнецова //Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2015. – №1. – С. 6-16.
4. Соматические осложнения при эндопротезировании тазобедренного сустава у пациентов пожилого возраста / А.В. Федосеев [и др.] // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2014. – №1. – С. 121-124.
5. Чолахян, А.В. Современные представления о хроническом посттравматическом остеомиелите /А.В. Чолахян//Известия ВУЗ. Поволжский регион. Мед.науки. –2013. – № 1(25). –С. 113-123.
6. Микрофлора хронического остеомиелита плечевой кости / Н.М. Ключин[и др.]// Гений ортопедии. –2014. – № 3. – С. 57-59.
7. Infection-associated clinical outcomes in hospitalized medical evacuees following traumatic injury trauma infectious disease outcome study (tidis) / Tribble DR [et all.] J. Trauma. – 2011. – 71. – P.33-42.
8. A comparative study of the physical and mechanical properties of three natural corals based on the criteria for bone-tissue engineering scaffolds. /Yu-Chun Wu [et all.] / J. Mater. Sci: Mater. Med. –2009. – №20. – P. 1273-1280.
9. Zang, Z. Osteoinduction with HA/TCP Ceramics of different composition and porous structure / Z. Zang, H. Kurita, H. Kobayashi, K. Kurashina // Oral Science Int. – 2005. – №2 (2) 2. – P. 85-95.
10. Асорога в замещении дефекта костной ткани у мелких и крупных лабораторных животных / И.К. Свиридова [и др.] // Клеточная травматология и тканевая инженерия. – 2010. – Т. 5. – №4. – С. 43-48.

REFERENCES

1. Iu.S. Vinnik, E.I. Shishatskaia, N.M. Markelova [et. al.] Primenenie biodegradiруemykh polimerov dlya zameshcheniya kostnykh polostei pri khronicheskom osteomyelite (Application of Biodegraded Polymers for Replacement of Bone Cavities at Chronic Osteomyelitis). Journal of experimental and clinical surgery. 2013;6(1):51-57. (In Russ)
2. Linnik S.A., Romashov P.P., Novoselov K.A. [et. al.] Primenenie preparata OSTEOSET T dlya zapolneniya kostnykh polostei (The use of the drug OSTEOSET T filling in bone cavities). Traumatology and Orthopedics of Russia 2009;(3):155-156. (In Russ)
3. Danilov N.V., Kuznetsova O.C. Narushenie gormonal'noi regulyatsii mineral'noi plotnosti kosti posle khirurgicheskogo lecheniya zaboolevaniy shchitovidnoi zhelezy [Violation of hormonal regulation of bone mineral density after surgical treatment of thyroid gland diseases]. Eruditio Juvenium. 2015;(1):6-16. (In Russ)
4. Fedoseev A.V., Al Mansur A.Yu., Litvinov A.A. [et. al.] Somaticheskioe lozhneniyapri endoprotezirovaniitazobedrennogo sustava u patsientovpozilozovozrasta [Somatic complications in hip arthroplasty in elderly patients]. The Russian medical-biological bulletin named after academician I.P. Pavlov. 2014;(1):121-124. (In Russ)
5. Cholakhan A.V. Sovremennye predstavleniya o khronicheskom posttravmaticheskom osteomyelite [Modern concepts of chronic post-traumatic osteomyelitis]. Izvestiya VUZ. Povolzhskii region. Med. nauki. 2013;(25):113-123 (In Russ)
6. Kliushin N.M., Naumenko Z.S., Rozova L.V., Leonchuk D.S. Mikroflora khronicheskogo osteomyelita plechevoi kosti [Microflora of chronic humeral osteomyelitis]. GenijOrtop. 2014;(3):57-59. (In Russ)
7. Infection-associated clinical outcomes in hospitalized medical evacuees following traumatic injury trauma infectious disease outcome study (tidis) / Tribble DR, [et all.] J. Trauma. 2011;(71):33-42.
8. A comparative study of the physical and mechanical properties of three natural corals based on the criteria for bone-tissue engineering scaffolds. / Yu-Chun Wu [et all.] / J. Mater. Sci: Mater. Med. 2009;20(12):73-80.

9. Zang, Z. Osteoinduction with HA/TCP Ceramics of different composition and porous structure / Z. Zang, H. Kurita, H. Kobayashi, K. Kurashina // Oral Science Int. – 2005;2(2):85–95.
10. Sviridova I.K., Sergeeva N.S., Frank G.A. [et. al.] Skelet natural'nykh korallor sem. Acropora v zameshchenii defekta kostnoi tkani u melkikh i krupnykh laboratornykh zhivotnykh [A skeleton of Acropora corals in replacing bone tissue defects in small and large laboratory animals] Genes and cells. 2010; 5(4):43–48. (In Russ)

УДК 615.616.33;616.34;615.243

© Коллектив авторов, 2018

Е.В. Ферубко¹, С.М. Николаев², К.А. Пупыкина³, Т.Д. Даргаева¹

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ

МНОГОКОМПОНЕНТНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО ЭКСТРАКТА

¹ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений», г. Москва

²ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН, г. Улан-Удэ

³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

В статье представлены результаты изучения гепатопротекторной активности многокомпонентного растительного экстракта, полученного из следующих видов растительного сырья: корни и корневища девясила высокого, трава золотысячника обыкновенного, корни солодки уральской, плоды шиповника, плоды боярышника, – в условиях модели экспериментального гепатита, вызванного однократным введением D-галактозамина животным внутрибрюшинно в дозе 1,0 г/кг массы. Установлено, что 14-дневное введение *per os* экстракта в дозе 300 мг/кг нелинейным крысам с D-галактозаминовыми повреждениями печени оказывает гепатопротекторное действие, превосходя в некоторой степени эффект карсила.

Ключевые слова: многокомпонентный растительный экстракт, гепатопротекторное действие, D-галактозаминовый гепатит.

E.V. Ferubko, S.M. Nikolaev, K.A. Pupykina, T.D. Dargayeva

HEPATOPROTECTIVE EFFECT OF MULTICOMPONENT PLANT EXTRACT

The paper presents the results of study of hepatoprotective activity of multicomponent plant extract received from the following types of herbal substances: roots and rhizomes of elf dock, grass of common centaury, roots of Ural licorice, hips, hawthorn berries, under the conditions of model of the experimental hepatitis caused by single-pass intraperitoneal introduction of D-galactosamine in a dose of 1,0 g/kg of mass in an animal. It is established that 14-days course introduction of the extract *per os* in a dose of 300 mg/kg to white non-linear rats with D-galactosamine hepatitis has hepatoprotective effect, surpassing effect of karsil.

Key words: multicomponent plant extract, hepatoprotective action, D-galactosamine hepatitis.

По данным Всемирной организации здравоохранения в последние 20 лет наблюдается неуклонный рост заболеваний печени как вирусной, так и невирусной этиологии [1]. Основными причинами увеличения заболеваемости являются: алкогольные интоксикации, неконтролируемое широкомасштабное применение лекарственных препаратов, высокая инфицированность вирусами. Данные современной литературы свидетельствуют, что в настоящее время хронические заболевания печени занимают существенное место среди причин ранней нетрудоспособности и смертности населения [2].

Несмотря на то, что арсенал гепатопротекторных препаратов расширяется с каждым годом, доля их составляет только около 10% в общем количестве средств, применяемых для лечения заболеваний гепатобилиарной системы [3]. В связи с этим высокой остается потребность в гепатопротекторах, особенно полученных из лекарственного растительного сырья, обладающего широтой и мягкостью терапевтического действия, относительной безопасностью применения, возможностью

назначения при противопоказаниях к синтетическим препаратам [4].

Цель исследования: определение гепатопротекторной активности нового экстракта из многокомпонентной растительной композиции.

Материал и методы

Объектом исследования является экстракт сухой, полученный из пяти видов растительного сырья: корни и корневища девясила высокого (*Inula helenium* L.) – 250 г, трава золотысячника обыкновенного (*Centaurea jacea* Rafn.) – 150 г, корни солодки уральской (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch.) – 150 г, плоды шиповника (*Rosa* sp.) – 250 г, плоды боярышника (*Crataegus* sp.) – 200 г.

Исследуемый экстракт получали путем экстрагирования отдельных компонентов 70% спиртом этиловым с последующим объединением полученных экстрактов. В экстракте содержатся флавоноиды, полисахариды, каротиноиды, органические кислоты и др. Стандартизация экстракта осуществлена по сумме флавоноидов.

При проведении исследований руководствовались требованиями нормативных доку-

ментов: «Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств», приказ МЗ РФ «Об утверждении правил лабораторной практики», «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных», «Правила, принятые Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей». В эксперименте были использованы 40 нелинейных крыс-самцов массой 180-200 г. Животные, полученные из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА России, содержались в условиях вивария со свободным доступом к воде и корму. Дизайн исследований одобрен комиссией по биоэтике ФГБНУ ВИАР.

Острую токсичность растительного экстракта изучали на мышах-самцах массой 18-20 г при введении исследуемого препарата *per os* в диапазоне доз 25-1000 мг/кг.

Предварительно экспериментально были определены терапевтические дозы изучаемого экстракта, соответствующие 100-350 мг/кг *per os* и в дальнейшем была использована доза 300 мг/кг, обеспечивающая более выраженное фармакологическое действие.

В условиях экспериментального гепатита определяли эффективность экстракта при его внутрижелудочном введении в дозе 300 мг/кг в течение 14 дней. Повреждение печени осуществлялось при однократном введении D-галактозамина внутрибрюшинно в дозе 1,0 г/кг массы животного [4]. В качестве референсного препарата использовали известный растительный гепатопротектор карсил, который вводили животным в изоэффективной дозе 50 мг/кг по той же схеме. Контрольная группа животных получала воду, очищенную по аналогичной схеме.

У экспериментальных животных определяли активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), содержание холестерина. В-липопротеиды, общего билирубина, прямого билирубина, непрямого билирубина и общего белка в сыворотке крови с использованием анализатора для клинической химии Clima MC-15. Тимоловую пробу определяли методом цветной реакции с диацетилмонооксимом.

Результаты исследования обрабатывались статистически с использованием программы Statistica 10.0 общепринятыми методами для малой выборки с определением средней величины (M) и стандартной ошибки среднего (m) результата, достоверность (P) оценивали с применением критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

При определении острой токсичности растительного экстракта в диапазоне доз 25 – 1000 мг/кг было установлено, что введение экстракта в этих дозах не приводило к гибели мышей в течение всего периода наблюдения – 14 суток. При введении экстракта в дозах 800-1000 мг/кг в первые 3-5 часов отмечали ограничение двигательной активности, отказ от корма, учащенное мочеиспускание, а к 18-20 часам вечера поведение и внешний вид не отличались от интактных животных.

D-галактозамин вызывает острый гепатит, идентичный по морфологическим и биохимическим изменениям в печени вирусному гепатиту человека [5].

Результаты проведенных исследований показали, что в течение первых 7 дней у животных контрольной и опытной групп наблюдается снижение двигательной активности. К концу срока наблюдения потеря массы в контроле составила $15,2 \pm 0,7\%$, а в опыте на фоне фармакотерапии экстрактом – $10,3 \pm 1,0\%$. Применение экстракта в опытной группе животных сопровождалось благоприятным влиянием на течение D-галактозаминового гепатита.

Из данных таблицы следует, что применение с лечебной целью экстракта и карсила при D-галактозаминовом поражении печени у крыс способствует восстановлению функционального состояния органа. В частности, закономерные позитивные изменения в динамике развития при фармакотерапии изучаемым экстрактом и карсилом были отмечены с 7-ых суток наблюдения и прослеживались до конца срока наблюдения. Причем, судя по полученным данным, исследуемый экстракт в равной степени угнетает развитие явлений цитолиза и холестаза, благодаря этому, очевидно, обеспечивается надежная фармакотерапевтическая эффективность экстракта.

Так, при введении многокомпонентного растительного экстракта АЛТ на 3-и и 7-е сутки снижалась на 16 и 13 % соответственно, а к 14-му дню – на 53% по сравнению с контролем. Отмечалось значимое снижение уровня АСТ на 39 % к 3-м суткам, в 1,8 раза к 7-м суткам, а к 14-м суткам на 22% у крыс, которым вводили экстракт. Данные тимоловой пробы уменьшались в 2,3 раза к 3-м суткам, и в 1,3 раза к 14-м суткам по сравнению с контрольной группой. У опытных животных показатели В-липопротеидов и холестерина к 14-му дню эксперимента приближались к показателям у интактной группы. Показатели общего и прямого билирубина при введении экстракта к 7-м суткам снижались на 30%, а к

14-м на 33%. Непрямой билирубин снижался соответственно на 26 и 38% по сравнению с контрольной группой. Введение карсила менее активно действовало на эти показатели.

Таблица

Динамика изменения биохимических показателей в сыворотке крови при введении экстракта при D – галактозаминового гепатите у крыс

№	Основные биохимические показатели	Группы			
		интактная (n=10)	контрольная D – галактоз-аминовый гепатит (n=10)	опытная 1 D – галактоз-аминовый гепатит + экстракт (n=10)	опытная 2 D – галактоз-аминовый гепатит + карсил (n=10)
		3-и сутки			
1.	АЛТ, мкМ	0,68±0,11	4,15±0,27	3,50±0,29	3,70±0,25
2.	АСТ, мкМ	0,41±0,05	2,68±0,16	1,63±0,02*	1,87±0,30*
3.	Тимоловая проба, ед.	1,36±0,19	5,77±0,31	2,50±0,19	3,00±0,20
4.	В-липопроте-иды, ед.	9,0±0,25	17,4±0,31	18,3±1,36	18,00±1,20
5.	Белок общий, г/л	7,45±0,11	6,76±0,18	6,55±0,08	6,60±0,11
6.	Холестерин, мг%	51,0±2,02	120,0±3,00	100,0±2,40*	107,0±2,10*
7.	Билирубин общий, мг%	0,69±0,03	2,80±0,20	2,80±0,35	2,80±0,30
8.	Билирубин прямой, мг%	0,21±0,02	1,70±0,05	1,75±0,24	1,74±0,020
9.	Билирубин не прямой, мг%	0,48±0,01	1,10±0,20	1,05±0,90	1,15±0,27
		7-е сутки			
1.	АЛТ, мкМ	0,68±0,11	3,80±0,18	3,29±0,14*	3,50±0,15*
2.	АСТ, мкМ	0,41±0,05	1,58±0,05	0,87±0,06*	1,10±0,06*
3.	Тимоловая проба, ед.	1,36±0,19	2,50±0,29	1,82±0,02*	1,98±0,25*
4.	В-липопроте-иды, ед.	9,0±0,25	18,8±1,41	12,5±1,49*	15,0±1,54
5.	Белок общий, г/л	7,45±0,11	6,65±0,29	7,60±0,16*	7,70±0,21*
6.	Холестерин, мг%	51,0±2,02	95,0±1,01	58,0±1,30*	77,0±1,20*
7.	Билирубин общий, мг%	0,69±0,03	6,18±0,29	4,22±0,27*	5,00±0,32
8.	Билирубин прямой, мг%	0,21±0,02	3,50±0,25	2,46±0,13*	2,78±0,20*
9.	Билирубин не прямой, мг%	0,48±0,01	2,67±0,05	1,96±0,15*	2,31±0,13*
		14-е сутки			
1.	АЛТ, мкМ	0,68±0,11	2,73±0,05	1,27±0,08*	1,39±0,09*
2.	АСТ, мкМ	0,41±0,05	0,90±0,05	0,70±0,06*	0,75±0,07*
3.	Тимоловая проба, ед.	1,36±0,19	2,40±0,12	1,87±0,03*	2,00±0,09*
4.	В-липопроте-иды, ед.	9,0±0,25	11,9±0,54	10,1±0,41*	10,5±0,60*
5.	Белок общий, г/л	7,45±0,11	7,67±0,19	8,07±0,24	8,20±0,21
6.	Холестерин, мг%	51,0±2,02	68,0±2,00	57,0±0,86*	62,8±0,97*
7.	Билирубин общий, мг%	0,69±0,03	4,80±0,33	3,20±0,22*	3,67±0,26*
8.	Билирубин прямой, мг%	0,21±0,02	2,67±0,29	1,90±0,11*	2,34±0,17*
9.	Билирубин не прямой, мг%	0,48±0,01	2,13±0,17	1,30±0,14*	1,78±0,19*

Примечание. * Различия по сравнению с контролем значимы при $P \leq 0,05$.

На основании полученных экспериментальных данных установлено, что экстракт в условиях модели D – галактозаминового гепатита улучшает биохимические показатели цитолитического и мезенхимально-воспалительного синдромов.

По результатам проведенных исследований можно отметить, что введение экстракта при повреждении печени у белых крыс характеризуется выраженной позитивной динамикой в инволюции патологического процесса при их отравлении D – галактозамином. Выраженная способность препарата повышать дезинтоксикационную функцию печени

связана в определенной мере со стабилизацией мембранных образований гепатоцитов [6]. Благодаря этим особенностям в действии экстракта обуславливается более раннее восстановление функционального состояния печени и предотвращаются глубокие деструктивные нарушения в ее структуре.

Заключение

Таким образом, согласно полученным результатам курсовое 14-дневное введение перос экстракта в дозе 300 мг/кг нелинейным крысам с D-галактозаминовыми повреждениями печени оказывает гепатопротекторное действие, превосходя в некоторой степени эффект карсила.

Сведения об авторах статьи

Ферубко Екатерина Владимировна – к.м.н., заведующая отделом экспериментальной и клинической фармакологии Центра медицины, ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений». Адрес: 117216, г. Москва, ул. Грина, 7, стр. 1. E-mail: vilarnii@mail.ru.

Николаев Сергей Матвеевич – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии ФГБНУ «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН. Адрес: 670046, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6. E-mail: smnikolaev@mail.ru.

Пупыкина Кира Александровна – д.фарм.наук, профессор кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: pupykinaka@gmail.com.

Даргаева Тамара Дарижаповна – д. фарм.н., профессор, главный научный сотрудник отдела стандартизации и сертификации ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений». Адрес: 117216, г. Москва, ул. Грина, 7, стр. 1. E-mail: vilarnii@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения: официальный сайт. Информационный бюллетень. 164. 2013.URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/ru> (дата обращения: 24.09.2018).
2. Поражения печени различного генеза (токсического, лекарственного, дисметаболического): от этиологической гетерогенности к единой унифицированной терапии пациентов / Е.В. Балукова, Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых. // РМЖ. – 2018. – № 1(1). – С. 35-40.
3. Машковский, М.Д. Лекарственные средства. – 16-е изд., перераб. и доп. / М.Д. Машковский. – М.: Новая волна, 2012. – 1216 с.
4. Соколов, С.Я. Фитотерапия и фитотерапевтика: руководство для врачей / С.Я. Соколов. – М.: МИА, 2000. – 976 с.
5. Венгеровский, А.И. Методические указания по изучению гепатозащитной активности фармакологических веществ: руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / А.И. Венгеровский, И.В. Маркова, А.С. Саратиков. – М.: Медицина, 2005. – С. 683-691.
6. Николаев, С.М. Растительные лекарственные препараты при повреждениях гепатобилиарной системы / С.М. Николаев. – Изд-во: Новосибирск, 1992. – 155 с.

REFERENCES

1. Vsemirnaya organizatsiya zdavookhraneniya: ofitsial'nyj sajт. Informatsionnyj byulleten'. 164. 2013.URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/ru> (data obrashheniya: 24.09.2018).
2. Balukova, E.V. Porazheniya pecheni razlichnogo geneza (toksicheskogo, lekarstvennogo, dismetabolicheskogo): ot ehtiologicheskoy geterogennosti k edinoj unifitsirovannoj terapii patsientov / E.V. Balukova, YU.P. Uspenskij, YU.A. Fominykh. – RMZH. – 2018. – №1(1). S. 35-40.
3. Mashkovskij, M.D. Lekarstvennye sredstva. – 16-e izd., pererabotano, ispravleno i dopolneno / M.D. Mashkovskij. – M.: Novaya volna, 2012 – 1216 s.
4. Sokolov, S.YA. Fitoterapiya i fitofarmakologiya. Rukovodstvo dlya vrachej / S.YA. Sokolov. – M.: MIA, 2000. – 976 s.
5. Vengerovskij, A. I. Metodicheskie ukazaniya po izucheniyu gepatozashhitnoj aktivnosti farmakologicheskikh veshhestv // Rukovodstvo po ehksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshhestv / A.I. Vengerovskij, I.V. Markova, A.S. Saratikov. – M.: Meditsina, 2005. – S. 683-691.
6. Nikolaev, S.M. Rastitel'nye lekarstvennye preparaty pri povrezhdeniyakh gepatobiliarnoj sistemy / S.M. Nikolaev. – Novosibirsk, 1992. – 155 s.

УДК 615.236:663.818:615.322
© Коллектив авторов, 2018

M.A. Mirsoatova, Ye.G. Makhova, S.K. Ordabayeva, Ye.K. Orynbassarov SUBSTANTIATION OF THE COMPOSITION OF THE SYRUP BASED ON PHYTOPREPARATIONS OF ALTHEA AND LICORICE *South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent*

The aim of the research is to develop the composition of syrup on the basis of complex phytopreparations of Althea and Licorice.

Mukaltin substance (AND RK 42-5817-53, JCS «Chimpharm»), bioslastilin (RK M 3-№004554), fructose (SPh RK, v.2), tablets «Mukaltin» (AND RK 42-6855-14, JCS «Chimpharm»).

Taking into consideration the limitations of Mukaltin tablets in children practice, we offer the bicomponent syrup «Mukaltin+» for kids.

The following substances are recommended to include into the composition of Mukaltin+ syrup: Althea herbs (mukaltin), licorice roots (bioslastiline) and fructose (base). Combination of mukaltin and bioslastiline increases the pharmacological effect.

The composition of syrup on the basis of complex phytopreparations of Althea, Licorice and fructose has been justified.

Currently the technology of manufacturing is being experimentally developed.

Key words: althea, licorice, mukaltin, bioslastilin, syrup, phytopreparation.

«Mukaltin» is a medicinal phytopreparation having an expectorant effect and is used when the sputum is difficult to escape from the respiratory tract. The drug is based on the total extract of the tracheal althea drug, biologically active substances of which are polysaccharides, which have long been used to treat inflammatory processes of the respiratory tract. Slime of this plant, getting into the body, covers the walls of the mucous membranes and skin, protecting them from wrestling, keeps microbes and viruses on themselves, does not allow contact with the tissues of the body. The secretolytic effect of the drug «Mukaltin» ensures the dilution of sputum accumulated in the respiratory tract and accompanied by a moist cough, relieves respiratory tract irritation, and also has anti-inflammatory

and softening effect. It is used to relieve cough in diseases of the upper and lower respiratory tract for the treatment of acute and chronic bronchitis, laryngitis, pneumonia and many other respiratory diseases [1].

These days mukaltin is produced by various manufacturers (ICN Leksredstva (Russia), Wifitech (Russia), Galichpharm (Ukraine), Dalhimfarm (Russia), Irbitsk Chemical-Pharmaceutical Plant (Russia), Mediisorb (Russia), Moscow Pharmaceutical Factory (Russia), Semashko Moshimfarmpreparaty (Russia), Experimental plant of the State Research and Production Center Ukrmedprom (Ukraine), Sti-Med-Sorb (Russia), Tatkhimfarmpreparat (Russia), Tyumen Chemical and Pharmaceutical Plant (Russia), Uralbiopharm (Russia), Pharmstandard-

Leksredstva (Russia), Kharkov State Medical Center (Ukraine), JSC «Chimpharm» (Kazakhstan) in the form of tablets, chewable tablets and syrups.

«Mukaltin» in the form of effervescent tablets, is intended for resorption or dissolution in a small amount of liquid. As a part of the preparation, the tartaric acid and sodium hydrogen carbonate are used as auxiliary substances. Upon contact with water as a result of chemical reaction between the acid of tartaric acid and sodium bicarbonate, a carbon-acid gas is formed, the bubbles of which give foaming and act as a super-baking powder. Dissolved in water effervescent tablets are characterized by rapid absorption and therapeutic effect, they cause less harm to the digestive system and improve the taste of the active substances. At the same time, the wine acid gives the sour taste to the tablets. Also, the interaction of the acid of tartaric and sodium bicarbonate leads to an increase in the acidity of the gastric juice and irritation of the gastric mucosa.

When using «Mukaltin» tablets in children practice, children of early age often refuse to take tablets because of their acidic aftertaste. In adults with high acidity of gastric juice and other gastrointestinal problems, the use of Mukaltin can cause undesirable side reactions. In this regard, «Mukaltin» tablets have contraindications: peptic ulcer of stomach and duodenum, chronic gastrointestinal diseases, diabetes mellitus [2].

Thus, the creation of a new pediatric dosage form that does not have shortcomings of «Mukaltin» tablets is an urgent task.

Purpose of the study is the development of the composition of syrup based on complex phytopreparations of althea and licorice.

Material and methods

The subjects of the study are: substance of Mukaltin (AND RK 42-5817-13, JSC «Chimpharm», RK), substance of bioslastilin (RK M-3-№004554), substance of fructose (SPh RK, v.2), «Mukaltin» tablets (AND RK 42-6855-14, JSC «Chimpharm», Shymkent, RK).

Results and discussion

Given the limitation of the use of the tablets «Mukaltin» in children practice, we offer the syrup «Mukaltin +» for children. Nowadays there are syrups of althea of various trade names and producers on the pharmaceutical market: Aleutia syrup (Jadran, Croatia), (JSC «Chimpharm», Kazakhstan), (CJSC «Wifitech», Russia), Alte (Gemi, Poland), Altemix (PhC «Zdorovie», Russia), etc.

In the known for this day, the althea root in the form of syrup, marshmallows are added to the formulation based on water infusion, sucrose is

used as the basis. To date, in the production of syrups due to the prevention of diabetes mellitus, there is a tendency to replace sucrose with fructose, which has advantages over sucrose:

- natural product contained in honey, fruits;
- carbohydrate with a low glycemic index;
- assimilated without the participation of insulin, which does not create a load on the pancreas and stabilizes the level of sugar in blood;
- the possibility of using in the diet of patients with diabetes mellitus;
- reducing the risk of dental caries by 35-40%, which is important for the treatment of children;
- high degree of sweetness;
- eliminates sharp hormonal changes and bouts of hunger; improves the absorption of active substances [3-4].

The use of fructose as the basis of the syrup has an advantage in the conduct of pharmacopoeial analysis. The quantitative content of polysaccharides regulatory documentation provides for conducting after hydrolysis in terms of glucose. Sucrose in acid hydrolysis splits into glucose and fructose, which will interfere with obtaining reliable results [5-6].

In the composition of the syrup, we recommend that, in addition to mucaltin, bioslastilin is added as an active ingredient.

Bioslastilin is a total malt root preparation containing up to 80% of glycyrrhizic acid, which is the main active ingredient of licorice root.

Bioslastilin was first obtained by MP Irismetov in 1997 [7]. As a medicine, bioslastilin was introduced into the State Register of Medicines of the Republic of Kazakhstan in 2000.

The advantage of bioslastilin over other phytopreparations of licorice is the content of glycyrrhizic acid, which varies over a wide range: up to 80% in bioslastilin, about 20% in dry extract, 14% in dense extract, 8% in licorice root [8].

The glycyrrhizic acid chemically is a triterpene saponin in which the aglycon is glycyrrhetic acid bound to two glucuronic acid residues.

High biological activity of HA is associated with its structure, similar to endogenous mineral- and glucocorticosteroids, due to the presence of the grouping of the α and β -unsaturated ketone, as well as the presence of a sugar residue that promotes the expansion of biological activity. HA is not toxic and does not cause unwanted side effects, characteristic of its structural analogs – corticosteroids.

In this regard, drugs based on glycyrrhizic, glycyrrhetic acid and their

derivatives, including bioslastilines, exhibit a wide range of pharmacological effects: anti-inflammatory, hepatoprotective, expectorant, immunomodulating, antioxidant, antitoxic, antiallergic, detoxification [9].

Numerous experimental and clinical studies in our country and abroad have shown a high anti-inflammatory activity of glycyrrhizin and glycyrrheic acids exceeding the known glucocorticosteroids, but lacking their specific side effects. The mechanism of pronounced anti-inflammatory activity of glycyrrhizin and glycyrrhetic acid is associated with inhibition of the enzyme of 11β -hydroxysteroid dehydrogenase, blocking the accumulation of a natural antiinflammatory steroid of hydrocortisone, as well as direct exposure to tissues and effects on arachidonic acid, the main inflammation-provoking compound. Glycyrrhizic acid is not toxic and does not cause unwanted side effects, characteristic of its structural counterparts - corticosteroids [10].

It was found that the presence of two residues of glucuronic acid in the molecule of glycyrrhizic acid provides antidote and hepatoprotective effect, which consists in the ability to influence the system of cytochrome P-450, inhibit lactate dehydrogenase of lipid peroxides in the liver. There is evidence of hepatoprotective action of glycyrrhizin in liver damage caused by chemicals, with relapse of hepatitis B, in cases of liver transplantation. The prospects of using glycyrrhizic acid for the treatment of toxic liver damage have been shown, it has been experimentally proven that bioslasticin has an antioxidant effect, which is expressed in a decrease in the level of products of lipid peroxidation. Glycyrrhizin inhibits the formation of free radicals, toxic products of lipid oxidation, acting as «traps» of free radicals. Licorice extracts affect the energy and plastic processes, the functional capabilities of central regulatory systems, form an increased nonspecific resistance of the organism [11].

Licorice root and its components have been used since antiquity for the treatment of tuberculosis as a tuberculostatic and immunocorrecting agent that enhances closed cavities in cavernous forms of tuberculosis (India, Vietnam, Tibet, China). Biologically active substances of licorice have antibacterial activity against gram-positive bacteria (staphylococcus, pathogens of viral infections, mycobacteria of tuberculosis) [12].

Acid glycyrrhizinic as the main component of the licorice root in bioslastilin potentiates the effect of drugs and reduces their toxicity, which is proved by experimental studies of foreign scientists in the United States, Japan, Russia, Korea, etc., domestic scientists [13-14].

Taking into account all the above-mentioned advantages of glycyrrizic acid, we assume that combining mucaltin with bioslastilin will lead to an increase in pharmacological activity. In this case, in an increased expectorant, anti-inflammatory and immunomodulating effect.

As a part of syrups, auxiliary substances are used in the form of sweeteners (flavors of taste), flavoring flavorants (flavors) to give the syrup acceptable organoleptic properties, which consist in a rapid and complete manifestation thereof; short aftertaste and absence of unwanted sensations. Bioslastilin in this respect has unique properties due to the sugary sweet taste and vegetable odor. The introduction of bioslastilin into the syrup eliminates the need for substances that correct the taste and color.

Thus, we offer a combined preparation in the form of a syrup containing mucaltin and bioslastilin based fructose.

Conclusion

The composition of the syrup «Mukaltin +», containing complex phytopreparations of althea and licorice based on fructose, is theoretically justified.

At present, experimental studies are underway to develop a technology for obtaining the recommended phytopreparation.

Authors:

Mirsoatova Mokhinur Abdikakhkharovna – master student of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry of South Kazakhstan Medical Academy. Address: Kazakhstan, 160021, city Shymkent, Al-Farabi square, 1. E-mail: mirsoatova@mail.ru

Ordabaeva Saule Kutymovna – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry of South Kazakhstan Medical Academy. Address: Kazakhstan, 160021, city Shymkent, Al-Farabi square, 1. E-mail: ordabaeva@mail.ru

Makhova Elena Gennad'evna – Master of Pharmacy, Senior Lecturer of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry of South Kazakhstan Medical Academy. Address: Kazakhstan, 160021, city Shymkent, Al-Farabi square, 1. E-mail: megarelena@mail.ru

Orynbasarov Erzhan Kasymkhanovich – Master of Pharmacy, Senior Lecturer of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry of South Kazakhstan Medical Academy. Address: Kazakhstan, 160021, city Shymkent, Al-Farabi square, 1. E-mail: orynbasar_yerzh@mail.ru

REFERENCES

- 1 Sokolov, S.Ya. Fitoterapiya i fitofarmakologiya /S.Ya. Sokolov// Rukovodstvo dlya vrachei, M.:MIA.-2000.-976 s. (InRuss)

- 2 Mashkovskii M. D. Lekarstvennye sredstva /15-e izd. /M.D. Mashkovskii/ M.: RIA «Novaya volna»: izdatel' Umerenkov.-2008.-1206 s. (InRuss)
- 3 Bronnikova O.V. Lekarstvennye preparaty dlya detei: trebovaniya, oso-bennosti, informativnost' potrebitelei /O.V. Bronnikova// Provi-zor, 2005.- №4.- S. 27 -30. (InRuss)
- 4 Kim M.E. Siropy s fitopreparatami: nomenklatura, razrabotka, osobennosti sostava, tekhnologii (obzor) /M.E. Kim, T.A. Oleinikova, S.B. Evseeva// Aktual'nye problemy gumanitarnykh i estestvennykh nauk, 2015.- №2.-S.193-198 (InRuss)
- 5 Andreeva I.N. Siropy, soderzhashchie fitopreparaty - tekhnologiya, metodologicheskie printsipy issledovaniya /I.N. Andreeva, E.F. Stepanova, A.Yu. Albakov// Aktual'nye problemy sozdaniya novykh lekarstvennykh preparatov prirodnogo proiskhozhdeniya: tez. dokl. 5 Mezhd. s'ezda...5-7 iyulya 2001g. - SPb, 2001. – S.59-62. (InRuss)
- 6 Samylina I.A. Puti ispol'zovaniya lekarstvennogo rastitel'nogo sy-r'ya i ego standartizatsiya /I.A. Samylina, I.A. Balandina// Farmatsiya, 2004- № 3.-S.13-17. (InRuss)
- 7 Khimiya i primeneniye prirodnoi glitsirrizinovoi kisloty i ee proizvodnykh /M.P. Irismetov [i dr.]// - Almaty.-2002.-287 s. (InRuss)
- 8 Arystanova A.A. Standartizatsiya lekarstvennykh preparatov kornya solodki /A.A. Arystanova// -Shymkent. -2001.-161S. (InRuss)
- 9 Sh. Nafisi Interaction of Glycyrrhizin and Glycyrrhetic acid with DNA//DNA and Cell Biology /Sh. Nafisi, M.Bonsai// i -2012.-31.- P.114-121 14
- 10 Glitsirrizinovaya kislota / G.A. Tolstikov [i dr.] //Bioorganicheskaya khimiya, 1997.- tom 23. M 9. - S. 691-709 (InRuss)
- 11 Glycyrrhizic acid in the treatment of liver diseases: literature revies. /J.Y.Li [et al.]// Biomed res Int. 2014; id 872139
- 12 Karimov M.M. Vliyaniye preparatov Glycyrrhiza glabra na nekotorye pokazateli mestnoi zashchity legkikh u bol'nykh s zatyazhnymi pnevmoniyami /M.M.Karimov, A.S. Tadzhiev// Khimiya prirodn. soedin.-2000.-Spets.vyp.-S.133-134. (InRuss)
- 13 Tolstikov G.A. Solodka: bioraznoobrazie, khimiya, primeneniye v medi-tsine. /G.A.Tolstikov, L.A. Baltina, V.P. Grankina// Novosibirsk: Akad. izd-vo «Geo».- 2007.- 311 s. (InRuss)
- 14 Arystanova T.A., Sposob polucheniya kompleksa glitsirrizinovoi kisloty s remantadinom /T.A. Arystanova, M.P. Irismetov, A.B. Shukirbekova// Mezhd. nauchn.-prakt. konf. «Nauka i innovatsii». – Dnepropetrovsk, 2005. –T.2.– S. 59-62. (InRuss)

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 616-06:617.8:616-002.4:616.43
© Коллектив авторов, 2018

В.Н. Хрипков, В.А. Зеленский, Н.В. Агранович, Е.С. Славицкая
ГЛИКЕМИЧЕСКИЙ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУСЫ
У БОЛЬНЫХ С ОДОНТОГЕННЫМИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ
НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА
ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Ставрополь

В публикации представлен обобщенный анализ результатов исследования гликемического и психоэмоционального статусов больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области (ГВЗ ЧЛО) на фоне сахарного диабета и без общесоматической патологии. Выявлены особенности гликемического и психоэмоционального статусов больных с ГВЗ ЧЛО, страдающих сахарным диабетом.

У пациентов с ГВЗ ЧЛО на фоне эндокринологических сдвигов формируются неблагоприятный гликемический и отягощенный психоэмоциональный статусы. Такая категория больных при наличии у них ГВЗ ЧЛО нуждаются в специфической премедикации перед стоматологическим вмешательством. Диагностика в подобных клинических случаях не может ограничиваться традиционным стоматологическим осмотром, требуется специализированное эндокринологическое обследование, призванное предупредить развитие осложнений общего характера перед стоматологическим приемом, в процессе и послеоперационном периоде.

Ключевые слова: гликемический и психоэмоциональный статусы, хроническая общесоматическая патология, гнойно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области.

V.N. Khripkov, V.A. Zelensky, N.V. Agranovich, E.S. Slavitskaya
GLYCEMIC AND PSYCHO-EMOTIONAL STATUS IN PATIENTS
WITH ODONTOGENIC PYOINFLAMMATORY DISEASES
OF MAXILLO-FACIAL AREA AGAINST TYPE 2 DIABETES MELLITUS

The paper presents a generalized analysis of the results of the study of glycemic and psychoemotional status of patients with purulent-inflammatory diseases of the maxillofacial area (PID MFA) against diabetes mellitus and without general somatic pathology. We have revealed the peculiarities of the glycemic and psychoemotional status of diabetic patients with PID MFA.

In patients with PID MFA on the background of endocrinological changes, unfavorable glycemic and burdened psychoemotional statuses are formed. Such a category of patients, if they have PID MFA, need a specific premedication before dental intervention. Diagnostics in such clinical cases must not be limited to traditional dental examinations, a specialized endocrinological examination is required, designed to prevent the development of complications of a general nature before dental treatment, during the process and the postoperative period.

Key words: glycemic and psychoemotional status, chronic general somatic pathology, purulent-inflammatory diseases of maxillo-facial area.

Распространенность гнойно-воспалительных заболеваний, составляющая 30-35% от общего числа обратившихся за стоматологической помощью, подтверждает актуальность проблемы поиска более эффективных подходов к их лечению. По данным Максимовой Н.В. (2009) [4] деструктивные формы периодонтитов преобладают в общей структуре стоматологических ГВЗ. В структуре стоматологической хирургии Каплан М.З. (2007) определил периостит челюстных костей (53,4%) как наиболее распространенную патологию. Калашникова В.Н. (2008) также считает острый периостит костей лицевого скелета (12,6%) часто встречающимся заболеванием.

Наше клиническое исследование и анализ архивных данных выявили, что обострение хронического периодонтита и острый гнойный периостит челюстей преобладают в структуре стоматологических ГВЗ.

В этиологии ГВЗ ЧЛО приоритетное место занимают одонтогенные воспалительные процессы и воспалительные заболевания пародонта, что подтверждается значительной их распространенностью [8]. Очаг хронической одонтогенной инфекции формируется в периодонте и пародонтальных тканях. Как известно, стоматогенная хроническая инфекция не только снижает резистентность организма больного, но и активизируется у лиц с сопутствующей соматической патологией. Сопутствующая соматическая патология у пациентов с ГВЗ ЧЛО значительно осложняет процесс их санации, специализированное стоматологическое лечение проходит на фоне сниженного иммунитета, нарушения микроциркуляции и метаболизма в тканях периодонта, неадекватной реакции местного иммунитета на хирургическую инвазию, что может явиться причиной развития сопутствующих осложнений [6].

Значимость исследования особенностей клинического течения одонтогенных гнойно-воспалительных заболеваний и процесса реабилитации стоматологических пациентов с неблагоприятным иммунным статусом не вызывает сомнений.

Само по себе стоматологическое вмешательство и общее обезболивание (наркоз) являются серьезными стрессовыми факторами, провоцирующими проявления эндокринного и метаболического эффектов. Субкомпенсаторные иммунные нарушения, наличие ангио- или нейропатий осложняют течение репаративного процесса, что проявляется снижением темпа заживления и вторичным инфицированием ран.

По нашим наблюдениям среди стоматологических больных преобладают лица, страдающие таким хроническими соматическими заболеваниями, как гипертоническая болезнь (ГБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и сахарный диабет (СД).

Сегодня сахарный диабет (СД) является одной из важнейших медико-социальных проблем во всех странах мира, в настоящее время в мире больных СД более 300 миллионов. По данным ВОЗ относительный показатель распространенности СД превышает 7% и имеет высокую тенденцию к росту. В России этот показатель ниже чуть более 6%, но темпы роста не отстают от общемировых тенденций [1-3,6,7,9-12].

Диагностируется СД 1-го типа чаще у женщин до 30 лет, заболевание 2-го типа развивается у лиц старше 40 лет и большинство из которых имеют избыточную массу тела. В нашей стране СД 2-го типа заметно помолодел, иногда диагностируется даже в возрастном диапазоне от 12 до 16 лет.

При сахарном диабете наблюдаются тяжелые метаболические и сосудистые нарушения, осложняется течение хронических общесоматических заболеваний, снижается качество жизни пациента, ограничивается трудоспособный и репродуктивный возраст (30-60 лет), сокращается продолжительность активной жизни, наступает ранняя инвалидизация, увеличивается длительность реабилитации [6-7, 9-12]. СД оказывает стимулирующее влияние на развитие ряда стоматологических заболеваний и вторичных стоматологических осложнений.

Оптимизация лечебного и реабилитационного процессов у пациентов с ГВЗ ЧЛО требует поиска более совершенных подходов к их комплексной восстановительной реабилитации, диагностике динамики как стоматологических, так общесоматических заболева-

ний [6-7, 9-11]. Поэтому оказание стоматологической помощи пациентам на фоне хронической общесоматической патологии (СД) имеет свои особенности. Известно, что при качественном лечении СД, устойчивом гликемическом контроле у четверти больных СД 2-го типа определяется стойкая ремиссия генерализованных воспалительных процессов в слизистой оболочке полости рта (СОПР) и тканях пародонта [6,7,9-12].

Большие сложности возникают при стоматологическом лечении пациентов с хронической общесоматической патологией, особенно с СД. Наличие такого недуга является прогностически неблагоприятным фактором и нередко способствует прогрессированию одонтогенных ГВЗ [1-12].

Более того, в процессе подготовки к посещению врача-стоматолога большинство пациентов (84%) испытывают психоэмоциональную перегрузку, провоцирующую развитие стрессовой реакции, что является причиной сопутствующих осложнений общего характера (15%) [6-7]. В этой связи особое значение приобретают вопросы выбора и планирования адекватного обезболивания и тактики оказания медицинской помощи пациентам с ГВЗ ЧЛО на фоне СД. С учетом этого актуальность специализированной премедикации перед стоматологическим вмешательством, имеющей эндокринологический и психоэмоциональный векторы, в совокупности с адекватным обезболиванием является основой профилактики вторичных осложнений общего характера [6,7,9-12].

Цель исследования – изучить динамику гликемического и психоэмоционального статусов у больных ГВЗ ЧЛО среди пациентов с СД 2-го типа на фоне проводимого стоматологического оперативного вмешательства.

Материал и методы

Обследовано 27 пациентов с ГВЗ ЧЛО (обострение хронического периодонтита, острый гнойный одонтогенный периостит челюстей, острый гнойный периодонтит, пародонтальный абсцесс) в возрасте от 31 года до 75 лет. В дальнейшем было сформировано 2 группы наблюдения. В первую основную группу включены 12 больных с фоновым СД 2-го типа, вторую (контрольную) группу из 15 человек сформировали из лиц с ГВЗ ЧЛО без соматической патологии. Для большей достоверности также проводили психологическое тестирование 6 практически здоровых людей без ГВЗ ЧЛО и без СД.

В основной группе больных с СД 2-го типа в стадии субкомпенсации длительность

течения заболевания СД составляла свыше 5 лет, специфические осложнения (макро- и микроангиопатии) не установлены. Пациенты находились на постоянной комбинированной гипогликемической терапии пероральными препаратами сульфонилмочевины 3-го поколения (амарил, в среднем 4 мг) и бигуанидами (глюкофаж, в среднем 1000 мг/сут). Постоянная ежедневная утренняя доза амарила у пациентов составляла в среднем 2 мг. Всем больным с СД перед местным обезболиванием была осуществлена дополнительная временная коррекция сахароснижающей терапии путем дополнительного приема $\frac{1}{2}$ утренней дозы гипогликемического препарата амарила, то есть 1 мг в сочетании с анксиолитическим (противотревожным), ноотропным препаратом тенотеном, что являлось специфической премедикацией для данной группы больных.

Использовались методы психодиагностики: определение уровня тревожности по шкале Спилберга–Ханина с помощью шкалы стоматологической тревожности Кораха, 8-цветового теста Люшера.

Клиническое обследование больных было комплексным: расспрос, физикальный осмотр, измерение АД, пульса, клинический анализ и определение биохимических показателей крови экспресс-методами (глюкоза, холестерин, гликозилированный гемоглобин и др.), биохимический анализ мочи экспресс-методом (кетоновых тел и глюкозы) и инструментальное обследование. Стоматологическое обследование включало: анализ жалоб и анамнестических данных, осмотр челюстно-лицевой области – оценка состояния СОПР, тканей пародонта, уровня гигиены и интенсивности кариеса, определение индексов по Федорову–Володкиной, КПУ, оценка состояния слюнных желез, регионарных лимфатических узлов, височно-нижнечелюстного сустава, мышц головы и шеи. При необходимости проводились электроодонтометрия (ЭОД), прицельная внутриротовая контактная рентгенография, ортопантомография, компьютерная томография (КТ). Данные о характере и степени компенсации хронической соматической патологии получены при объективном осмотре больных. Использовались также данные из историй болезни и карт диспансерного наблюдения.

Результаты клинических исследований обрабатывались с использованием пакета прикладных программ "Автоматизированная обработка экспериментальной медицинской информации (ППП "СОМИ") и других. Оценка динамики показателей внутри групп про-

водилась методом вариационной статистики Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Исследования психоэмоционального статуса пациентов с использованием шкалы стоматологической тревожности Кораха проводили в трех группах сравнения, в первой группе у больных с ГВЗ ЧЛО на фоне СД 2-го типа, во второй (контрольной) – у лиц с ГВЗ ЧЛО без общесоматической патологии, в третьей – у практически здоровых людей без ГВЗ ЧЛО и без СД (табл. 1).

Таблица 1

Уровень тревожности по Кораху в группах сравнения

Группы	Уровень тревожности по Кораху
1-я (ГВЗ ЧЛО с СД)	12
2-я (ГВЗ ЧЛО без СД)	6,5
3-я (практически здоровые)	6

Установили, что у больных с хронической эндокринной патологией – СД 2-го типа – уровень стоматологической тревожности в 2 раза выше, чем у пациентов 2-й контрольной группы и группы практически здоровых людей.

По методике Спилберга–Ханина выявили высокий уровень личностной и реактивной тревожности у больных с ГВЗ ЧЛО на фоне СД. Аналогичное исследование проведено во 2-й группе среди пациентов с ГВЗ ЧЛО без хронической общесоматической патологии и 3-й группе практически здоровых лиц (табл. 2).

Таблица 2

Личностная и реактивная тревожность по Спилбергу–Ханину до премедикации

Группы	Личностная тревожность	Реактивная тревожность
1-я (ГВЗ ЧЛО с СД)	49,5	48
2-я (ГВЗ ЧЛО без СД)	23	29
3-я (практически здоровые)	22	28

По тесту цветопредпочтения (Люшера) у большинства больных с ГВЗ ЧЛО на фоне эндокринного заболевания (СД) выявлены симптомы психоэмоционального стресса. Во 2-й контрольной группе пациентов с ГВЗ ЧЛО и без хронической общесоматической патологии и в 3-й группе практически здоровых людей данных о психоэмоциональном стрессе не установлено.

В условиях психоэмоционального стресса у всех больных ГВЗ ЧЛО на фоне СД 2-го типа уровень АД до премедикации был выше на 16,7 мм рт. ст., чем их «рабочее» АД, во 2-й группе пациентов отмечался низкий уровень тревоги и показатели АД и Ps были в пределах нормы (табл. 3).

С учетом установленных показателей АД и Ps во 2-й группе пациентов местная анестезия проводилась без специализированной премеди-

кации, в 1-й группе больных с ГВЗ ЧЛЮ на фоне сопутствующей патологии (СД 2-го типа) перед местным обезболиванием проводилась специализированная премедикация Тенотеном суб-

лингвально в сочетании с временной коррекцией сахароснижающей терапии – ½ утренней дозы гипогликемического препарата амарила 1 мг, принимаемого per os на постоянной основе.

Таблица 3

Изменение АД и пульса в группах сравнения до премедикации						
Группы сравнения	САД, мм рт. ст.		ДАД, мм рт. ст.		Частота Ps	
	рабочее	до премедикации	рабочее	до премедикации	средняя	до премедикации
1-я (СД)	130	146	80	94	85	90
2-я	120	122	70	75	70	73

На клиническом этапе исследования мы выявляли у больных с ГВЗ ЧЛЮ, страдающих СД 2-го типа, уровень гликозилированного гемоглобина HgA1c, который составил в среднем 7,28 %, что соответствует стадии субкомпенсации СД.

Экспресс-методом определили уровень натощаковой гликемии в группе больных с СД 2-го типа перед премедикацией, который был выше их обычной 7 ммоль/л натощаковой гликемии на 1,5 ммоль/л и составлял в среднем 8,56 ммоль/л. Также мы определили уровень гликемии после премедикации и после операции, который снизили до нормальных цифр (табл. 4).

Таблица 4

Уровень гликемии у больных на фоне СД 2-го типа	
Этап исследования	Среднее значение, ммоль/л
До премедикации	8,56±0,87
Послепремедикации	7,6±0,86
После вмешательства	5,4±0,8

После оперативного вмешательства у всех больных на фоне СД экспресс-методом было исследовано содержание глюкозы и ацетона в моче, которое составило по 0 ммоль/л.

Для оптимизации лечения больных с ГВЗ ЧЛЮ на фоне СД 2-го типа и профилактики осложнений общего характера на стоматологическом приеме индивидуально использовалась специализированная премедикация в сочетании с временной коррекцией сахароснижающей терапии. После её проведения уровень реактивной тревожности (РТ) по шкале Спилберга–Ханина снижался с 48 до 36 единиц, аналогично уменьшались показатели АД и частоты Ps (табл.5).

Таблица 5

Изменения АД и пульса у пациентов 1-й группы с СД после премедикации		
САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	Частота Ps
141,25±4,15	90,83±4,93	73,25±1,74

Индивидуальная специализированная премедикация с адекватным обезболиванием позволяет избежать осложнения общего характера на стоматологическом приеме и после него. После премедикации больные отмечали улучшение самочувствия. При анализе клинических данных отмечены нормализация уров-

ня сахара крови, или «сдержанная» гипергликемическая реакция и снижение уровня тревоги. Уровень АД и Ps в группе больных с ГВЗ ЧЛЮ на фоне СД 2-го типа на стоматологическом приеме представлен в табл. 6.

Таблица 6

Изменения АД и пульса в группах сравнения после стоматологического вмешательства			
Группы сравнения	САД ср.	ДАД ср.	Частота Ps ср.
1-я (ГВЗ ЧЛЮ с СД)	135	81,25±4,51	74,53±2,83
2-я (ГВЗ ЧЛЮ без СД)	122	72,67±4,03	72,17±1,07

Выводы

По данным проведенного исследования повышенная тревожность и психоэмоциональный стресс у пациентов с ГВЗ ЧЛЮ, а именно с обострением хронического периодонтита, острым гнойным одонтогенным периодонтитом челюстей, острым гнойным периодонтитом, пародонтальным абсцессом, связаны в основном с наличием СД 2-го типа.

Специфическая премедикация сублингвальным приемом 2-х таблеток тенотена в сочетании с временной коррекцией сахароснижающей терапии гипогликемическим препаратом амарила (1 мг), принимаемого per os на постоянной основе у больных с СД 2-го типа в стадии субкомпенсации с ГВЗ ЧЛЮ привела к статистически значимому улучшению показателей тревожности и гликемического контроля в операционном периоде и на хирургическом стоматологическом приеме.

Следовательно, проблема оптимизации диагностики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний ЧЛЮ у пациентов с СД 2-го типа и профилактики вторичных осложнений общего характера актуальна и требует постоянного поиска более эффективных методов экспресс-диагностики состояния больного, комплексного обследования и специализированной медикаментозной подготовки.

Необходимо повышение адаптационных возможностей организма у лиц старше 30 лет с помощью применения специфической премедикации и разработанного лечебно-диагностического протокола. Это позволяет избежать осложнений общего характера и обострений хронических общесоматических

заболеваний при лечении ГВЗ ЧЛЮ, а также улучшить качество жизни пациента и продлить дееспособный период.

Качественное полноценное обследование больного перед оперативным лечением в амбулаторных условиях с помощью разработанного лечебно-диагностического протокола позволит значительно снизить загруженность

специализированного стационара. Целесообразно создать сеть диспансерных групп здоровья для лиц старше 30 лет, осуществлять индивидуальный подход к каждому пациенту при составлении лечебно-диагностического плана с учетом его возраста, психоэмоционального статуса, имеющейся хронической общесоматической патологии.

Сведения об авторах статьи:

Хрипков Валерий Николаевич – соискатель кафедры стоматологии общей практики и детской стоматологии ФГБОУ ВОСГМУ Минздрава России. Адрес: 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310. E-mail: khripkov.valery@icloud.com.

Зеленский Владимир Александрович – д.м.н., заведующий кафедрой стоматологии общей практики и детской стоматологии ФГБОУ ВОСГМУ Минздрава России. Адрес: 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310. E-mail: zelenskiiva@yandex.ru.

Агранович Надежда Владимировна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии, декан факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВОСГМУ Минздрава России. Адрес: 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310. E-mail: nagraanovich@mail.ru.

Славницкая Елена Семеновна – к.м.н., главный эндокринолог края, главный врач ГБУЗ СК «Краевой эндокринологический диспансер». Адрес: 355017, г. Ставрополь, ул. Дзержинского, 127. Тел.: 8(8652)26-43-72. E-mail: stavked@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богомолов, М.В. Пародонтит как неспецифическое осложнение сахарного диабета. Подходы к профилактике // РМЖ. – 2015. – №13. – С. 828-831.
2. Еловикина, Т.М. Особенности стоматологического статуса больных сахарным диабетом 2-го типа в условиях стационара: гигиенические аспекты/ Т.М. Еловикина, А.В. Трошунин, Е.Е. Жукова, Ж.Э. Ожгихина// Проблемы стоматологии. – 2013. – №2. – С. 34-37.
3. Касимова, Г.В. Мелатонинпродуцирующие тучные клетки десны при хроническом генерализованном пародонтите, осложненном сахарным диабетом / Г.В. Касимова, С.А. Багдасаров, Р.Р. Семенов // Актуальные вопросы клинической стоматологии: сб. материалов 51-й Всероссийской стоматологической науч.-практ. конф. и 1-й общероссийской школы профессоров – детских стоматологов. – Ставрополь, 2016. – С. 86-90.
4. Максимова Н.В. Пути оптимизации хирургического лечения деструктивных форм хронического периодонтита: дисс. ... канд. мед. наук. – Пермь, 2009. – 106 с.
5. Перепечко В.М. Гендерные особенности стоматологического статуса у пациентов с соматической патологией: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2011. – 24 с.
6. Порфириадис, М.П. Клинический анализ динамики течения ГВЗ ЧЛЮ на фоне хронической общесоматической патологии / М.П. Порфириадис, В.Н. Хрипков, В.И. Королькова, А.А. Теунаева// Актуальные вопросы клинической стоматологии: сб. материалов 51-й Всероссийской стоматологической науч.-практ. конф. и 1-й общероссийской школы профессоров – детских стоматологов. – Ставрополь, 2016. – С.322-326.
7. Порфириадис, М.П. Оптимизация лечения ГВЗ ЧЛЮ на фоне хронической общесоматической патологии / М.П. Порфириадис, В.Н. Хрипков, В.И. Королькова, А.А. Теунаева// Актуальные вопросы клинической стоматологии: сб. материалов 51-й Всероссийской стоматологической науч.-практ. конф. и 1-й общероссийской школы профессоров – детских стоматологов. – Ставрополь, 2016. – С.327-330.
8. Суханов А.Е. Комплексное лечение острых гнойных одонтогенных периоститов челюстей: дис. ... канд. мед. наук. – Архангельск, 2011. – 126 с.
9. Хрипков, В.Н. Стоматологический статус пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями ЧЛЮ с сердечно-сосудистой патологией и сахарным диабетом /В.Н. Хрипков, В.А. Зеленский, Н.А. Агранович // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18, №5. – С. 47-51.
10. Хрипков, В.Н. Актуальность проведения амбулаторного обследования больных гнойно-воспалительными заболеваниями ЧЛЮ и хронической соматической патологией на догоспитальном этапе /В.Н. Хрипков, В.А. Зеленский, А.А. Теунаева, В.И. Королькова // Сборник статей 5-го конгресса врачей первичного звена здравоохранения Юга России, 11-й конференции врачей общей практики (семейных врачей) Юга России – Ростов-на-Дону, 2016. – С. 276-282.
11. Хрипков, В.Н. Пациент с гнойно-воспалительными заболеваниями ЧЛЮ и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией и сахарным диабетом на амбулаторном приеме /В.Н. Хрипков, А.А. Теунаева, В.А. Зеленский, В.И. Королькова // Актуальные вопросы гериатрии: сб. материалов 8-й межрегиональной науч. – практ. конф. врачей первичного звена здравоохранения Северо-Кавказского Федерального округа «Качество жизни лиц пожилого и старческого возраста – зеркало здоровья населения». – Пятигорск, 2016. – С. 155-161.
12. Шилова, С.Г. Эффективность лечения воспалительных заболеваний пародонта фенилсалицилат содержащими растворами у больных сахарным диабетом / С.Г. Шилова, Н.Н. Гаража, А.В. Зеленская, И.С. Гаража, А.Н. Бражникова // Актуальные вопросы клинической стоматологии: сб. материалов 51-й Всероссийской стоматологической науч.- практ. конф. и 1-й общероссийской школы профессоров – детских стоматологов. – Ставрополь, 2016. – С. 86-90.

REFERENCES

1. Bogomolov M.V. Periodontitis as a non-specific complication of diabetes. Approaches to prevention / RMJ. – 2015. – №13. – С. 828-831.
2. Elovikova T.M., Troshunin A.V., Zhukov E.E., Ozhghina J.E. Features of the dental status of patients with type 2 diabetes in a hospital: // Problems hygienic aspects of dentistry. – 2013. – №2. – P. 34-37.
3. Kasimova G.V., Bagdasarov S.A., Semenov R.R. Melatoninproducing gingival mast cells in chronic generalized periodontitis complicated by diabetes mellitus // Actual questions of Clinical Dentistry: Sat. materials of the 51st All-Russian scientific-practical dentistry. Conf. and the first all-Russian school professors - pediatric dentists.– Stavropol, 2016. – P. 86-90.
4. Maksimova N.V. Ways to optimize the surgical treatment of destructive forms of chronic periodontitis: dis.... Cand. honey. sciences. – Perm, 2009. – 106 sec.
5. Perepechko V.M. Gender features of the dental status of patients with somatic pathology // Abstract. diss....Cand. honey. Sciences.– Moscow, 2011. – 24 p.
6. Porfiriadis M.P., Khripkov V.N., Korolkova V.I., Teunaeva A.A. Clinical analysis of the dynamics of the flow GD Chloe with chronic somatic pathology // Actual questions of Clinical Dentistry: Sat. materials of the 51st All-Russian scientific-practical dentistry. Conf. and the first all-Russian school professors - pediatric dentists.– Stavropol, 2016. – P.322-326.

7. Porfiriadis M.P., Khripkov V.N., Korol'kova V.I., Teunaeva A.A. Optimization of treatment group delay Chloe with chronic somatic pathology // Actual questions of Clinical Dentistry: Sat. materials of the 51st All-Russian scientific-practical dentistry. Conf. and the first all-Russian school professors – pediatric dentists.– Stavropol, 2016. – P.327-330.
8. Sukhanov A.E. Comprehensive treatment of acute purulent odontogenicperioritis of the jaws: dis.... Cand. honey. sciences. – Arkhangelsk, 2011. – 126 p.
9. Khripkov V.N., Zelensky V.A., Agranovich N.A. Stomatological status of patients with purulent-inflammatory diseases of CHF with cardiovascular pathology and diabetes mellitus // Health and education in the 21st century. – 2016.– Vol. 18, №5. – Pp. 47-51.
10. Khripkov V.N., Zelensky V.A., Teunaeva A.A., Korolkova V.I. The urgency of the outpatient examination of patients with purulent-inflammatory diseases of CHL and chronic somatic pathology at the prehospital stage // Collection of articles of the 5th Congress of Primary Health Care Professionals of the South of Russia, 11 conferences of general practitioners (family doctors) in the South of Russia – Rostov-on-Don, 2016. – P. 276-282.
11. Khripkov V.N., Teunaeva A.A., Zelensky V.A., Korolkova V.I. Patient with purulent-inflammatory diseases of CHO and concomitant cardiovascular pathology and diabetes mellitus at outpatient admission // Actual questions of geriatrics: coll. materials 8 interregional scientific. –Pract. Conf. primary care physicians of the North Caucasus Federal District "Quality of life of elderly and elderly people – a mirror of public health" –Pyatigorsk, 2016. – P. 155-161.
12. Shilova S.G., Garage N.N., Zelenskay A.V. Garage I.S., Brazhnikova A.N. The effectiveness of the treatment of inflammatory periodontal diseases fenilsalitsilatsoderzhaschimi solutions in patients with diabetes mellitus // Actual questions of Clinical Dentistry: Sat. materials of the 51st All-Russian scientific-practical dentistry. Conf. and the first all-Russian school professors – pediatric dentists.– Stavropol, 2016. – P. 86-90.

УДК 616.89

© Коллектив авторов, 2018

Б.Т. Идрисов¹, Л.Р. Ахмадеева¹, А.Р. Асадуллин¹, С. Сассман²
**ПРИМЕНЕНИЕ ИНТЕРАКТИВНОЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ
 ПРИ БОРЬБЕ С КУРЕНИЕМ ПОДРОСТКОВ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ
 КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²Университет Южной Калифорнии, г. Лос-Анджелес

Данное исследование оценивает программу по прекращению курения среди подростков, состоящую из восьми сессий, под названием проект «ЕХ». Методика была протестирована в экспериментальном пилотном исследовании на базе детских лагерей. Мы создали две случайные ротации уникальных субъектных групп курильщиков экспериментальную и контрольную, в которых оказывалась стандартная помощь. Общее число курильщиков на начальном этапе составило 164 человека, 76 – в группе, где внедрялась программа, 88 – в контрольной группе. Оценка включала анкетирование перед вмешательством, сразу после вмешательства и спустя 6 месяцев посредством телефонных звонков. На этапе, оценивающим эффект сразу после программы, значительно сократилась вероятность курения в будущем (снижение на 46% в группе, где проводился проект «ЕХ», и на 8% в контрольной группе, $p < .0001$), снизилось намерение не бросать курить (– 5,2% в группе проекта «ЕХ» и +1,4% в контрольной группе, $p < .05$) и повысилась мотивация бросить курить (0,72 против 0,04, $p < .0001$). Спустя 6 месяцев, наблюдалось желание бросить курить за последние 30 дней (7,5% против 0,1%, $p < .05$). Для участников, которые продолжили курить спустя 6 месяцев после программы, проект «ЕХ» показал пониженный уровень никотиновой зависимости (– 0,53 против +0,15, $p < .001$). Проект «ЕХ» показал увеличение мотивации и приобретение навыков решения проблем среди курящих подростков. Однако необходимо проводить дальнейшие исследования с большим размером выборки и с более сильным дизайном.

Ключевые слова: подростковое курение, прекращение курения.

B.T. Idrisov, L.R. Akhmadeeva, A.R. Asadullin, S. Sussman
**IMPLEMENTATION OF THE INTERACTIVE EDUCATIONAL PROGRAM
 FOR TOBACCO CESSATION OF ADOLESCENTS:
 RANDOMIZED CONTROL STUDY**

This study evaluates the performance of the Project EX - tobacco use cessation program in Russian summer recreational camps. An eight-session clinic-based tobacco use cessation program for adolescents was tested in an experimental pilot trial that involved different youth that rotated through camps. We created two rotations of unique subject groups of smokers – experimental and control, receiving standard help. The total number of smokers was 164 smokers, 76 - program group, 88 - standard care control group. Evaluation involved an immediate pretest and posttest and a six-month telephone follow-up. At immediate posttest, Project EX was moderately well-received, significantly reduced future smoking expectation (46% reduction in EX Program Condition versus 8% in Control, $p < .0001$), decreased intention to not quit smoking (–5.2% in EX vs. +1.4% in Control, $p < .05$), and increased motivation to quit smoking (0.72 vs. –0.04, $p < .0001$). At the six-month follow-up, program subjects reported a higher intent-to-treat quit rate during the last 30 days (7.5% vs. 0.1%, $p < .05$). For the subjects who remained monthly smokers at the six-month follow-up, Project EX reduced subjects' level of nicotine dependence (–0.53 vs. +0.15, $p < .001$). The results were quite promising for this program, which included motivation enhancement and coping skill. However, further research on teen tobacco use cessation programming in Russia with larger sample sizes, involving other locations of the country, and with stronger research designs is needed.

Key words: adolescent smoking, tobacco cessation.

Табакокурение является самым распространенным фактором риска смерти в мире [1]. Россия сделала значительный прогресс по

снижению курения, однако по-прежнему распространённость употребления табака остается высокой и даже повышается, особенно у жен-

щин [2]. Табачная зависимость обходится нашей стране в 330-400 тысяч смертей ежегодно и потерей более 3% ВВП[3]. До 90% подростков подвержены пассивному курению, а 25% (13-15 лет) курят сами; большая часть из них продолжают курить и в зрелом возрасте [2,4]. Поэтому необходима реализация мер, призванных снизить употребление табака, чтобы привычка не переросла в глубокую зависимость и предупредить развитие табакоассоциированных заболеваний [5]. Многие курящие подростки (до 85%) сообщают о том, что предпринимали попытки бросить курить, но эти попытки заканчивались неудачей [6]. Отсюда необходимость применения специальной интегрированной в общество образовательной программы. Такая программа должна не просто запугивать, а грамотно обучать детей и подростков, рассказывать о реальных последствиях табачной зависимости и готовить их противодействовать пагубному воздействию [7].

Проект «ЕХ» – это интерактивная обучающая программа по отказу от курения [8,9]. Нашей задачей являлось изучить эффективность данной методики на популяции подростков (13-19 лет), проживающих на территории России. Это было первое российское исследование действенности указанной программы. Ранее методика доказала свою эффективность в США, Китае, Израиле и Испании [10].

Материал и методы

Исследуемым вмешательством являлась интерактивная обучающая программа «ЕХ», включающая восемь уроков. Каждое занятие длится 30-45 минут. Учебная группа состоит из 10-19 учеников. Риск от вмешательства в известной степени отсутствует [11].

На базе пяти летних лагерей были сформированы экспериментальная и контрольная группы. Занятия с участниками проводились специально обученными программе вожатыми (студенты старших курсов педагогических специальностей). Учебные материалы были переведены и адаптированы. Дизайн исследования представлял собой рандомизированный кластерный контролируемый эксперимент. Нестатистическая рандомизация была создана с помощью лагерей, выбранных «по удобству», а также смен в лагере. За сезон в каждом лагере прошло по четыре смены (от 3 до 5 недель каждая), в которых принимали участие уникальные дети. В каждой отдельной смене формировалась либо экспериментальная, либо контрольная группа. Субъектом являлся курящий (указавший число сигарет, выкуренных за последний месяц) подросток в возрасте от 13 до 19 лет, изъявивший желание

бросить курить и участвовать в программе «ЕХ». Согласно информированному согласию субъекты знали о праве добровольно покинуть проект.

Нами были разработаны специальные критерии включения и исключения из исследования.

Критерии включения в клиническую группу: зависимость от никотина (код по Международной классификации болезней – F17), отсутствие иных зависимостей, кроме зависимости от кофеина.

Критерии исключения: из исследования исключались подростки, не давшие добровольное информированное согласие, пациенты с верифицированной сопутствующей психопатологией (шизофрения, биполярные аффективные расстройства, выраженные травматические повреждения головного мозга, эпилепсия), с выраженной неврологической симптоматикой, с когнитивными и выраженными мнестическими нарушениями, а также с тяжелой соматической патологией.

Степень употребления табака оценивалась с помощью валидизированных опросных листов [12] в модификации Университета Южной Калифорнии (University of Southern California, USC) [5]. Участникам перед вмешательством предлагалось заполнить анкету по истечении программы (в контрольной группе – по истечении, равному временному периоду) и по истечении 3-х месяцев с момента завершения программы в обеих ветвях исследования. Субъекты в кластерах выявлялись и привлекались с помощью метода «снежный ком» (приводили своих товарищей по курению). Для статистической обработки данных использовалась программа «EpiInfo 7,0». Анализ проводился в соответствии с результатами рандомизации (Intent-To-QuitAnalysis, далее – ITQA). Все субъекты анализировались вместе как представители своей ветви исследования вне зависимости от времени экспозиции программой (в случае, если субъект покидал программу, его включали в анализ). Тестировались пункты: «число сигарет, выкуренных вчера» и «среднее число сигарет, выкуриваемых за один день».

Описание проекта «ЕХ»: проект «ЕХ» – это эффективная интерактивная обучающая программа, предназначенная для подростков старшего школьного возраста [9]. Она была разработана Университетом Южной Калифорнии при поддержке Программы по исследованию болезней, связанных с табакокурением (#6RT-0182). Программа была признана в качестве типовой Отделом по проблемам

наркомании и психического здоровья Министерства здравоохранения и социальных служб США (United States Department of Health and Human Services, HHS).[13]

Проект «ЕХ» оправдал себя в ряде исследований, проведенных в США [8], и на сегодня он находится на разных стадиях тестирования в других странах[10].

В России исследование было внедрено в рамках сотрудничества Башкирского государственного медицинского университета (БГМУ) с Университетом Южной Калифорнии [14]. Дизайн исследования был разработан совместно с профессором С. Сассманом. Опросные листы и материалы программы (руководство для учителя с пошаговыми инструкциями по проведению каждого урока, предыстории и вводным материалом, а также руководство для ученика) были переведены с английского на русский язык и валидизированы. Обучение вожатых-преподавателей проходило на базе школы подготовки вожатых «Перспектива» г. Уфы и занимало от 1 до 2 дней [15]. Кластерная выборка представляла собой пять летних лагерей отдыха для школьников на территории Российской Федерации. Четыре из них – в Республике Башкортостан: «Восход», «Орленок», «Березка» (Уфимский район), «Чайка» (г. Дюртюли) и один «Юность» в Краснодарском крае (г. Туапсе). Всего за летний сезон в каждом лагере прошло по четыре смены. В каждой отдельной смене формировалась либо экспериментальная группа, либо контрольная группа [15].

Результаты и обсуждение

Общая выборка составила 164 курящих подростка. Из них 76 субъектов были определены в экспериментальную группу (проект «ЕХ») и 88 – в контрольную группу. Возрастной диапазон участников: 13-19 лет; средний возраст (медиана) – 15 лет. Юноши составили 75% субъектов. По завершении программы

8% из всех участников (n=144) прекратили курить (ITQA «число сигарет, выкуренных вчера»). Через 3 месяца с момента окончания программы были опрошены 132 из 164 подростков, т.е. 81% участников исследования. Анализ в соответствии с результатами рандомизации (ITQA «число сигарет, выкуренных вчера») показал, что 7% из них избавились от привычки. Для достоверности результатов тестировался пункт «среднее число сигарет, выкуриваемых за один день», в котором принимался «0» за показатель отказа от зависимости, показывая что 17% в экспериментальной группе и 5% в контрольной группе не курят (OR=0,2; p=0,004).

Выводы

Есть необходимость во внедрении специальных образовательных программ, таких как «ЕХ», среди подростков (школы, лагеря, кружки). Проект «ЕХ» является эффективной программой по борьбе с курением подростков в России. Табакозависимые подростки смогли не только снизить частоту курения или полностью избавиться от вредной привычки, но и получили достоверную информацию о табачной зависимости и связанных с ней заболеваниях, узнали об экологических, социальных, физиологических и эмоциональных последствиях употребления табака, овладели навыками самоконтроля и принятия на себя личного обязательства отказа от курения.

Источниками систематических ошибок в нашем исследовании могли быть опросные листы без подтверждаемого факта курения табака при помощи химического анализа (систематическая ошибка отбора). Конфликт интересов отсутствовал, исследование не финансировалось, проводилось при административной поддержке БГМУ и в результате доброй воли вожатых Республиканского центра подготовки вожатых «Перспектива» им. Е. Пospelовой.

Сведения об авторах статьи:

Идрисов Булат Тагирович – ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО и кафедры психиатрии и наркологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: bidrisov@gmail.com.

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

Асадуллин Азат Раилевич – д.м.н., доцент кафедры психиатрии и наркологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: droag@yandex.ru.

Сассман Стивен – д.м.н., профессор, кафедра профилактической медицины и психологии, Университет Южной Калифорнии, Лос-Анджелес, США. E-mail: ssusma@usc.edu.

ЛИТЕРАТУРА

1. Makomaskilling, E.M. Mortality attributable to tobacco use in Canada and its regions, 1998 / E.M. Makomaskilling, M.J. Kaiserman // Can J Public Health. – 2004. – Vol. 95, № 1. – P. 38-44.
2. World Health Organization. Global Adult Tobacco Survey (GATS): report and fact sheet 2009. (2018). Euro.who.int. Retrieved 11 November 2018, from <http://www.euro.who.int/en/countries/russian-federation/publications/global-adult-tobacco-survey-gats-russian-federation-2009-and-2016-comparison-fact-sheet/global-adult-tobacco-survey-gats-report-and-fact-sheet-2009>.
3. Gilmore, A. The International Monetary Fund and tobacco: a product like any other? / A. Gilmore, G. Fooks, M. McKee // Int J Health Serv. – 2009. – Vol. 39, № 4. – P. 789-793.

4. Adolescent and young adult tobacco prevention and cessation: current status and future directions / C.L. Backinger [et al.] // *Tob Control*. – 2003. – 12 Suppl 4. – P. IV46-53.
5. Project EX: a program of empirical research on adolescent tobacco use cessation / S. Sussman [et al.] // *TobInduc Dis*. – 2004. – Vol. 2, № 3. – P. 119-132.
6. The influence of school-based natural mentoring relationships on school attachment and subsequent adolescent risk behaviors / D.S. Black [et al.] // *Health Educ Res*. – 2010. – Vol. 25, № 5. – P. 892-902.
7. Fanshawe, T., Halliwell, W., Lindson, N., Aveyard, P., Livingstone-Banks, J., & Hartmann-Boyce, J. (2017). Tobacco cessation interventions for young people. *Cochrane Database Of Systematic Reviews*. doi:10.1002/14651858.cd003289.pub6
8. Six-month and one-year effects of project EX-4: a classroom-based smoking prevention and cessation intervention program / S. Sussman [et al.] // *Addict Behav*. – 2007. – Vol. 32, № 12. – P. 3005-3014.
9. Sussman, S. Project EX: outcomes of a teen smoking cessation program / S. Sussman, C.W. Dent, K.L. Lichtman // *Addict Behav*. – 2001. – Vol. 26, № 3. – P. 425-438.
10. Sussman, S. International translation of Project EX, collaborative project, including / S. Sussman, B.T. Idrisov (ed.), L.R. Akhmadeyeva (ed.) // *Fifteenth World Conference on Tobacco or Health (WCTOH) in Singapore*. – 2012.
11. Validation of the modified Fagerstrom tolerance questionnaire with salivary cotinine among adolescents / A.V. Prokhorov [et al.] // *Addict Behav*. – 2000. – Vol. 25, № 3. – P. 429-433.
12. Сассман, С. Проект EX, книга преподавателя / С. Сассман, К. Лихтман, Лос-Анджелес: Изд-во Университета Южной Калифорнии, 2004. – 139 с.
13. Макушина, Е. Профессор из США предложил будущим врачам свою методику отказа от курения [Электронный ресурс] / Е. Макушина // *Башинформ*. – 2009. URL: <http://www.bashinform.ru/news/218364/> (дата обращения: 18.06.2009).
14. Идрисов, Б.Т. Организация добровольческого движения в рамках проекта по прекращению курения / Б.Т. Идрисов, Л.Р. Ахмедеева, А.И. Кагарманова // *Опыт и векторы развития добровольческой деятельности*. – Улан-Удэ: ВСГУТУ, 2012. – 248 с.

REFERENCES

1. Makomaskilling, E.M. Mortality attributable to tobacco use in Canada and its regions, 1998 / E.M. Makomaskilling, M.J. Kaiserman // *Can J Public Health*. – 2004. – Vol. 95, № 1. – P. 38-44.
2. World Health Organization. Global Adult Tobacco Survey (GATS): report and fact sheet 2009. (2018). *Euro.who.int*. Retrieved 11 November 2018, from <http://www.euro.who.int/en/countries/russian-federation/publications/global-adult-tobacco-survey-gats-russian-federation-2009-and-2016-comparison-fact-sheet/global-adult-tobacco-survey-gats-report-and-fact-sheet-2009>.
3. Gilmore, A. The International Monetary Fund and tobacco: a product like any other? / A. Gilmore, G. Fooks, M. McKee // *Int J Health Serv*. – 2009. – Vol. 39, № 4. – P. 789-793.
4. Adolescent and young adult tobacco prevention and cessation: current status and future directions / C.L. Backinger [et al.] // *Tob Control*. – 2003. – 12 Suppl 4. – P. IV46-53.
5. Project EX: a program of empirical research on adolescent tobacco use cessation / S. Sussman [et al.] // *TobInduc Dis*. – 2004. – Vol. 2, № 3. – P. 119-132.
6. The influence of school-based natural mentoring relationships on school attachment and subsequent adolescent risk behaviors / D.S. Black [et al.] // *Health Educ Res*. – 2010. – Vol. 25, № 5. – P. 892-902.
7. Fanshawe, T., Halliwell, W., Lindson, N., Aveyard, P., Livingstone-Banks, J., & Hartmann-Boyce, J. (2017). Tobacco cessation interventions for young people. *Cochrane Database Of Systematic Reviews*. doi:10.1002/14651858.cd003289.pub6
8. Six-month and one-year effects of project EX-4: a classroom-based smoking prevention and cessation intervention program / S. Sussman [et al.] // *Addict Behav*. – 2007. – Vol. 32, № 12. – P. 3005-3014.
9. Sussman, S. Project EX: outcomes of a teen smoking cessation program / S. Sussman, C.W. Dent, K.L. Lichtman // *Addict Behav*. – 2001. – Vol. 26, № 3. – P. 425-438.
10. Sussman, S. International translation of Project EX, collaborative project, including / S. Sussman, B.T. Idrisov (ed.), L.R. Akhmadeyeva (ed.) // *Fifteenth World Conference on Tobacco or Health (WCTOH) in Singapore*. – 2012.
11. Validation of the modified Fagerstrom tolerance questionnaire with salivary cotinine among adolescents / A.V. Prokhorov [et al.] // *Addict Behav*. – 2000. – Vol. 25, № 3. – P. 429-433.
12. Sussman, S. Project EX, teacher's book / S. Sussman, K. Lichtman, Los Angeles: University of southern California publ., 2004. – 139 C. (In Russ).
13. Makushina, E. Professor from the United States offered future doctors his method of Smoking cessation [Electronic resource] / E. Makushina // *Bashinform*. – 2009. URL: <http://www.bashinform.ru/news/218364/> (accessed: 18.06.2009). (In Russ).
14. Idrisov, B. T. the Organization of voluntary movement in the framework of the project on Smoking cessation / B. T. Idrisov, R. L. Akhmadeeva, A. I. Kagarmanova // *Experience and vectors of development of volunteerism*. – Ulan-Ude: VSGUTU, 2012. – 248 p. (In Russ).

УДК 617.54/55-001-089.163:612.821.3:577.175.53

© Э.П. Сорокин, 2018

Э.П. Сорокин

ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ КОРТИЗОЛА КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ВЫРАЖЕННОСТИ СТРЕСС-РЕАКЦИИ У ПОСТРАДАВШИХ С ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНЫМИ ТРАВМАМИ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия»

Минздрава России, г. Ижевск

БУЗ УР «Городская клиническая больница № 9», г. Ижевск

Цель исследования – выявление особенностей изменения уровня кортизола в периоперационном периоде у пострадавших с торакоабдоминальными травмами. В ходе проспективного исследования изучалось содержание кортизола в пробах венозной крови у пациентов с торакоабдоминальными травмами до, во время и в течение 24 часов после экстренного оперативного вмешательства. Для пострадавших с торакоабдоминальными травмами характерны высокие значения уровня кортизола до операции, его повышение к концу хирургического лечения с последующим снижением к исходу первых суток после госпитализации в многопрофильный стационар. При этом быстрое уменьшение концентрации вещества наблюдается

у пациентов в возрасте старше 40 лет. При исходном тяжелом состоянии пострадавшего и нестабильной гемодинамике является замедленное повышение уровня кортизола в периоперационном периоде.

Ключевые слова: торакоабдоминальная травма, стресс-ответ, кортизол, нейрогуморальная регуляция, симпатoadrenalная система.

E.P. Sorokin

CHANGES IN CORTISOL CONCENTRATION AS AN INDICATOR OF THE EXPRESSION OF STRESS REACTION IN HUMANS WITH THORACOABDOMINAL INJURIES IN THE PERIOPERATIVE PERIOD

The aim of the study is to identify the features of cortisol level changes in the perioperative period in patients with thoracoabdominal injuries. A prospective study examined the cortisol content of venous blood samples in patients with thoracoabdominal injuries before, during, and within 24 hours of emergency surgery. Patients with thoracoabdominal injuries are characterized by high cortisol levels before surgery, its increase by the end of surgical treatment, followed by a decrease in the outcome of the first day after hospitalization in a specialized hospital. At the same time, a rapid decrease in the concentration of the substance is observed in patients over the age of 40. In the initial severe condition of the victim and unstable hemodynamics, a delayed increase in cortisol levels in the perioperative period is revealed.

Key words: thoracoabdominal injury, stress response, cortisol, neurohumoral regulation, sympathoadrenal system.

Травматизм находится на первом месте среди причин летальности людей молодого трудоспособного возраста [6,12]. Примерно 1/5 часть всех сочетанных травм, число которых также неуклонно растет, носит характер торакоабдоминальных [1,5,9,10,13]. Такие травмы характеризуются значительной тяжестью состояния пациентов и большим числом осложнений. Торакоабдоминальные травмы запускают множество физиологических и патологических механизмов, направленных на устранение гипоксии в тканях и органах. Стресс является общим адаптационным синдромом, основанным на активации нейрогуморальной и эндокринной систем в ответ на действие повреждающего агента. В тех случаях, когда устойчивая адаптация не формируется, происходит истощение организма и адаптивные эффекты стресса трансформируются в повреждающие [8]. Пациенты с травмами представляют собой особый случай, так как помимо хирургического стресса собственно травматической болезни сопутствует ряд нейрогормональных, метаболических, воспалительных изменений, приводящих к нарушению жизнедеятельности организма [4,7,11]. Одним из наиболее изученных веществ, участвующих в формировании стрессового ответа, является кортизол. Высокая концентрация кортизола в сыворотке крови пострадавших с сочетанными травмами является адекватным ответом нейроэндокринной системы на травматический стресс [2]. Показателем дистресса нейроэндокринной системы является уровень кортизола более 1380 нмоль/л [3], а низкий его уровень в сыворотке крови пациентов впервые сутки после получения сочетанной травмы является неблагоприятным признаком при прогнозе для жизни [2].

Цель исследования – выявить особенности изменения концентрации кортизола в периоперационном периоде у пострадавших с торакоабдоминальными травмами.

Материал и методы

Проведено исследование 24 пострадавших мужского пола с торакоабдоминальными травмами, пролеченных в БУЗ УР «Городская клиническая больница № 9 МЗ УР» в период с 1 января 2014 года по 31 декабря 2016 года. Средний возраст пациентов составил $34,0 \pm 6,7$ года. Тяжесть травм по шкале ISS составила $16,8 \pm 6,7$ балла, что соответствует тяжелым травмам. Тяжесть состояния пострадавших оценивалась по шкале RAPS и на этапе приемного отделения в среднем составила $88,1 \pm 12,1\%$. Всем пострадавшим было проведено экстренное оперативное вмешательство, которое осуществлялось в условиях общей анестезии. Выбор препарата для анестезии осуществлялся на основании параметров гемодинамики и тяжести состояния пострадавших. С целью оценки стресс-реакции производился забор проб венозной крови на семи этапах в периоперационном периоде (1-й этап – в условиях приемного отделения, 2-й – после индукции анестезии, 3-й – во время наиболее травматичного этапа оперативного вмешательства, 4-6-й этапы – через 1, 6, 12, 24 часа после завершения оперативного вмешательства). В пробах крови в динамике изучалась концентрация кортизола методом иммуноферментного анализа (ИФА) на планшетном автоматическом анализаторе ELISYSDuo («HumanGmbH», Германия), наборами для ИФА фирмы «DRG». Референтные значения уровня кортизола составляли 138 – 690 нмоль/л. При изучении динамики кортизола пациенты были разделены на следующие группы: по возрасту: 1-я группа – моложе 40 лет (17 пострадавших), 2-я группа – в возрасте 40 лет и старше (7 пациентов); по тяжести состояния на момент поступления в стационар по шкале RAPS: 3-я группа – 92% и менее (5 пострадавших), 4-я группа – RAPS более 92% (19 пациентов). Статистический анализ дан-

ных осуществлялся с использованием пакета прикладных программ для статистической обработки данных Microsoft Excel и автоматических калькуляторов сайтов www.psychol-ok.ru, www.medstatistic.ru. Вычислялись относительные и средние величины, медиана, мода, 25 и 75 квартили, среднее квадратическое отклонение, стандартная ошибка среднего значения, критерий Манна–Уитни. Исследование соответствовало принципам биомедицинской этики.

Результаты и обсуждение

На этапе приемного отделения уровень кортизола в целом у пострадавших превышал референтные значения и составил $830,2 \pm 322,7$ нмоль/л. Во время экстренного оперативного вмешательства к концу операции наблюдался рост его концентрации с максимальными значениями ($1083,2 \pm 574,1$ нмоль/л), что превосходит референтные значения на 57,0 %. Через час после операции уровень кортизола был выше на 41,3 % и составил $975,3 \pm 595,3$ нмоль/л. В раннем послеоперационном периоде содержание вещества неуклонно уменьшалось и через 24 часа достигало референтных значений ($476,9 \pm 155,0$ нмоль/л). Таким образом, при поступлении в стационар уровень кортизола превосходил референтные значения в среднем на 20,3 %, что является адекватным ответом организма на травматический стресс.

Концентрация кортизола, установленная в условиях приемного отделения, не имела статистически значимых различий у пациентов разных возрастных групп: в 1-й группе она составила $1022,2 \pm 537,8$ нмоль/л, во 2-й группе – $1035,8 \pm 496,2$ нмоль/л. Во время экстренного оперативного вмешательства содержание кортизола было также высоким независимо от возраста. Однако в послеоперационном периоде уже через 6 часов у пациентов моложе 40 лет концентрация вещества имела тенденцию к снижению ($737,4 \pm 270,7$ нмоль/л). В возрасте старше 40 лет подобная тенденция наблюдалась лишь к исходу первых суток после операции ($350,0 \pm 66,5$ нмоль/л). При этом в 1-й группе уровень снизился на 56,3%, во 2-й – более чем в два раза. Через 24 часа после оперативного вмешательства уровень кортизола был достоверно выше у пациентов в возрасте моложе 40 лет ($578,5 \pm 152,4$ нмоль/л), $U = 6$, $p = 0,05$. Таким образом, реакция на стресс в равной степени развивается у пациентов с торакоабдоминальными травмами во всех возрастных группах. У пострадавших моложе 40 лет (1-я группа) физиологический ответ на стресс сохраняется

в течение первых суток после экстренного оперативного вмешательства. У лиц 2-й группы в послеоперационном периоде активность ответа на стресс резко снижается, что может быть связано с более быстрым истощением симпатоадреналовой системы.

При изучении стресс-реакции в зависимости от тяжести состояния на момент госпитализации в стационар по шкале RAPS наблюдалась однонаправленная динамика изменений концентрации кортизола. При этом пик подъема уровня кортизола при оценке по шкале RAPS более 92% (4-я группа) наблюдался во время самого травматичного этапа оперативного вмешательства ($1292,0 \pm 757,4$ нмоль/л). В случаях, когда оценка по RAPS не превышала 92% (3-я группа), рост концентрации кортизола продолжался и в послеоперационном периоде с максимумом через 6 часов ($1431,7 \pm 380,3$ нмоль/л). Несмотря на более медленное нарастание уровня кортизола в 3-й группе, минимальные значения его содержания в обеих группах наблюдались через 24 часа после экстренного оперативного вмешательства. Снижение концентрации кортизола у пациентов в 4-й группе начиналось сразу после операции и происходило медленно в отличие от другой со статистически значимыми различиями через 6 часов ($666,4 \pm 214,2$ нмоль/л $1431,7 \pm 380,3$ нмоль/л соответственно, $U = 3$, $p < 0,01$). Динамика уровня кортизола зависит от тяжести состояния пострадавшего. При более тяжелом состоянии (RAPS менее 92%) наблюдается медленный рост концентрации кортизола с быстрым его снижением в послеоперационном периоде к 6-му этапу исследования.

Таким образом, изменения концентрации кортизола у пострадавших с торакоабдоминальными травмами характеризуются повышением при поступлении в стационар и в интраоперационном периоде с последующим снижением в раннем послеоперационном периоде, что соответствует реакции на травматический и операционный стрессы. Однако у пациентов в возрасте старше 40 лет снижение уровня кортизола происходит значительно медленнее и к исходу первых суток после получения травмы уровень кортизола достигает референтных значений. Тяжесть состояния пострадавших с торакоабдоминальными травмами также влияет на уровень кортизола. Исходно тяжелое состояние (по шкале RAPS менее 92%) характеризуется медленным нарастанием концентрации кортизола с максимальными показателями через 6 часов после экстренного оперативного вмешательства.

Вывод

У пострадавших с торакоабдоминальными травмами выявлены особенности стресс-реакции на основании изучения изменений концентрации кортизола в периперационном периоде.

У пациентов в возрасте старше 40 лет, а также при тяжести состояния по шкале RAPS менее 92% сохраняются высокие концентрации кортизола в периперационном периоде.

Сведения об авторе статьи:

Сорокин Эдуард Павлович – к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней с курсом анестезиологии и реаниматологии ФПК и ПП ФГБОУ ВО ИЖГМА Минздрава России, врач анестезиолог-реаниматолог БУЗ УР ГКБ № 9. Адрес: 426063, г. Ижевск, ул. Промышленная, 52. E-mail: ep.sorokin@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаларян, А.Х. Особенности диагностики и хирургического лечения повреждений диафрагмы у пострадавших с политравмой / А.Х. Агаларян // Политравма. – 2015. – № 1. – С. 29-41.
2. Активность функций иммунной системы у пациентов при тяжелой сочетанной травме и острой кровопотере / О.Д. Чесноков [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2008. – № 4. – С. 142-152.
3. Гусев, Е. Ю. Травма и теория системного воспаления / Е.Ю. Гусев, Н.В. Зотова, А.С. Сипачёв // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2009. – Т. 6, № 2. – С. 2-9.
4. Ельский, В.Н. Нейрогормональные регуляторные механизмы при черепно-мозговой травме / В.Н. Ельский, С.В. Зяблицев. – Донецк: Новый мир, 2008. – 239 с.
5. Корженевский, В.К. Торакоабдоминальная травма: походы к стандартизации, лечебно-диагностический алгоритм / В.К. Корженевский // Медицина-Урал. – 2013. – № 3. – С. 15-17.
6. Королёв В.М. Совершенствование организации специализированной медицинской помощи пострадавшим с сочетанной травмой в условиях травмоцентра первого уровня : автореф. дис. ... канд. мед.наук. – Хабаровск, 2012. – 24 с.
7. Особенности нейрогуморального ответа на стресс у пострадавших с торакоабдоминальными травмами, поступивших в состоянии алкогольного опьянения / Э.П. Сорокин [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – Т. 24, № 6. – С. 122-128.
8. Процессы адаптации и патологического воздействия в развитии травматической болезни [Электронный ресурс] / А.Д. Беляевский [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 3. URL: <http://www.science-education.ru/103-6442> (дата обращения : 18.04.2018).
9. Социальный портрет пострадавших с сочетанной травмой / Э.П. Сорокин [и др.] // Политравма. – 2014. – № 1. – С. 23-28.
10. Хлиян, Х.Е. Хирургическая тактика у пострадавших с торакоабдоминальными травмами / Х.Е. Хлиян, В.А. Саркисян, Е.В. Андреев // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2014. – Т. 9, № 1. – С. 102.
11. Burton, D. Endocrine and metabolic response to surgery / D. Burton, G. Nicholson, G. Hall // Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain. – 2004. – Vol. 4, № 5. – P. 144-147.
12. Dang, C.V. The Polytraumatized Patient [Электронный ресурс] / C.V. Dang. – 2015. URL: www.emedicine.medscape.com/article/1270888 (дата обращения 06.04.2018).
13. Ryb, G.E. Causation and outcomes of diaphragmatic injuries in vehicular crashes / G.E. Ryb, P.C. Dischinger // Journal of Trauma and Acute Care Surgery. – 2013. – Vol. 74, № 3. – P. 835-838.

REFERENCES

1. Agalaryan, A. Kh. Osobennosti diagnostiki i khirurgicheskogo lecheniya povrezhdeniy diafragmy u postradavshikh s politravмой / A.Kh. Agalaryan // Politravma. – 2015. – № 1. – S. 29-41.
2. Aktivnost' funktsiy immunnoy sistemy u pacientov pri tyazheloy sochetannoy travme i ostroj krvopotere / O. D. Chesnokov [idr.] // VestnikSankt-Peterburgskogouniversiteta. – 2008. – № 4.–S. 142-152.
3. Gusev Ye. YU.Travma i teoriya sistemnogo vospaleniya / Ye. YU.Gusev, N. V. Zotova, A. S. Sipachov // Vestnik anesteziologii i reanimatologii. – 2009. – T. 6, № 2. – S. 2-9.
4. Yel'skiy, V.N. Neyrogormonal'nyye regul'yatormyye mekhanizmy pri cherepno-mozgovoy travme / V. N. Yel'skiy, S. V. Zyablitsev. – Donetsk: Novyyimir, 2008. – 239 s.
5. Korzhenevskiy, V. K. Torakoabdominal'naya travma: pokhody k standartizatsii, lechebno-diagnosticheskiy algoritm / V.K. Korzhenevskiy // Meditsina-Ural. – 2013.–№ 3.– S. 15-17.
6. Korolev, V. M. Sovershenstvovaniye organizatsii spetsializirovannoy meditsinskoy pomoshchi postradavshim s sochetannoy travмой v usloviyakh travmotsentra pervogo urovnya: avtoref. dis.... kand.med. nauk. – Khabarovsk, 2012. –24 s.
7. Osobennosti neyrohumoral'nogo otvetana stress u postradavshikh s torakoabdominal'nyimi travmami, postupivshikh v sostoyaniialkogol'nogoop'yaneniya / Sorokin E. P. [i dr.] // Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik. – 2017. – T. 24, № 6. – S. 122-128.
8. Protsessy adaptatsii i patologicheskogo vozdeystviya v razvitiitrammaticheskoy bolezni [Elektronnyyresurs] / A. D. Belyayevskiy [i dr.] // Sovremennyye problem nauki i obrazovaniya. – 2012. – № 3. URL: <http://www.science-education.ru/103-6442> (data obrashcheniya: 18.04.2018).
9. Sotsial'nyy portret postradavshikh s sochetannoy travмой / E. P. Sorokin [i dr.] // Politravma. – 2014. – № 1. – S. 23-28.
10. Khliyan, KH. Ye. Khirurgicheskaya taktika u postradavshikh s torakoabdominal'nyimi travmami / KH. Ye. Khliyan, V. A. Sarkisyan, Ye. V. Andreyev // Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentraim. N.I. Pirogova. – 2014. – T. 9, № 1. – S. 102.
11. Burton, D. Endocrine and metabolic response to surgery / D. Burton, G. Nicholson, G. Hall // Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain. – 2004. – Vol. 4, № 5. – P. 144-147.
12. Dang, C. V. The Polytraumatized Patient [Electronic resource] / C. V. Dang. – 2015. URL: www.emedicine.medscape.com/article/1270888
13. Ryb, G. E. Causation and outcomes of diaphragmatic injuries in vehicular crashes / G. E. Ryb, P. C. Dischinger // Journal of Trauma and Acute Care Surgery. – 2013. – Vol. 74, № 3. – P. 835-838.

М.В. Тимербулатов¹, А.А. Ибатуллин¹, Ф.М. Гайнутдинов²,
А.В. Куляпин², Л.Р. Аитова^{1,2}, Э.М. Аминова^{1,2}, Р.Р. Эйбов^{1,2}

СРАВНЕНИЕ МЕТОДОВ ЗАКРЫТИЯ СТОМАЛЬНЫХ РАН ПРИ ПРОВЕДЕНИИ РЕКОНСТРУКТИВНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЙ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России», г. Уфа

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

Проведен анализ причин развития осложнений у больных после реконструктивно-восстановительной операции с закрытием кожной стомальной раны различными способами. После закрытия кожной стомальной раны традиционным способом отмечены следующие осложнения: нагноение послеоперационной раны – 11,1%, расхождение краев послеоперационной стомальной раны – 18,5%. В практику внедрен в модифицированный способ закрытия кожной стомальной раны. Модифицированным способом оценены результаты реконструктивных вмешательств у стомированных больных с закрытием кожной стомальной раны.

Таким образом, внедрение модифицированного кисетного шва при закрытии стомальной раны позволило улучшить результаты хирургического лечения и снизить послеоперационные гнойно-воспалительные осложнения и достичь хорошего косметического результата.

Ключевые слова: кишечная стома, стомальные осложнения, реконструктивная операция.

M.V. Timerbulatov, A.A. Ibatullin, F.M. Gainutdinov,
A.V. Kulyapin, L.R. Aitova, E.M. Aminova, R.R. Eybov

COMPARISON OF METHODS OF STOMAL WOUNDS CLOSING DURING RECONSTRUCTIVE SURGERIES

The work analyzes the causes of complications in patients after reconstructive surgery with closure of the skin stomal wound in various ways. The closure of skin wounds by traditional method was marked by the following complications: postoperative wound suppuration is 11.1%, breakdown of postoperative stomal wound - 18.5%. A modified method of closing skin stomal wounds was implemented into practice. Conclusion: the introduction of a modified pouch suture at the closure of the stomal wound allowed to improve the results of surgical treatment by reducing postoperative pyoinflammatory complications and to achieve a good cosmetic result.

Key words: intestinal stoma, stomal complications, reconstructive surgery.

В последнее время увеличилось число стомированных больных, что связано с увеличением количества операций, таких как передняя низкая резекция и операции по типу Гартмана при онкологических и других заболеваниях толстой кишки. Закрытие стомальной раны после проведения реконструктивно-восстановительных операций (РВО) считается малоинвазивной хирургией; однако возникновение гнойно-воспалительных осложнений на месте ранее существовавшей стомы является частым осложнением и составляет от 2 до 41% по данным различных авторов [1,2]. Наиболее частой причиной возникновения гнойно-воспалительных осложнений является бактериальное заражение кожи ввиду длительного контакта с кишечным содержимым. Введение методики закрытия стомальной раны кисетным швом при проведении РВО по данным проведенных исследований позволило уменьшить риск возникновения гнойно-воспалительных осложнений и привело к уменьшению количества формирования патологических рубцов, что в том числе привело и к хорошему косметическому результату [3]. Также выявлено, что при наложении кисетного шва при закрытии стомальной раны нали-

чие промежутка в центре раны позволяет дренировать экссудативную и гнойную жидкости, что приводит к беспрепятственному процессу гранулирования и заживления раны и тем самым препятствует развитию гнойных осложнений в области ранее существовавшей стомы [4]. Однако данные ряда исследователей противоречат вышесказанному и утверждают, что наложение кисетного шва при закрытии стомальной раны затрудняет эвакуацию экссудата, что повышает риск возникновения послеоперационных осложнений [5]. Таким образом, в литературе нет единого мнения по поводу оптимального метода закрытия стомальной раны. Кроме этого, применение кисетного шва у ряда пациентов вызывает технические сложности, обусловленные индивидуальными особенностями пациента и самой стомальной раны.

Цель исследования – изучить ближайшие и отдаленные результаты реконструктивно-восстановительных операций в зависимости от выбранной техники закрытия раневого дефекта на месте ранее существовавшей стомы.

Материал и методы

В исследование был включен 61 больной (n=61), которому была проведена РВО с

закрытием стомальной раны в колопроктологическом отделении ГБУЗ РБ ГKB № 21 г. Уфы в период с 2015 по 2018 гг. Основную группу составили 34 пациента (n=34), которым проведена операция по восстановлению кишечной непрерывности с закрытием стомальной раны модифицированным кисетным швом. В группу сравнения вошли 27 пациентов (n=27), которым при проведении РВО

кожная рана на месте ранее сформированной стомы была ушита наложением узловых швов. Критериями исключения больных из исследования были: заболевания крови, ВИЧ, туберкулез. Всем больным при госпитализации проведена оценка анамнеза жизни и заболевания, а также наличие сопутствующих заболеваний и приверженность к вредным привычкам (табл. 1).

Таблица 1

Предоперационные сопутствующие факторы у пациентов с различными способами закрытия стомальной раны		
Сопутствующие заболевания и приверженность к вредным привычкам	РВО с закрытием стомальной раны узловым линейным швом	РВО с закрытием стомальной раны модифицированным кисетным швом
Сахарный диабет	1	0
Сердечно-сосудистые заболевания	2	3
Цирроз печени	0	0
Употребление алкоголя	7	10
Курение	7	6
Илеостома/колостома	10/17	14/20

У больных в процессе лечения проводились клинично-лабораторные и инструментальные методы обследования, учитывалась состоятельность швов при закрытии операционной стомальной раны и косметический результат. Для

удаления стомы были сделаны эллиптический разрез при закрытии стомальной раны узловыми швами и краевой разрез при наложении кисетного шва. Средний возраст пациентов, в данном исследовании составил 46,8 года (табл. 2).

Таблица 2

Распределение пациентов по полу и возрасту на момент проведения РВО		
Характеристика пациентов	РВО с закрытием стомальной раны узловым линейным швом	РВО с закрытием стомальной раны модифицированным кисетным швом
Возраст, лет	24-68 (медиана=46)	28-62 (медиана=45)
Пол, муж/жен (чел.)	17/10	16/18

Результаты и обсуждение

Проведено сравнение различных способов закрытия операционной стомальной раны на передней брюшной стенке при проведении РВО. Летальных исходов в исследуемых группах не было. У всех пациентов основной группы не зарегистрировано нагноения раны, отмечалось формирование мягкого рубца звездчатой формы, что обусловило хороший косметический результат (табл. 3). В одном случае отмечалась несостоятельность швов, что привело к расхождению краев раны (2,94%).

В группе сравнения в 59,2% (16 больных) наблюдались формирование патологического (келлоидного или гипертрофического) послеоперационного рубца, в 11,1% (3 пациента) – нагноение послеоперационной раны с последующим снятием швов и открытым ведением, расхождение кожных швов в результате натяжения с последующим открытым ведением раны – в 18,5% (5 больных). У трех пациентов этой группы не было отмечено нагноения и расхождения краев кожной раны. А косметический результат был удовлетворительным (табл. 3).

Таблица 3

Послеоперационные осложнения у пациентов с закрытием стомальной раны кисетным швом и наложением узловых швов		
Осложнения	Основная группа (34 пациента)	Контрольная группа (27 пациентов)
Нагноение кожной стомальной раны	0	3 (11,1%)
Расхождение краев кожной стомальной раны	1(2,94%)	5 (18,5%)
Формирование патологического послеоперационного рубца	0	16 (59,3%)

Вывод. Внедрение модифицированных способов и оригинальных методов хирургического лечения дает возможность достигнуть состоятельности швов в условиях отсутствия

натяжения тканей и послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений, а также получить хороший косметический результат при закрытии операционной стомальной раны.

Сведения об авторах статьи:

Тимербулатов Махмуд Вилевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской хирургии с курсом колопроктологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)232-33-00.

Ибатуллин Артур Альберович – д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии с курсом колопроктологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)232-33-00. E-mail: art-ibatullin@yandex.ru.

Гайнутдинов Фазыл Мингазович – д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии с курсом колопроктологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)2323300.

Куляпин Андрей Владиславович – к.м.н., врач-колопроктолог, зав. отделением колопроктологии ГБУЗ РБ ГКБ №21. Адрес: 450000, г. Уфа, Лесной проезд, 3.

Аитова Лилия Ринатовна – к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии с курсом колопроктологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)232-33-00.

Аминова Элина Мударисовна – врач-колопроктолог отделения колопроктологии ГБУЗ РБ ГКБ № 21 г. Уфы, аспирант кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: gib-ehlina@yandex.ru.

Эйбов Равшан Рамазанович – врач-колопроктолог отделения колопроктологии ГБУЗ РБ ГКБ № 21 г. Уфы, аспирант кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрав России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: ravshan.eybov@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хакман, Д.Ж. Закрытие стомы и раневая инфекция: оценка факторов риска/Д.Ж. Хакман, О.Д. Ротштейн// Can J Surg. 38: 144-148. 1995. С. 23-31.
2. Вонг, К.С. Закрытие петлевой илеостомы после восстановительных операций: результаты у 1,504 пациентов/ К.С. Вонг [и др.]// Can J Surg. 48:243-250. 2005.
3. Оршанский, Р.Н. Основы ведения стоматерапии / Р.Н. Оршанский, Г.М. Манихас, М.Х. Фридман. – СПб.: Петрополис, 2000. – 36 с.
4. Паркс, С.Е. Осложнения закрытия колостомы/С.Е.Паркс, П.Р. Хастингс// Am J Surg. 149: 672-675. 1985. – 14-19 с.
5. Рейд, К. Рандомизированное клиническое исследование краткосрочных исходов после наложения кисетного шва по сравнению с обычным закрытием илеостомальных ран/К. Рейд [и др.] // Br J Surg. – 2010; 97:1511-1517. – 15-21 с.

REFERENCES

1. Hackman, D.J. Stoma closure and wound infection: risk factors assessment / D.J. Hackman, OD Rothstein. – Can J Surg. 38: 144-148. 1995. P. (In Russ.).
2. Wong, K.S. Closure of loopback ileostomy after restorative operations: results in 1,504 patients / Wong K.S. [et al.] // Can J Surg. 48: 243-250. 2005. (In Russ.).
3. Orshansky, R.N. Basics of stomatherapy / R.N. Orshansky, G.M. Manihas, M.Kh. Friedman // St. Petersburg. – Petropolis. – 2000. – 36 C. (In Russ.).
4. Parks, S.E. Complications of colostomy closure / S.E. Parks, P.R. Hastings. Am J Surg. 149: 672-675. 1985. p. 14-19. (In Russ.).
5. Raid K.A randomized clinical study of short-term outcomes after a pouch suture was applied compared with the usual closure of ileostomy wounds / K. Raid [et al.] // Br J Surg. 2010; 97: 1511-1517. Page(In Russ.).

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 577.21: 616.248
© Коллектив авторов, 2018

О.Н. Савельева¹, А.С. Карунас^{1,2}, Ю.Ю. Федорова², Э.К. Хуснутдинова^{2,3}
**РОЛЬ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА В2-АДРЕНЕРГИЧЕСКОГО
РЕЦЕПТОРА (ADRB2) В РАЗВИТИИ И ТЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет», г. Уфа

²Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН, г. Уфа

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

Астма является распространенным многофакторным заболеванием дыхательных путей. Она развивается при взаимодействии наследственной предрасположенности, факторов окружающей среды и эпигенетических изменений. Чувствительность пациентов к противоастматическим препаратам на 60-80 % обусловлена генетическими факторами. В данной статье представлен обзор современных данных о влиянии полиморфных вариантов гена β 2-адренорецептора (ADRB2) на развитие астмы и эффективности лечения данного заболевания. β 2-адренорецептор человека играет важную роль в сократимости дыхательных путей, является мишенью для β 2-агонистов, обладающих выраженным бронходилатирующим и бронхопротективным действием. Проанализированы результаты кандидатных, ассоциативных, фармакогенетических, полногеномных и эпигенетических исследований по изучению гена ADRB2.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ген β 2-адренорецептора (ADRB2), полиморфный вариант, фармакогенетика, эпигенетика, ассоциация.

O.N. Savelieva, A.S. Karunas, Yu.Yu. Fedorova, E.K. Khusnutdinova
**THE ROLE OF B2-ADRENERGIC RECEPTOR GENE (ADRB2) POLYMORPHISMS
IN ASTHMA**

Asthma is a common multifactorial respiratory disease. Asthma develops by the interaction of hereditary predisposition, environmental factors and epigenetic changes. Sensitivity of patients to anti-asthmatic drugs is by 60–80% due to genetic factors. The article provides an overview of the effect of β 2-adrenergic receptor gene polymorphisms in asthma development and the efficiency of asthma treatment. β 2-adrenergic receptor plays an important role in the contractility of the respiratory tract. It is a target for β 2-agonists having bronchodilative and bronchoprotective effects. Candidate, associative, pharmacogenetics, whole-genome and epigenetics studies results devoted to the study of the ADRB2 gene are analyzed.

Key words: bronchial asthma, β 2-adrenergic receptor gene (ADRB2), polymorphic variant, pharmacogenetics, epigenetics, association.

Бронхиальная астма (БА) представляет собой гетерогенное заболевание, которое, как правило, характеризуется наличием хронического воспаления дыхательных путей. Она определяется по наличию в анамнезе симптомов со стороны органов дыхания, таких как свистящие хрипы, одышка, чувство заложенности в груди и кашель, выраженность которых со временем меняется. По разным эпидемиологическим данным от БА в мире страдают 1-18 % человек [30]. По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2016 год в России наибольшее число пациентов с БА отмечено в Центральном (1028 человек на 100 тыс. населения), Приволжском (1121 человек на 100 тыс. населения) и Сибирском (1350 человек на 100 тыс. населения) федеральных округах. В Республике Башкортостан в 2016 году зарегистрировано 34105 пациентов с БА (837 человек на 100 тыс. населения) [7].

БА имеет сложную многофакторную природу и развивается при взаимодействии наследственной предрасположенности, факторов окружающей среды и эпигенетических

изменений. БА, являясь довольно распространенным заболеванием, влияет на качество жизни больных, определяет необходимость регулярного использования лекарственных препаратов, характеризуется комплексными, сложными и малоизученными механизмами развития болезни. По итогам исследований разных авторов определено, что до 60-80% различий в чувствительности к препаратам у пациентов с БА обусловлены генетической вариабельностью [29,45]. Препараты, используемые для терапии БА, разделяют на 2 большие группы: препараты, контролирующее течение заболевания, и препараты неотложной помощи. Препараты 1-й группы принимаются ежедневно и длительно, благодаря своему противовоспалительному действию они обеспечивают контроль над клиническими проявлениями астмы (β 2-агонисты длительного действия, ингаляционные и системные глюкокортикостероиды, антилейкотриеновые препараты). Препараты неотложной помощи для облегчения симптомов заболевания принимают по необходимости для устранения бронхоспазма и купирования симпто-

мов (β 2-агонисты короткого действия и антихолинэргические препараты) [11].

β 2-агонисты являются наиболее часто применяемыми бронходилататорами для лечения астмы. β 2-агонисты короткого действия используются практически всеми пациентами с БА для лечения острых симптомов бронхоспазма, тогда как β 2-агонисты длительного действия применяются в комбинации с ингаляционными кортикостероидами для обеспечения длительной бронходилатации и купирования симптомов заболевания. Фармакотерапевтический эффект ингаляционных β 2-агонистов длительного действия связан с их способностью расслаблять гладкую мускулатуру бронхов, усиливать мукоцилиарный транспорт. При длительном их применении отмечаются небольшое противовоспалительное действие вследствие снижения сосудистой проницаемости, уменьшения выделения медиаторов из тучных клеток и базофилов, а также снижение бронхиальной гиперреактивности [10].

β 2-адренорецепторы (ADRB2) человека играют важную роль в контрактильности дыхательных путей и являются мишенью для β 2-агонистов, обладающих выраженным бронходилатирующим и бронхопротективным действием. β 2-адренергические рецепторы являются членами подсемейства G-белоксвязывающих рецепторов (GPCR), которые имеют 7 трансмембранных доменов. Они составляют неотъемлемую часть симпатической нервной системы, участвуя в разнообразных физиологических и патофизиологических реакциях, опосредуемых катехоламинами, в том числе при развитии сердечно-сосудистых заболеваний и ожирения, несут ответственность за реакцию на катехоламины в различных тканях [32]. β 2-адренорецепторы локализируются на гладкомышечных клетках бронхов, нейтрофилах, эозинофилах и макрофагах, а также ADRB2 были описаны в эндотелиальных клетках, аксонах нейронов, тучных клетках, почках и гепатоцитах [6,26].

ADRB2 играют решающую роль в патогенезе астмы. Кроме бронходилатации β 2-адренергическая стимуляция рецептора ингибирует высвобождение провоспалительных медиаторов из тучных клеток, влияет на рост и функции Т-клеток, а также на выживание и функционирование эозинофилов. Стимуляция ADRB2 может индуцировать продукцию IgE В-лимфоцитами человека и экспрессию растворимого низкоаффинного рецептора IgE (sCD23) [39].

Ген β 2-адренергического рецептора состоит из одного экзона длиной 2015 пар нук-

леотидов, не содержит интронов и располагается на длинном плече 5-й хромосомы в области 5q31 – 32. В кодирующей части гена ADRB2 выявлено более 250 полиморфных вариантов, среди которых 161 миссенс-вариант и 5 мутаций со сдвигом рамки считывания (<http://www.ensembl.org>). Наиболее изученными полиморфными вариантами гена ADRB2 являются несинонимичные нуклеотидные замены rs1042713A>G (с.46A>G, p.Arg16Gly), rs1042714C>G (p.Gln27Glu) и rs1800888 C>T (с.491C>T, p.Thr164Ile), которые, как отмечено во многих исследованиях, играют важную роль в функционировании рецептора [34;37]. Результаты ассоциативных исследований противоречивы: в ряде работ установлена значимость полиморфных локусов гена ADRB2 в патогенезе БА, в формировании ответа пациентов на терапию β 2-агонистами, в других работах продемонстрировано, что данные полиморфные варианты гена ADRB2 не ассоциированы с БА [37].

Значительное количество работ посвящено исследованию полиморфного варианта rs1042713A>G гена ADRB2 и его ассоциации с развитием БА и эффективностью терапии β 2-агонистами короткого или длительного действия.

В исследованиях *in vitro* с использованием клеточных линий обнаружено, что экспрессия β 2-адренорецептора с аллелем rs1042713*G гена ADRB2 снижена при обработке β 2-адреностимулятором изопротеренолом [14]. У больных БА европейского происхождения, гомозиготных по аллелю rs1042713*G гена ADRB2, наблюдался сниженный ответ на терапию β 2-агонистом альбутеролом [18]. В работе российских исследователей установлена ассоциация генотипа rs1042713*G/G гена ADRB2 с недостаточным эффектом терапии β 2-адреномиметиками короткого действия, что приводит к развитию тяжелой формы БА [5]. В подгруппе пациентов европейского происхождения на комбинированной терапии кортикостероидом флутиказоном и β 2-агонистом сальметеролом описана ассоциация генотипа rs1042713*G/G гена ADRB2 с улучшением пиковой скорости выдоха [31].

В ряде работ определены ассоциации аллеля rs1042713*A гена ADRB2 с БА. Например, у пациентов с БА из США, находящихся на лечении β 2-агонистами короткого действия, выявлена ассоциация аллеля ADRB2*rs1042713A со значительным снижением пиковой скорости выдоха по сравнению с индивидами, гомозиготными по аллелю

rs1042713*G гена ADRB2 [44]. У гуттеритов установлена ассоциация аллеля rs1042713*A гена ADRB2 со сниженными показателями легочной функции [21]. Увеличение риска возникновения обострений БА обнаружено у носителей аллеля rs1042713*A гена ADRB2 из Шотландии, находящихся на ежедневной терапии β 2-агонистами на фоне регулярного применения ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) [13]. Ранее подобная ситуация описана и в исследовании D. Taylor с соавт., в которых у пациентов, гомозиготных по аллелю rs1042713*A гена ADRB2, наблюдалось повышение частоты обострений астмы при регулярной терапии β 2-агонистом альбутеролом [19]. Определена ассоциация аллеля rs1042713*A гена ADRB2 с тяжелой формой БА у пациентов из Южной Индии [15].

В некоторых исследованиях выявлена ассоциация генотипа rs1042713*A/A гена ADRB2 с тяжелой формой БА и сниженной эффективностью лечения заболевания β 2-агонистами. В экспериментальной работе, выполненной на двух многоцентровых рандомизированных выборках, обнаружено, что индивиды с генотипом rs1042713*A/A гена ADRB2 демонстрируют сниженный ответ на терапию β 2-агонистом сальметеролом [23]. A. Isada с соавт. установили, что для пациентов с БА из Японии с генотипом rs1042713*A/A гена ADRB2 регулярное употребление β 2-агонистов не улучшало показатели ОФВ1 (объем форсированного выдоха за 1 секунду) по сравнению с пациентами, принимавшими β 2-агонисты по необходимости [42]. N. Scichilone с соавт. определена ассоциация генотипа rs1042713*A/A гена ADRB2 с тяжелой формой БА у пациентов итальянского происхождения. Носители гомозиготного генотипа rs1042713*A/A гена ADRB2 имели в 2 раза более высокие уровни IgE в сыворотке по сравнению с носителями генотипов rs1042713*A/G, rs1042713*G/G гена ADRB2 (пациенты с тяжелой формой БА находились на комбинированной терапии высокими дозами β 2-агонистов длительного действия/ИГКС при дополнительном введении препаратов анти-IgE) [41].

Довольно часто в работах исследователей публикуются данные о результатах изучения ассоциаций аллелей и генотипов полиморфного варианта rs1042714*C>G гена ADRB2 с риском развития БА и эффективностью ее лечения. Установлена ассоциация аллеля rs1042714*G гена ADRB2 с пониженным риском БА, с высокими показателями ОФВ1 и меньшим количеством госпитализаций в тай-

ландской популяции [38]. При исследовании пациентов с БА из Сербии и соответствующей контрольной группы определена ассоциация аллеля rs1042714*C (27Gln) и генотипа rs1042714*C/C гена ADRB2 с повышенным риском БА, а аллеля rs1042714*G (27 Glu) и генотипа rs1042714*G/G гена ADRB2 с пониженным риском БА [36]. Ассоциация аллеля rs1042714*C гена ADRB2 с БА выявлена также в тайваньской популяции [43].

По результатам некоторых исследований установлено, что полиморфные варианты гена ADRB2 слабо ассоциированы с БА, и ген ADRB2 не является главным геном предрасположенности к данному заболеванию. В работе F. D. Martinez с соавт. показано, что полиморфный вариант rs1042714*C>G не ассоциирован с ответом на терапию β 2-агонистами у больных БА [18]. Отсутствие ассоциации полиморфного варианта rs1042713A>G гена ADRB2 с частотой обострений и показателями спирографии выявлено у индивидов европейского происхождения из США [28]. Определено отсутствие ассоциации полиморфного варианта rs1042714*C>G гена ADRB2 с атопической формой БА в группе славян, проживающих в г. Томске [1]. Генотипы и гаплотипы полиморфных вариантов rs1042714C>G и rs1042713A>G гена ADRB2 при комбинированной терапии β 2-агонистами и ИГКС не ассоциированы с изменениями экспрессии гена ADRB2 у пациентов с БА детского возраста из Колумбии [24].

При исследовании пациентов детского возраста с БА из Норвегии определена ассоциация гаплотипа CGGC (rs1042711, rs1042713, rs1042714, rs1800888) гена ADRB2 с уменьшением значений ОФВ1 [25]. У пациентов с БА из Индии обнаружено, что у носителей гаплотипа GG (rs1042713G>A, rs1042714C>G) более высокий риск возникновения БА, однако каждый из изученных полиморфных вариантов в отдельности не ассоциирован ни с риском возникновения БА, ни с эффективностью терапии β 2-агонистом салбутамолом [27]. По результатам исследования детей с БА китайского происхождения установлены ассоциации аллелей rs20541*G гена IL13, rs2243250*T гена IL4, rs1042713*A гена ADRB2, rs569108*G гена FCER1B с повышенным риском развития БА, который также отмечен и у носителей гаплотипов, содержащих все четыре рисковых аллеля (rs20541*G, rs2243250*T, rs1042713*A и rs569108*G) [29].

К настоящему времени проведен целый ряд метаанализов по выполненным ранее ас-

социативным исследованиям полиморфных локусов гена *ADRB2*, в которых показано, что данные локусы не ассоциированы с самой по себе БА, но могут быть ассоциированы с ночной астмой и с ее тяжестью [20,33,35]. При метаанализе детской астмы у пациентов европейского и латиноамериканского происхождения обнаружено, что использование β_2 -агонистов длительного действия ассоциировано с повышением частоты обострений астмы у детей, несущих 1 или 2 аллеля *rs1042713*А* гена *ADRB2* [35]. Метаанализ, выполненный X. Guo с соавт. у индивидов азиатского, южноамериканского, европейского происхождения, напротив, показал отсутствие ассоциации аллелей полиморфных вариантов *rs1042713*, *rs1042714*, *rs1800888* и *rs1042711* гена *ADRB2* с риском возникновения БА [16].

В Республике Башкортостан (РБ) генетические исследования БА, включающие изучение генов-кандидатов и полногеномный анализ ассоциаций, направлены на поиск полиморфных вариантов генов, ассоциированных с развитием, особенностями клинического течения и эффективностью терапии заболевания [2,8,10,12]. При исследовании полиморфных вариантов гена *ADRB2* установлена ассоциация аллеля *rs1042713*А* гена *ADRB2* с умеренным снижением ОФВ1 (на 60-80%) у пациентов с БА, проживающих на территории РБ [9].

В последние годы выполнено несколько полногеномных анализов ассоциации, в которых проводилось изучение эффективности лечения пациентов БА. В результате этих исследований обнаружены новые гены, играющие роль в ответе организма на терапию β_2 -агонистами: гены *SLC7A2* и *SLC22A15* из семейства переносчиков растворенных веществ, ген белка стрессовых гранул и ядрышка *SPATS2L* (SGNP), гены доменов цинковых пальцев (*ZNF841*, *ZNF616*, *ZNF614*, *ZNF432*), ген анкиринового повтора и *SOCS* бокса 3 (*ASB3*) (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>) и др. В результате полногеномного исследования, выполненного W. Astle с соавт., определены ассоциации аллелей полиморфных вариантов, расположенных в межгенной области генов *ADRB2* и *HTR4* с особенностями формирования ответной иммунной реакции организма: с такими показателями, как процентное содержание и количество эозинофилов, нейтрофилов, гранулоцитов (*rs56330463*С*, *rs2082382*А*) лейкоцитов (*rs4705059*Т*) [40].

В настоящее время активно проводятся эпигенетические исследования БА, которые, возможно, позволят объяснить, как именно

наследственная предрасположенность и факторы окружающей среды определяют фенотипы многофакторных заболеваний, в частности бронхиальной астмы [4]. В 2012 году группой исследователей установлена ассоциация высокого уровня метилирования 5'-нетранслируемой области гена *ADRB2* с тяжелой формой БА у пациентов детского возраста европейского происхождения [17]. В 2014 году J.M. Gaffin с соавт. при исследовании пациентов с БА детского возраста европейского происхождения, напротив, обнаружили ассоциацию более высокого уровня метилирования CpG-сайтов, расположенных в промоторной области гена *ADRB2*, с более легкой формой БА (метилирование отдельных участков составляло от 0 до 6% при среднем проценте метилирования – 2,4). Выявлена ассоциация более эффективной терапии астмы (уменьшение количества приема лекарственных препаратов, проявление ночных симптомов, улучшение показателей функции легких) с увеличением степени метилирования. Метилирование гена *ADRB2* также ассоциировано с меньшей одышкой у пациентов с БА. В результатах проведенных ранее исследований отмечена повышенная экспрессия *ADRB2* в слизистой оболочке бронхов у взрослых с тяжелой формой БА, в связи с чем предполагается, что подавление экспрессии β_2 -адренергического рецептора путем метилирования *ADRB2* в слизистой оболочке бронхов и гладкомышечных клетках может привести к развитию более легкой формы БА [22]. Дальнейшие исследования, результатами которых станет определение влияния метилирования на транскрипцию гена *ADRB2* и функцию β_2 -адренорецептора, позволят разрешить противоречивость полученных результатов.

Таким образом, несмотря на большое количество исследований, посвященных генетике β_2 -адренорецептора, накопленные данные довольно противоречивы. Увеличивается число работ, подтверждающих значимость гена *ADRB2* в определении эффективности терапевтического действия β_2 -агонистов, но результаты исследований не дают однозначного ответа в отношении возможного влияния определенных аллелей полиморфных вариантов гена *ADRB2* на чувствительность к терапии БА. Ассоциации между полиморфными вариантами гена *ADRB2* и эффективностью терапии β_2 -агонистами, как представляется, связаны с повышенным подавлением рецепторов и устойчивостью к бронходилататорному эффекту этих препаратов. Учитывая выраженные межпопуляционные различия частот

аллелей и генотипов полиморфных вариантов гена ADRB2, участвующего в метаболизме β_2 -агонистов, и неоднородность ранее представленных результатов исследований, в настоящее время представляется актуальным дальнейшее проведение фармакогенетических исследований с учетом этнической принадлежности пациентов, которые позволят определить некоторые наследственные причины существующей вариабельности ответа паци-

ентов на β_2 -агонисты. Перспективным направлением исследований является изучение значимости эпигенетических модификаций гена ADRB2 при определении риска развития БА и прогнозировании ответной реакции на терапию отдельными препаратами.

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки РФ (№АААА-А16-116020350032-1) при частичной поддержке РФФИ (проект № 17-04-02195).

Сведения об авторах статьи:

Савельева Ольга Николаевна – аспирант кафедры генетики и фундаментальной медицины ФГОУ ВО БГУ. Адрес: 450076, г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32. E-mail:olyasavelie@yandex.ru.

Карунас Александра Станиславовна – д.б.н., и.о. заместителя директора по научной работе ИБГ УФИЦ РАН, профессор кафедры генетики и фундаментальной медицины ФГОУ ВО БГУ. Адрес: 450054, г. Уфа, Проспект Октября, 71. Тел.: 8(347)235-62-44. E-mail:carunas@list.ru

Федорова Юлия Юрьевна – к.б.н., научный сотрудник ИБГ УФИЦ РАН. Адрес: 450054, г. Уфа, Проспект Октября, 71. E-mail:fedorova-y@yandex.ru

Хуснутдинова Эльза Камильевна – д.б.н., профессор, академик АН РБ, и.о. директора ИБГ УФИЦ РАН, зав. кафедрой медицинской генетики ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450054, г. Уфа, Проспект Октября, 71. E-mail: elzakh@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ассоциация полиморфизма гена β_2 -адренорецептора с atopической бронхиальной астмой / Н.В. Васильковский [и др.] // Мед. генетика. – 2006. – № 2. – С. 45-48.
2. Ассоциация полиморфных вариантов гена муцина 19 с развитием бронхиальной астмы у русских по результатам полногеномного исследования / А.С. Карунас [и др.] // Генетика. – 2015. – Т. 51, № 11. С. – 1315-1324.
3. Атопическая бронхиальная астма: клинические рекомендации // Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ) [Электронный ресурс]. – 2016. URL: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedasthma.pdf> (дата обращения: 10.10.2018).
4. Баранов, В.С. Геном человека, эпигенетика многофакторных болезней и персонализированная медицина / В.С. Баранов, Е.В. Баранова // Междисциплинарный научный и прикладной журнал «Биосфера». – 2012. – Т. 4, № 1. – С. 76-85.
5. Брянцева, О.Н. Полиморфизм гена бета 2-адренергического рецептора и эффективность бронхолитической терапии у детей с бронхиальной астмой / О.Н. Брянцева, Е.Е. Тихомиров, Н.В. Журкова // Педиатрическая фармакология. – 2007. – Т. 4, № 3. – С. 35-39.
6. Генетические основы бронхиальной астмы / А.Ю. Асанов [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2009. – Т. 5, № 4. – С. 31-37.
7. Заболеваемость всего населения России в 2016 году. Статистические материалы [Электронный ресурс] / под ред. Н.А. Голубева [и др.]. Ч. 2. – М., 2017. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/sranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2016-god> (дата обращения: 10.10.2018).
8. Исследование ассоциации полиморфных вариантов гена арилами-*N*-ацетилтрансферазы 2 с развитием бронхиальной астмы у детей / Р.Р. Мурзина [и др.] // Практическая медицина. – 2016. – № 3. – С. 33-34.
9. Исследование ассоциации полиморфных вариантов гена бета-2 адренергического рецептора с бронхиальной астмой у русских / Ю.Ю. Федорова [и др.] // Практическая медицина. – 2013. – №10. – С.116-121.
10. Исследование роли полиморфных вариантов генов, ответственных за метаболизм глюкокортикостероидов, в развитии бронхиальной астмы / Ю.Ю. Федорова [и др.] // Медицинская генетика. – 2016. – № 15(1). – С. 27-36.
11. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» / под ред. А.Г. Чучалина. – М., 2017. – 160 с.
12. Полногеномный анализ ассоциации бронхиальной астмы в Волго-Уральском регионе России / А.С. Карунас [и др.] // Молекулярная биология. – 2011. – № 6. – С. 992-1003.
13. Adrenergic beta-2 receptor genotype predisposes to exacerbations in steroid-treated asthmatic patients taking frequent albuterol or salmeterol / K. Basu [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2009. – Vol. 124 (6). – P. 1188-1194. doi:10.1136/thx.2006.059386
14. Amino-terminal polymorphisms of the human beta 2-adrenergic receptor impart distinct agonist-promoted regulatory properties / S.A. Green [et al.] // Biochemistry. – 1994. – Vol. 33. – P. 9414-9419.
15. Analysis of ADRB2 (Arg16Gly) gene variant with susceptibility, pharmacogenetic response and disease severity in South Indian asthmatics / S. Bandaru [et al.] // Inflammation. – 2015. – Vol. 38(6). – P. 2146-2155. doi: 10.1007/s10753-015-0197-y
16. An association and meta-analysis study of 4 SNPs from beta-2 adrenergic receptor (ADRB2) gene with risk of asthma in children / X. Guo [et al.] // Asian. Pac. J. Allergy Immunol. – 2016. – Vol. 34(1). – P. 11-20. doi: 10.3109/02770900903199961
17. An environmental epigenetic study of ADRB2 5'-UTR methylation and childhood asthma severity / A. Fu [et al.] // Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. – 2012. – Vol.42. – P.1575-1581. doi: 10.1111/j.1365-2222.2012.04055.x
18. Association between genetic polymorphisms of the beta-2 adrenoceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing / F.D. Martinez [et al.] // J. Clin. Invest. – 1997. – Vol. 100(12). – P.3184-3188. doi: 10.1172/JCI119874
19. Asthma exacerbations during long term beta agonist use: influence of beta -2 adrenoceptor polymorphism / D.R. Taylor [et al.] // Thorax. – 2000. – Vol. 55. – P. 762-767. doi:10.1136/thorax.55.9.762
20. Beta-2 adrenergic receptor (ADRB2) gene polymorphisms and the risk of asthma: a meta-analysis of case-control studies / S.Q. Liang [et al.] // PLoS. One. – 2014. – Vol. 9(8). – P.104488. doi: 10.1016/j.jaci.2004.12.1119
21. Beta-2 adrenergic receptor Arg16/Arg16 genotype is associated with reduced lung function, but not with asthma, in the Hutterites / E. Summerhill [et al.] // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2000. – Vol. 162. – P. 599-602. doi: 10.1164/ajrccm.162.2.9910108
22. Beta-2 adrenergic receptor gene methylation is associated with decreased asthma severity in Inner-City School Children / J. M. Gaffin [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2014. – Vol. 44(5). – P. 681-689. doi: 10.1111/cea.12219
23. Beta-2 adrenergic receptor polymorphisms and response to salmeterol / M. E. Wechsler [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 173(5). – P. 519-526. doi.org/10.1164/rccm.200509-1519OC
24. Beta-2 adrenoceptor polymorphisms in asthmatic and non-asthmatic school children from Colombia and their relationship to treatment response / C. Isaza [et al.] // Pediatr. Pulmonol. – 2012. – Vol. 47(9). – P.848. doi.org/10.1002/ppul.22521

25. Childhood lung function and the association with β 2-adrenergic receptor haplotypes / T.M. Torjussen [et al.] // *Acta. Paediatr.* – 2013. – Vol. 102. – P. 727-731. doi.org/10.1111/apa.12221
26. Daly C. J. Previously unsuspected widespread cellular and tissue distribution of β -adrenoceptors and its relevance to drug action / C.J. Daly, J.C. Mc Grath // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2011. – Vol. 32. – P. 219-226. doi.org/10.1016/j.tips.2011.02.008
27. Effect of ADRB2 (adrenergic receptor β 2) gene polymorphisms on the occurrence of asthma and on the response to nebulized salbutamol in South Indian patients with bronchial asthma / N.J. Shah [et al.] // *J. Asthma.* – 2015. – Vol. 52(8). – P.755-762. doi.org/10.3109/02770903.2015.1012589
28. Effect of ADRB2 polymorphisms on response to long-acting β 2-agonist therapy / E. R. Bleeker [et al.] // *Lancet.* – 2007. – Vol. 370. – P. 2118-2125. doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61906-0
29. Four-locus gene interaction between IL13, IL4, FCER1B, and ADRB2 for asthma in Chinese Han children / L. Hua [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 2016. – Vol. 51(4). – P. 364-371. https://doi.org/10.1002/ppul.23322
30. GINA, report, Global strategy for asthma management and prevention, 2017. – P. 1-155.
31. Impact of the Arg 16 allele of the B2AR gene on the effect of withdrawal of LABA in patients with moderate to severe asthma / M. Slankard [et al.] // *Journal Asthma.* – 2016. – Vol. 53(8). – P.783-789. doi.org/10.3109/02770903.2016.1161049
32. Johnson M. Molecular mechanisms of beta-2 adrenergic receptor function, response, and regulation / M. Johnson // *J Allergy Clin. Immunol.* – 2006. – Vol. 117. – P.18-24. doi.org/10.1016/j.jaci.2005.11.012
33. Meta-analysis of the association of beta-2 adrenergic receptor polymorphisms with asthma phenotypes / D.G. Contopoulos-Ioannidis [et al.] // *Journal Allergy Clin. Immunol.* – 2005. – Vol. 115. – P. 963-972. doi.org/10.1016/j.jaci.2004.12.1119
34. Mutations in the gene encoding for the β 2 adrenergic receptor in normal and asthmatic subjects / E. Reihnsaus [et al.] // *American journal of respiratory cell and molecular biology.* – 1993. – Vol. 8. – P.334-339. doi.org/10.1165/ajrcmb/8.3.334
35. Pharmacogenomics in Childhood Asthma Consortium. Childhood asthma exacerbations and the Arg16 β 2-receptor polymorphism: A meta-analysis stratified by treatment / S. Turner [et al.] // *Journal Allergy Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 138(1). – P. 107-113. doi.org/10.1016/j.jaci.2015.10.045
36. Polymorphisms of beta2-adrenergic receptor gene in serbian asthmatic adults: effects on response to Beta-agonists / N. Petrovic-Stanojevic [et al.] // *Mol. Diagn. Ther.* – 2014. – Vol. 18(6). – P. 639-46. doi: 10.1007/s40291-014-0116-1
37. Portelly M., Sayers I. Genetic basis for personalized medicine in asthma / M. Portelly, I. Sayers // *Expert. Rev. Respir. Med.* – 2012. – Vol. 6(2). – P. 223. doi.org/10.1586/ers.12.9
38. Possible protective effects of the Glu27 allele of beta-2 adrenergic receptor polymorphism in Thai asthmatic patients / T. Limsuwan [et al.] // *Asian Pac. Journal Allergy Immunol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 107-114. doi:10.1371/journal.pone.0101861
39. Sitkauskienė B. The role of beta-2 adrenergic receptors in inflammation and allergy / B. Sitkauskienė, R. Sakalauskas // *Curr. Drug. Targets Inflamm. Allergy.* – 2005. – Vol. 4. – P. 157-162.
40. The allelic landscape of human blood cell trait variation and links to common complex disease / W. Astle [et al.] // *Cell.* – 2016. – Vol. 167(5). – P.1415-1429. doi: 10.1016/j.cell.2016.10.042
41. The Arg/Arg polymorphism of the ADRB2 is associated with the severity of allergic asthma / N. Scichilone [et al.] // *Journal Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2016. – Vol. 4(6). – P. 1251-1252. doi: 10.1016/j.jaip.2016.06.014
42. The Arg16Gly beta2-adrenergic receptor polymorphism influences long term clinical responses to beta2-agonist / A. Isada [et al.] // *Arerugi.* – 2008. – Vol. 57. – P. 713-721.
43. The association between the IL-4, ADR β 2 and ADAM 33 gene polymorphisms and asthma in the Taiwanese population / C.H. Chiang [et al.] // *Journal Chin. Med. Assoc.* – 2012. – Vol. 75(12). – P. 635-643. doi:10.1016/j.jcma.2012.08.012
44. The effect of polymorphisms of the beta-2 adrenergic receptor on the response to regular use of albuterol in asthma / E. Israel [et al.] // *American journal of respiratory and critical care medicine.* – 2000. – Vol. 162. – P. 75-80. doi : 10.1164/ajrcrm.162.1.9907092
45. Tse S. M. The pharmacogenetics and pharmacogenomics of asthma therapy / S.M. Tse, K. Tantisira, S.T. Weiss // *The Pharmacogenomics Journal.* – 2011. – Vol. 11. – P.383-392. doi: 10.1038/tpj.2011.46

REFERENCES

1. Vaskovskiy N.V., Serebrov V.U., Freidin M.B. [et al.] Association of β 2-adrenergic receptor polymorphisms with atopic bronchial asthma. *Medical Genetics Journal.* – 2006. – Vol. – 2. – P.45-48. (in Russ)
2. Karunas A.S., Yunusbaev B.B., Fedorova Y.Y. [et al.] Association of MUC19 gene polymorphic variants with asthma in Russians based on genome-wide study results. *Russian Journal of Genetics.* – 2015. – Vol. 51(11).P.1135-1143. (in Russ) doi:10.1134/S1022795415110083
3. Atopicheskaya bronkhial'naya astma. Klinicheskie rekomendatsii. Rossiiskaya assotsiatsiya allergologov i klinicheskikh immunologov (RAAKI) [Elektronnyi resurs] (Atopic bronchial asthma. Clinical guidelines. Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists).2016.P.1-46. (in Russ) http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedasthma.pdf (date of the application: 10.10.2018).
4. Baranov V.S., Baranova E.V. Human genome, epigenetics of complex diseases, and personalized medicine. *Biosphere Journal.* – 2012. – Vol. 4(1). – P.76-58.
5. Bryantseva O., Tikhomirov E., Zhurkova N. [et al.] Polymorphism of the gene of β 2-adrenergic receptor and efficiency of the broncholytic therapy among children with bronchial asthma. *Pediatric pharmacology.* – 2007. – Vol. 4(3). – P.35-39. (in Russ)
6. Asanov A., Namazova L., Pinelis V., Zhurkova N., Voznesenskaya N. Genetic foundations of the bronchial asthma. *Pediatric pharmacology.* – 2008. – Vol. 5(4). – P.31-37. (in Russ)
7. Zaboлева most' vsego naseleniya Rossii v 2016 godu. Statisticheskie materialy [Elektronnyi resurs] (The incidence of the entire population of Russia in 2016. Statistical materials) / Golubev N.A [i dr.]. Moskva, 2017. URL: https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/ stranitsa-979/ statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2016-god (date of the application: 10.10.2018). (in Russ)
8. Murzina R.R., Karunas A.S., Gatiyatullin R.Ph. [et al.] Research of association of polymorphic variants of gene arylamine-N-acetyltransferase 2 with the development of bronchial asthma in children. *Practical medicine.* – 2016. – Vol. 3. – P.33-34. (in Russ)
9. Fedorova Yu.Yu., Karunas A.S., Murzina R.R. [et al.] Association study of the β 2-adrenergic receptor gene polymorphisms with bronchial asthma in Russians. *Practical medicine.* – 2013. – Vol. 10. – P.116-121. (in Russ)
10. Fedorova Y.Y., Karunas A.S., Murzina R.R. [et al.] Role of polymorphisms of genes involved in glucocorticoid metabolism in the risk of bronchial asthma. *Medical Genetics.* – 2016. – Vol. 15(1). – P. 27-36. (in Russ) https://doi.org/10.1234/XXXX-XXXX-2016-1-27-36
11. Natsional'naya programma «Bronkhial'naya astma u detei. Strategiya lecheniya i profilaktika» (The national program "Bronchial asthma in children. Treatment and Prevention Strategy). Pod red. Chuchalina A.G. Moskva, 2017. – P. 1-160. (in Russ)
12. Karunas A.S., Yunusbaev B.B., Fedorova Y.Y. [et al.] Genome -wide association study of bronchial asthma in the Volga-Urals region of Russia. *Molecular Biology.* – 2011. – Vol. 45 (6). – P. 911-920. (in Russ)
13. Adrenergic beta-2 receptor genotype predisposes to exacerbations in steroid-treated asthmatic patients taking frequent albuterol or salmeterol / K. Basu [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 124(6). – P.1188-1194. doi:10.1136/thx.2006.059386
14. Amino-terminal polymorphisms of the human beta 2-adrenergic receptor impart distinct agonist-promoted regulatory properties / S.A. Green [et al.] // *Biochemistry.* – 1994. – Vol. 33. – P. 9414-9419. (in Eng)
15. Analysis of ADRB2 (Arg16Gly) gene variant with susceptibility, pharmacogenetic response and disease severity in South Indian asthmatics / S. Bandaru [et al.] // *Inflammation.* – 2015. – Vol. 38(6). – P. 2146-2155. doi: 10.1007/s10753-015-0197-y (in Eng)

16. An association and meta-analysis study of 4 SNPs from beta-2 adrenergic receptor (ADRB2) gene with risk of asthma in children / X. Guo [et al.] // *Asian. Pac. J. Allergy Immunol.* – 2016. – Vol. 34(1). – P.11-20. doi: 10.3109/02770900903199961 (in Eng)
17. An environmental epigenetic study of ADRB2 5'-UTR methylation and childhood asthma severity / A. Fu [et al.] // *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology.* – 2012. – Vol. 42. – P. 1575-1581. doi: 10.1111/j.1365-2222.2012.04055.x (in Eng)
18. Association between genetic polymorphisms of the beta-2 adrenoceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing / F.D. Martinez [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1997. – Vol. 100(12). – P.3184-3188. doi: 10.1172/JCI119874 (in Eng)
19. Asthma exacerbations during long term beta agonist use: influence of beta -2 adrenoceptor polymorphism / D.R. Taylor [et al.] // *Thorax.* – 2000. – Vol.55. – P.762-767. doi:10.1136/thorax.55.9.762 (in Eng)
20. Beta-2 adrenergic receptor (ADRB2) gene polymorphisms and the risk of asthma: a meta-analysis of case-control studies / S.Q. Liang [et al.] // *PLoS. One.* – 2014. – Vol. 9(8). – P. 104488. doi: 10.1016/j.jaci.2004.12.1119 (in Eng)
21. Beta-2 adrenergic receptor Arg16/Arg16 genotype is associated with reduced lung function, but not with asthma, in the Hutterites / E. Summerhill [et al.] // *American journal of respiratory and critical care medicine.* – 2000. – Vol. 162. – P. 599-602. doi: 10.1164/ajrccm.162.2.9910108 (in Eng)
22. Beta-2 adrenergic receptor gene methylation is associated with decreased asthma severity in Inner-City School Children / J. M. Gaffin [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* – 2014. – Vol. 44(5). – P. 681-689. doi: 10.1111/cea.12219 (in Eng)
23. Beta-2 adrenergic receptor polymorphisms and response to salmeterol / M. E. Wechsler [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 173(5). – P. 519-526. doi.org/10.1164/rccm.200509-1519OC (in Eng)
24. Beta-2 adrenoceptor polymorphisms in asthmatic and non-asthmatic school children from Colombia and their relationship to treatment response / C. Isaza [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 2012. – Vol. 47(9). – P. 848. doi.org/10.1002/ppul.22521 (in Eng)
25. Childhood lung function and the association with β 2-adrenergic receptor haplotypes / T.M. Torjussen [et al.] // *Acta. Paediatr.* – 2013. – Vol. 102. – P. 727-731. doi.org/10.1111/apa.12221 (in Eng)
26. Daly C. J. Previously unsuspected widespread cellular and tissue distribution of β -adrenoceptors and its relevance to drug action / C.J. Daly, J.C. Mc Grath // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2011. – Vol. 32. – P. 219-226. doi.org/10.1016/j.tips.2011.02.008 (in Eng)
27. Effect of ADRB2 (adrenergic receptor β 2) gene polymorphisms on the occurrence of asthma and on the response to nebulized salbutamol in South Indian patients with bronchial asthma / N.J. Shah [et al.] // *J. Asthma.* – 2015. – Vol. 52(8). – P. 755-762. doi.org/10.3109/02770903.2015.1012589 (in Eng)
28. Effect of ADRB2 polymorphisms on response to long-acting β 2-agonist therapy / E. R. Bleeker [et al.] // *Lancet.* – 2007. – Vol.370. – P.2118-2125. doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61906-0 (in Eng)
29. Four-locus gene interaction between IL13, IL4, FCER1B, and ADRB2 for asthma in Chinese Han children / L. Hua [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 2016. – Vol. 51(4). – P. 364-371. https://doi.org/10.1002/ppul.23322 (in Eng)
30. GINA, report, Global strategy for asthma management and prevention, 2017. – P.1-155. (in Eng)
31. Impact of the Arg 16 allele of the B2AR gene on the effect of withdrawal of LABA in patients with moderate to severe asthma / M. Slankard [et al.] // *Journal Asthma.* – 2016. – Vol. 53(8). – P. 783-789. doi.org/10.3109/02770903.2016.1161049 (in Eng)
32. Johnson M. Molecular mechanisms of beta-2 adrenergic receptor function, response, and regulation / M. Johnson // *J Allergy Clin. Immunol.* – 2006. – Vol.117. – P.18-24. doi.org/10.1016/j.jaci.2005.11.012 (in Eng)
33. Meta-analysis of the association of beta-2 adrenergic receptor polymorphisms with asthma phenotypes / D.G. Contopoulos-Ioannidis [et al.] // *Journal Allergy Clin. Immunol.* – 2005. – Vol. 115. – P. 963-972. doi.org/10.1016/j.jaci.2004.12.1119 (in Eng)
34. Mutations in the gene encoding for the β 2 adrenergic receptor in normal and asthmatic subjects / E. Reihnsaus [et al.] // *American journal of respiratory cell and molecular biology.* – 1993. – Vol. 8. – P. 334-339. doi.org/10.1165/ajrcmb/8.3.334 (in Eng)
35. Pharmacogenomics in Childhood Asthma Consortium. Childhood asthma exacerbations and the Arg16 β 2-receptor polymorphism: A meta-analysis stratified by treatment / S. Turner [et al.] // *Journal Allergy Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 138(1). – P. 107-113. doi.org/10.1016/j.jaci.2015.10.045 (in Eng)
36. Polymorphisms of beta2-adrenergic receptor gene in serbian asthmatic adults: effects on response to Beta-agonists / N. Petrovic-Stanojevic [et al.] // *Mol. Diagn. Ther.* – 2014. – Vol. 18(6). – P. 639-46. doi: 10.1007/s40291-014-0116-1 (in Eng)
37. Portelly M., Sayers I. Genetic basis for personalized medicine in asthma / M. Portelly, I. Sayers // *Expert. Rev. Respir. Med.* – 2012. – Vol. 6(2). – P. 223. doi.org/10.1586/ers.12.9 (in Eng)
38. Possible protective effects of the Glu27 allele of beta-2 adrenergic receptor polymorphism in Thai asthmatic patients / T. Limsuwan [et al.] // *Asian Pac. Journal Allergy Immunol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 107-114. doi:10.1371/journal.pone.0101861 (in Eng)
39. Sitkauskienė B. The role of beta-2 adrenergic receptors in inflammation and allergy / B. Sitkauskienė, R. Sakalauskas // *Curr. Drug. Targets Inflamm. Allergy.* – 2005. – Vol. 4. – P. 157-162. (in Eng)
40. The allelic landscape of human blood cell trait variation and links to common complex disease / W. Astle [et al.] // *Cell.* – 2016. – Vol. 167(5). – P. 1415-1429. doi: 10.1016/j.cell.2016.10.042 (in Eng)
41. The Arg/Arg polymorphism of the ADRB2 is associated with the severity of allergic asthma / N. Scichilone [et al.] // *Journal Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2016. – Vol. 4(6). – P.1251-1252. doi: 10.1016/j.jaip.2016.06.014 (in Eng)
42. The Arg16Gly beta2-adrenergic receptor polymorphism influences long term clinical responses to beta2-agonist / A. Isada [et al.] // *Arerugi.* – 2008. – Vol. 57. – P. 713-721. (in Eng)
43. The association between the IL-4, ADR β 2 and ADAM 33 gene polymorphisms and asthma in the Taiwanese population / C.H. Chiang [et al.] // *Journal Chin. Med. Assoc.* – 2012. – Vol. 75(12). – P. 635-643. doi:10.1016/j.jcma.2012.08.012 (in Eng)
44. The effect of polymorphisms of the beta-2 adrenergic receptor on the response to regular use of albuterol in asthma / E. Israel [et al.] // *American journal of respiratory and critical care medicine.* – 2000. – Vol. 162. – P. 75-80. doi :10.1164/ajrccm.162.1.9907092 (in Eng)
45. Tse S. M. The pharmacogenetics and pharmacogenomics of asthma therapy / S.M. Tse, K. Tantisira, S.T. Weiss // *The Pharmacogenomics Journal.* – 2011. – Vol. 11. – P. 383-392. doi: 10.1038/tpj.2011.46 (in Eng)

А.Б. Латыпов, Н.Х. Шарафутдинова, М.А. Шарафутдинов
**СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ИНФОРМИРОВАННОСТИ НАСЕЛЕНИЯ
 ОБ ИНФЕКЦИЯХ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ
 И МЕРАХ ИХ ПРОФИЛАКТИКИ**

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), – одна из актуальных проблем современного здравоохранения. Особенностью данной проблемы является ее связь с социальными процессами, которые происходят в обществе. Цель данного обзора – анализ современного состояния информированности населения об инфекциях, передаваемых половым путем, и мерах их профилактики. В обзоре представлен анализ результатов отечественных и зарубежных исследований, посвященных данной теме. Наибольшее внимание уделено группам риска по ИППП: молодежи, потребителям инъекционных наркотиков, коммерческим секс-работникам, мужчинам, практикующим секс с мужчинами, мигрантам. Рассмотрены поведенческие риски, приводящие к распространению ИППП, их взаимосвязь с уровнем информированности. Приведены основные предпосылки к распространению ИППП на современном этапе, а также направления профилактики.

Ключевые слова: инфекции, передаваемые половым путем, ВИЧ-инфекция, профилактика, информированность, группы риска.

A.B. Latypov, N.Kh. Sharafutdinova, M.A. Sharafutdinov
**CURRENT STATE OF POPULATION AWARENESS ON SEXUALLY
 TRANSMITTED INFECTIONS AND MEASURES FOR THEIR PREVENTION**

Sexually transmitted infections (STIs) are one of the urgent problems of modern healthcare. The peculiarity of this problem is its strong connection with the social processes that take place in society. The purpose of this review is to analyze the current state of awareness of the population about sexually transmitted infections and measures for their prevention. The review presents an analysis of the results of domestic and foreign studies on this theme. The greatest attention is paid to risk groups for STIs: youth, injecting drug users, migrants, commercial sex workers, men who have sex with men. Behavioral risks leading to the spread of STIs, their relationship with the level of awareness are considered. The main prerequisites for the spread of STI at the present stage, as well as the direction of prevention, are given.

Key words: sexually transmitted infections, HIV-infection, prevention, awareness, risk groups.

Распространение инфекций, передаваемых половым путем, остается одной из актуальных проблем современного мира. ИППП имеют общие факторы риска, связанные с формами поведения. Возможно одновременное заражение несколькими инфекциями, передаваемыми половым путем, включая ВИЧ [28]. Помимо медицинской составляющей рост заболеваемости и смертности от ВИЧ-инфекции, наблюдаемый на протяжении ряда последних десятилетий, наносит значительный социальный и экономический ущерб обществу. Однако ИППП являются управляемыми заболеваниями, как уже показал ряд принятых программ по борьбе и предупреждению их распространения среди населения, что говорит о необходимости продолжения профилактической деятельности [14]. Становится все более актуальной проблема распространения болезней, имеющих как парентеральный, так и половой путь передачи, таких, например, как гепатит С [15]. Одним из последствий перенесенной ИППП является бесплодие. Этот фактор становится актуальным на фоне демографических проблем вследствие низкой рождаемости в ряде стран. М. Fode и соавт. [30] отмечают, что некоторые ИППП могут вызывать мужское бесплодие. D.G. Tsevat и соавт. [31] выявили, что большинство случаев бесплодия, обусловленного патологией маточ-

ных труб, являются последствиями ИППП, которые поднимаются вверх по репродуктивному тракту и способны вызвать воспаление, повреждение и рубцевание труб.

Материал и методы

Для поиска данных обзора использовались следующие ключевые слова: инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), ВИЧ-инфекция, информированность, группы риска, профилактика. Критериям включения были заданы временные рамки с 2013 по 2017 гг. Поиск публикаций осуществлялся по заданным критериям на русском и английском языках на поисковых платформах, объединяющих реферативные базы данных публикаций в научных журналах и патентов: научная электронная библиотека elibrary.ru, Web Of Science, Science Direct, Bio Med Central. Был проведен анализ данных, приведенных в научных статьях, наиболее отвечающих теме обзора. Результаты, изложенные в 31 работе, были включены в окончательный текст обзора. По результатам анализа данных сделано заключение.

Оценка информированности лиц, относящихся к социальным группам с повышенным риском заражения ИППП

Несмотря на широкое распространение ИППП на популяционном уровне согласно новым документам ВОЗ, консультирование и

меры, направленные на изменение поведения, ориентированы на основные и уязвимые группы населения (ядерные группы), такие как мужчины, практикующие секс с мужчинами (МСМ), потребители инъекционных наркотиков (ПИН), коммерческие секс-работники (КСР). Эти меры предполагают первичную профилактику ИППП (в том числе ВИЧ), включая: всестороннее просвещение по вопросам ИППП до и после тестирования; консультирование в отношении более безопасного секса, пропаганду использования презервативов [6]. Установлен высокий уровень распространения гемотрансмиссивных вирусных инфекций (ВИЧ-, ВГВ-, ВГС-инфекции) (35,5%) и наличие экстрагенитальной локализации ИППП у мужчин, практикующих секс с мужчинами (29%) [16]. Т.В. Красносельских и соавт. [13] относят к ядерным социальным группам с высокой концентрацией ИППП потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) (особенно если речь идет о ВИЧ-инфекции), лиц, предоставляющих сексуальные услуги в обмен на вознаграждение (деньги или иные материальные ценности), и просто лиц с рискованным сексуальным поведением, практикующих незащищенный секс с многочисленными партнерами, а также пользующихся услугами коммерческих партнеров. При этом авторы отмечают, что работники коммерческого секса представляют собой одну из наиболее уязвимых в правовом и социальном плане стигматизированных и труднодоступных для проведения профилактических вмешательств групп населения. Также в работах отмечается, что потребители инъекционных наркотиков характеризовались рискованным сексуальным поведением, 13,0-48,1% из них не знали ВИЧ-статуса даже своих постоянных партнеров. При этом приверженность ПИН к использованию презервативов была низкой: никогда или нерегулярно использовали презервативы с постоянными партнерами 71,7-84,7% ПИН, со случайными – 34,4-64,1%, с коммерческими – 26,7-31,2%. Отмечается, что в силу низкой приверженности к использованию презервативов вне употребляющих наркотики половые партнеры потребители инъекционных наркотиков могут выступать в качестве «моста», посредством которого ВИЧ-инфекция распространяется в общую популяцию. ВИЧ-позитивные ПИН характеризовались более рискованным сексуальным поведением по сравнению с ВИЧ-негативными. Приводятся данные, что 62,5-67,4% пар, дискордантных по ВИЧ-инфекции, практиковали незащищенный секс [17].

Внешние трудовые мигранты также являются ядерной группой по инфекциям с половым путем передачи, так как имеют высокие поведенческие риски и возможность их реализации в условиях социального отрыва от привычной культурной среды и брачно-семейных отношений [24]. Л.Ю. Иванова [8] приводит данные опроса трудовых мигрантов из Восточной Европы (ВЕ) и Центральной Азии (ЦА), работающих в России. Она приходит к выводу, что почти 70% респондентов знают, что постоянное использование презервативов уменьшает, но полностью не исключает риск заражения ВИЧ-инфекцией, 9,6% респондентов считают, что презервативы вообще не защищают от ВИЧ-инфекции. Отмечается, что среди мигрантов из ВЕ нет лиц, затрудняющихся с ответом на вопрос о возможностях средств защиты от ВИЧ-инфекции, тогда как каждый пятый мужчина и каждая тринадцатая женщина из ЦА не смогли на него ответить. Констатируется низкая информированность о половом пути заражения гепатитами. Выявлена связь между знанием русского языка и уровнем информированности о мерах профилактики, при этом 5,3% респондентов из ВЕ и 17,3% из ЦА хотели бы получить данную информацию на родном языке.

К.С. Акшбаева и соавт. [7] приводят данные опроса 126 женщин, оказывающих коммерческие секс-услуги. На вопросы о последствиях для здоровья, связанных с занятием проституцией, многие женщины предпочитали не давать ответы или говорили, что стараются об этом не задумываться. Изучение информированности КСР о путях заражения ИППП показало, что ничего не знают об ИППП 22,2±3,7%, получают информацию из медицинской литературы 27,0±3,9%, в результате обращения к врачу акушер-гинекологу по поводу жалоб на выделения из урогенитального тракта – 20%. При подозрении на ИППП 79,0±4,2% считают необходимым обратиться к врачу-гинекологу государственной медицинской организации (50,0±4,4%) или частной структуры (29,3±4,0%).

Оценка информированности молодежи

Еще одной из наиболее уязвимых для ИППП-групп населения является молодежь. В ряде работ приводятся факторы негативного влияния современного общества на подрастающее поколение. А.А. Кубанова и соавт. [14] приходят к заключению, что ускоренное физическое развитие молодежи в условиях либерализации половой морали, ослабления воспитательной функции семьи и образователь-

ных учреждений, при фактическом отсутствии воспитательно-образовательных программ по вопросам пола и сексуального поведения превращает полоролевою социализацию в стихийный процесс. Серьезной проблемой является негативное воздействие средств массовой информации (СМИ) на молодежь в вопросах пола и межполовых взаимоотношений. Делается акцент на то, что более двух третей подростков не видят для себя негативных последствий раннего начала половой жизни и не связывают этот факт с угрозой заражения ИППП. О.Ю. Герасимова [4] связывает данные результаты с низкой информированностью подростков о риске для здоровья в плане заражения данными болезнями и о мерах профилактики заражения ИППП при половых контактах. Она отмечает, что у современных подростков не сформирован нравственный иммунитет ко многим факторам риска для здоровья, в том числе к вредным привычкам, включая наркотики, прием которых способствует распространению ИППП, а формированию «нравственного иммунодефицита» способствуют современные средства массовой информации.

В среднем 13,3% юношей и 18,7% девушек при опросе считают, что они нуждаются в информации для улучшения своего сексуального здоровья. Чаще всего информацию по этим вопросам они обсуждают со сверстниками. Необходимые знания по вопросам полового просвещения и контрацептивного поведения только в 7-10% случаев молодежь получает от медицинских работников [5]. При этом отмечается, что возросла осведомленность о различных способах эффективной защиты. Более половины опрошенных среди первоочередных мер профилактики заражения считают: отказ от употребления психоактивных веществ – 59,0%, необходимость иметь постоянного полового партнера – 54,7%, использовать в качестве защиты презерватив – 52,6%. В 2 раза (с 24,0% в 2008 году до 59,0% в 2016 году) увеличилась доля обучающихся, которые считают мерами профилактики ВИЧ-инфекции отказ от употребления наркотиков [20]. З.П. Худогова и соавт. [18] сообщают, что 97-99% студентов ВИЧ-инфекцию относят к ИППП, но значительно меньшее число молодых людей осведомлено о других ИППП. Если сифилис считают половой инфекцией 75-96% опрошенных студентов, то гепатит В только 59 %, хламидиоз – 58%, герпес – 51%, а кандидоз и микоплазмоз и вовсе 25-30% респондентов. При этом 47% хотели бы услышать советы специалистов, 38% получить ин-

формацию из специальных изданий, 47% и в дальнейшем хотели бы получать информацию из СМИ. При этом 52% респондентов считают, что на сегодня СМИ недостаточно информируют об ИППП.

На вопрос об эффективных способах защиты при половых контактах 91,3% респондентов называют использование презервативов. При этом из числа тех, кто живет половой жизнью, используют презерватив при каждом половом контакте 47,6%, никогда не пользуются презервативами 36,5%, используют его только при случайных связях 6,4%, не используют даже при случайных половых связях 4,8%. Отмечается, что 9,5% прибегают к барьерным методам защиты только в том случае, если против этого не возражает партнер. Доля лиц, практикующих только безопасный секс, выше среди юношей, чем среди девушек, – 51,4% и 38,5% соответственно [19]. Из этого следует, что информированность о методах профилактики не всегда приводит к применению этих знаний в жизни. Также приводятся данные том, что дефицит восприятия медицинскими работниками презервативов как надежного метода защиты от заражения ВИЧ приводит к недостаточной пропаганде использования презервативов и, как следствие, к угрозе активного распространения ВИЧ-инфекции среди общего гетеросексуального населения [9].

Удельный вес обучающихся общеобразовательных организаций, информированных по вопросам ИППП, в среднем повысился на 29,2%, а уровень риска возникновения и развития данных инфекций среди организованной молодежи снизился с 45,0 до 5,9% [12,26,27]. В.И. Тимошилов [25], исследуя информационно-образовательные мероприятия, оказавшие наибольшее влияние на представления о проблеме ИППП на подростков и молодежь. В качестве наиболее эффективных методов автор выделяет лекции врачей 27,8%, далее в порядке убывания следуют интернет-ресурсы 17,8%, лекции психологов и тематические видеоматериалы 11,2%. Автор приходит к выводу, что учебный процесс служит источником фундаментальных знаний об ИППП, но как такового превентивного значения он не имеет. Следовательно, углубленное изучение медико-биологических дисциплин не может служить аргументом для отказа от проведения внеклассных профилактических мероприятий.

Результаты ряда исследований показывают, что большинство опрошенных молодых респондентов (72,3%) считают, что первичная

профилактика ИППП проводится недостаточно. Такого мнения придерживается 97,8% респондентов, перенесших ИППП, и 46,8% здоровых респондентов. Это говорит о том, что респонденты, перенесшие ИППП, связывают факт возникновения и развития у них ИППП с недостаточным проведением профилактических мероприятий в отношении данных инфекций [11].

Меры профилактики ИППП

Ряд авторов отдает приоритет мерам, направленным на профилактику, осуществляемую путем реализации региональных целевых программ, направленных на пропаганду здорового образа жизни населения путем формирования ответственного отношения к своему здоровью [21]. А.А. Калининская и соавт. [10] отмечают, что санитарное просвещение, как отдельных категорий граждан, так и семей в целом является одним из важнейших разделов в стратегическом подходе к профилактике ИППП. Н. Scott и соавт. [29] доказывают эффективность предэкспозиционной или доконтактной профилактики ВИЧ-инфекции особенно среди групп повышенного риска заражения. Также данные исследователи считают, что увеличение удельного веса передачи инфекции половым путем при гетеросексуальных контактах в социально-благополучных группах населения свидетельствует о необходимости активизации работы, нацеленной на предупреждение распространения ВИЧ-инфекции не только в группах повышенного риска, но и среди всего населения [1]. Приводятся данные о программе по планированию семьи у ВИЧ-инфицированных пациентов, включающей в себя бесплатное предоставление эффективных современных методов контрацепции после проведенного консультирования [23]. Одним из препятствий для профилактической работы исследователи называют недостаток восприятия вопросов, связанных с ИППП, как индивидуально значимых. Отмечается, что мотивация к менее опасному поведению формируется в процессе кратких профилактических бесед, в том числе в формате консультирования при обследовании на ВИЧ-инфекцию [14]. Особое внимание уделяется работе по профилактике ИППП у детей. Предлагается алгоритм специализированной медицинской помощи детям и подросткам с ИППП, который включает информационную поддержку [22]. Отмечается, что в качестве основного направления данной работы выступает совместная деятельность врачей смежных специальностей, эффективными признаются образовательные и профилактические программы, создаваемые на основе сотрудни-

ства врачей-педагогами образовательной системы, направленные на половое воспитание подрастающего поколения [14]. В.В. Беляева и соавт. [3] исследуют проблему стигматизации – восприятия окружающими ВИЧ-инфицированных людей – как угрозу своей личной безопасности, стремление защититься от них самыми разными способами. В качестве одной из мер профилактики предлагается обучение медицинских работников, которое помимо информационного компонента должно предоставлять возможность интерактивного обсуждения социально-психологических аспектов ВИЧ-инфекции, в том числе наличия стигматизирующей установки и стратегий де-стигматизации.

Заключение

Таким образом, на основании анализа исследований, посвященных современному состоянию информированности населения об инфекциях, передаваемых половым путем, и мерах их профилактики, можно сделать следующие выводы:

- не всегда наличие информации об ИППП приводит к применению этих знаний в жизни, особенно это относится к ядерным группам, для которых свойственно рискованное сексуальное поведение, зачастую связанное с употреблением наркотических средств;
- лица, являющиеся вирусоносителями (ВИЧ, гепатитов В и С), нерегулярно применяют барьерные методы защиты отчасти в связи с отсутствием мотивации, что является проблемой для проведения профилактических мероприятий;
- работники коммерческого секса представляют собой одну из труднодоступных для проведения профилактических вмешательств групп населения, при этом наиболее подверженных риску ИППП;
- профилактика ИППП среди трудовых мигрантов требует создания новых методов информирования, которые должны учитывать наличие коммуникативного (языкового) барьера и повышенной мобильности этой группы населения;
- ряд исследований свидетельствуют о росте информированности молодежи о мерах профилактики ИППП за последние десять лет;
- молодежь хотела бы получать информацию об ИППП от медицинских работников как наиболее достоверного источника;
- для молодежи возрастает роль интернета в качестве источника получения информации по вопросам здорового образа жизни, в связи с этим возникает необходимость более активного использования медицинскими ра-

ботниками данного средства распространения информации по профилактике ИППП;

– отмечается недостаточный уровень воспитательно-образовательных программ по вопросам пола и сексуального поведения;

– отмечается негативное воздействие средств массовой информации на молодежь в

вопросах пола и межполовых взаимоотношений;

– эффективность мер профилактики ИППП зависит от качества взаимодействия системы здравоохранения с педагогической общественностью и работниками средств массовой информации.

Сведения об авторах статьи:

Латыпов Айрат Борисович – к.м.н., доцент кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: airat.latypov@yandex.ru.

Шарафутдинова Назира Хамзиновна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой общественного здоровья и организации здравоохранения с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Nazirah@rambler.ru.

Шарафутдинов Марат Амирович – д.м.н., профессор кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: poly-gkb21@ufamail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балыкова, О.П. Медико-педагогические аспекты формирования ВИЧ-отрицательного поведения / О.П. Балыкова, Н.Н. Чернова, М.Г. Ласеева // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2016. – №2. – С. 43-44.
2. Беляева, В.В. Информированность о путях передачи вируса иммунодефицита человека и стигматизирующая установка: результаты опроса мужчин призывного возраста / В.В. Беляева, М.М. Адигамов // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2017. – №3. – С. 36-41.
3. Восприятие риска инфицирования ВИЧ и стигматизирующая установка: результаты опросов жителей Центрального административного округа Москвы / В.В. Беляева [и др.] // Терапевтический архив. – 2015. – Т.87, №11. – С. 33-36. <https://doi.org/10.17116/terarkh2015871133-36>
4. Герасимова, О.Ю. Сексуальное поведение подростков как фактор риска распространения ИППП/ВИЧ / О.Ю. Герасимова // Вестник совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2017. – Т.2, № 1(16). – С.52-54.
5. Говязина, Т.Н. Контрацептивное поведение как фактор риска для репродуктивного здоровья студентов младших курсов медицинского университета / Т.Н. Говязина, Ю.А. Уточкин // Анализ риска здоровью. – 2017. – №2. – С.88-95. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2017.2.09>.
6. Дикке, Г.Б. Новые инициативы и рекомендации всемирной организации здравоохранения по профилактике и лечению инфекций, передаваемых половым путем / Г.Б. Дикке // Фарматека. – 2017. – № 3(336). – С. 6-11.
7. Женщины – работницы секс-бизнеса: инфекции, передаваемые половым путем и факторы риска / К.С. Акышбаева [и др.] // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2016. – №1. – С.103-108.
8. Иванова, Л.Ю. Информированность трудовых мигрантов из разных регионов об опасных инфекционных заболеваниях: ВИЧ, ИППП, туберкулез, гепатит (на материалах опроса иностранных работников в Санкт-Петербурге) [Электронный ресурс] / Л.Ю. Иванова // Социальные аспекты здоровья населения. – 2015. – №44(4). URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/702/30/> (дата обращения: 27.10.2018).
9. Информированность жителей Центрального административного округа Москвы по вопросам ВИЧ-инфекции / В.В. Беляева [и др.] // Терапевтический архив. – 2014. – Т.86, №11. – С. 16-19.
10. Калининская, А.А. Профилактика инфекций, передаваемых половым путем / А.А. Калининская, А.Э. Гайдарова, М.Д. Мерекина // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2016. – №3. – С. 51-54.
11. Киясов, И.А. Результаты изучения мнения молодежи по вопросам проведения первичной профилактики инфекций, передаваемых половым путем [Электронный ресурс] / И.А. Киясов, Ф.В. Хузианов // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – №2. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=24328> (дата обращения: 27.10.2018).
12. Киясов, И.А. Современные тенденции заболеваемости инфекциями, передающимися половым путем, и пути ее профилактики [Электронный ресурс] / И.А. Киясов, Ф.В. Хузианов // Успехи современного естествознания. – 2015. – №2. URL: <http://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=34699> (дата обращения: 27.10.2018).
13. Красносельских, Т.В. Стратегии и методологические основы профилактики инфекций, передаваемых половым путем, в субпопуляциях повышенного поведенческого риска заражения / Т.В. Красносельских, Е.В. Соколовский // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – №1. – С. 21-31.
14. Кубанова, А.А. Заболеваемость сифилисом в Российской Федерации за период 2006–2016 гг. / А.А. Кубанова, А.А. Кубанов, Л.Е. Мелехина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2017. – №5. – С. 16-25. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2017-0-5-110-118>.
15. Лакман, И.А. Прогноз социально-экономического бремени хронического вирусного гепатита С (1 генотипа) при реализации различных сценарных прогнозов его распространения в Республике Башкортостан / И.А. Лакман, А.Ф. Галимов, Д.А. Валишин // Инфекционные болезни. – 2016. – Т.14, №3. – С. 67-74. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2016-3-67-74>.
16. Макарова, Е.В. Распространение и клинические особенности инфекций, передаваемых половым путем, у мужчин, практикующих секс с мужчинами / Е.В. Макарова, А.М. Соловьев // Клиническая дерматология и венерология. – 2015. – Т.14, №5. – С.125-129. <https://doi.org/10.17116/kliniderma2015145125-129>.
17. Мультидисциплинарная модель профилактики инфекций, передаваемых половым путем, в группе потребителей инъекционных наркотиков / Т.В. Красносельских [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – №3. – С. 62-68.
18. Осведомленность студенческой молодежи об инфекциях, передающихся половым путем [Электронный ресурс] / З.П. Худогова [и др.] // Медицина и образование в Сибири. – 2015. – №3. URL: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1752 (дата обращения: 27.10.2018).
19. Отношение студентов медицинских факультетов к проблеме ВИЧ-инфекции / С.Т. Аглиуллина [и др.] // Профилактическая и клиническая медицина. – 2017. – №2(63). – С.72-77.
20. Поведенческие установки молодежи в отношении ВИЧ-инфекции как маркер планирования профилактической работы / И.О. Таенкова [и др.] // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2016. – №31. – С.53-58.
21. Программа «Формирование здорового образа жизни у населения Республики Башкортостан» / А.У. Киньябулатов [и др.] // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. – 2013. – №1. – С. 203-205.
22. Профилактика нарушений репродуктивного здоровья: оптимизация лечебно-диагностической помощи детям и подросткам с инфекциями, передающимися половым путем / Ю.Н. Кузнецова [и др.] // Здравоохранение Российской Федерации. – 2016. – Т.60, №2. – С. 77-82.
23. Симаходский, А.С. Репродуктивное здоровье подростков: проблемы его сохранения / А.С. Симаходский, М.Ф. Ипполитова // Российский педиатрический журнал. – 2016. – Т.19, №6. – С. 373-380.

24. Струин, Н.Л. Заболеваемость социальными инфекциями мигрантов в субъекте Российской Федерации / Н.Л. Струин // Клиническая дерматология и венерология. – 2015. – Т. 14, № 6. – С. 41–43. <https://doi.org/10.17116/klinderma2015145125-129>.
25. Тимошилов, В.И. Принцип доказательности в профилактике сексуально-трансмиссивных инфекций среди молодежи / В.И. Тимошилов // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2017. – Т. 19, № 12. – С. 148–152. <http://doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2017-19-12-148-152>.
26. Хузиханов, Ф.В. Эффективность мероприятий по первичной профилактике инфекций, передаваемых половым путем, среди молодежи [Электронный ресурс] / Ф.В. Хузиханов, И.А. Киясов // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 2. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26319> (дата обращения: 27.10.2018).
27. Хузиханов, Ф.В. Факторы, влияющие на возникновение и развитие у молодежи заболеваний, передаваемых половым путем / Ф.В. Хузиханов, И.А. Киясов // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2017. – № 3. – С. 147–151.
28. Global health sector strategy on sexually transmitted infections, 2016–2021. Geneva: WHO; 2016. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/ghss-stis/en/> (дата обращения: 27.10.2018).
29. Scott, H.M. Sexually transmitted infections and pre-exposure prophylaxis: challenges and opportunities among men who have sex with men in the US [Электронный ресурс] / H.M. Scott, J.D. Klausner // AIDS Research and Therapy, 2016, № (13) 5. URL: <https://aidsresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12981-016-0089-8> (дата обращения: 27.10.2018). <https://doi.org/10.1186/s12981-016-0089-8>.
30. Sexually transmitted disease and male infertility: A systematic review. / M. Fode[et al.] // European Urology Focus. – 2016. – Vol. 2, № 4. – P. 383–393. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2016.08.002>.
31. Sexually transmitted diseases and infertility / D.G Tsevat[et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2017. – Vol. 216, № 1. – P. 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.08.008>.

REFERENCES

1. Balykova O.P., Chernova N.N., Laseeva M.G. Mediko-pedagogicheskie aspekty formirovaniya VICH-otricatel'nogo povedeniya (Medical and pedagogical aspects of forming HIV-negative behavior). Reproduktivnoe zdorov'e detej i podrostkov, 2016, № 2, pp. 43–44. (In Russian).
2. Beljaeva V.V., Adigamov M.M. Informirovannost' o putyah peredachi virusa immunodeficitnogo cheloveka i stigmatiziruyushchaya ustanovka: rezul'taty oprosa muzhchin prizyvnoy vozrasta (Awareness about the modes of human immunodeficiency virus transmission and a stigmatizing attitude: Results of a survey of military-aged men). Epidemiologiya i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy, 2017, № 3, pp. 36–41. (In Russian).
3. Belyaeva V.V. [et al.] Vospriyatие riska inficirovaniya VICH i stigmatiziruyushchaya ustanovka: rezul'taty oprosov zhitelej Central'nogo administrativnogo okruga Moskvy (HIV infection risk perception and stigmatizing attitude: Results of surveys of dwellers from the Central Administrative District of Moscow). Terapevticheskij arhiv, 2015, Vol. 87, № 11, pp. 33–36. (In Russian). <https://doi.org/10.17116/terarkh2015871133-36>.
4. Gerasimova O.Y. Seksual'noe povedenie podrostkov kak faktor riska rasprostraneniya IPPP/VICH (Teenage sexual behavior as a risk factor prevalence of STIs/HIV). Vestnik sojeta molodyh uchyonnyh i specialistov Chelyabinskoy oblasti, 2017, Vol. 2, № 1(16), pp. 52–54. (In Russian).
5. Govjazina T.N., Utochkin J.A. Kontraceptivnoe povedenie kak faktor riska dlya reproduktivnogo zdorov'ya studentov mladshih kursov medicinskogo universiteta (Contraceptive behavior as risk factor for reproductive health of junior students attending a medical university). Analiz riska zdorov'yu, 2017, № 2, pp. 88–95. (In Russian). <https://doi.org/10.21668/health.risk/2017.2.09>.
6. Dikke G.B. Noveye iniciativy i rekomendacii v semirnoj organizacii zdoravoohraneniya po profilaktike i lecheniyu infekcij, peredavaemyh polovym putem (New initiatives and recommendations of the world health organization for the prevention and treatment of sexually transmitted diseases). Farmateka, 2017, № 3 (336), pp. 6–11. (In Russian).
7. Akysbaeva K.S. [et al.] Zhenshchiny – rabotniki seks-biznesa: infekcii, peredavaemye polovym putem i faktor riska (Female commercial sex workers: sexually transmitted infections and risk factors). Vestnik Kazanskogo Nacional'nogo medicinskogo universiteta, 2016, № 1, pp. 103–108. (In Russian).
8. Ivanova L.Y. Informirovannost' trudovyh migrantov iz raznyh regionov ob opasnyh infekcionnyh zabolevaniyah: VICH, IPPP, tuberkulez, gepatit (namaterialah oprosa inostrannyh rabotnikov v Sankt-Peterburge) (Awareness of labor migrants from different regions about dangerous infectious diseases: HIV, STIs, tuberculosis, hepatitis (based on survey of foreign workers in St. Petersburg)). Social'nye aspekty zdorov'ya naseleniya, 2015, Vol. 44, № 4. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/702/30/> (available at: 27.10.2018) (In Russian).
9. Beliaeva V.V. [et al.] Informirovannost' zhitelej Central'nogo administrativnogo okruga Moskvy po voprosam VICH-infekcii (Awareness of the issues of HIV infection in the dwellers of the Central Administrative District of Moscow). Terapevticheskij arhiv, 2014, Vol. 86, № 11, pp. 16–19. (In Russian).
10. Kalininskaja A.A., Gajdarova A.J., Merekin M.D. Profilaktika infekcij, peredavaemyh polovym putem (Prevention of sexually transmitted infections). Zdorov'e, demografiya, ehkologiya i finno-ugorskie narody, 2016, № 3, pp. 51–54. (In Russian).
11. Kijasov I.A., Huzihanov F.V. Rezul'taty izucheniya mneniya molodezhi po voprosam provedeniya pervichnoj profilaktiki infekcij, peredavaemyh polovym putem (The results of the research of the opinion of the youth about the primary prophylaxis of infections, sexually transmitted diseases). Sovremennyye problem nauki i obrazovaniya, 2016, № 2. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=24328> (available at: 27.10.2018) (In Russian).
12. Kijasov I.A., Huzihanov F.V. Sovremennyye tendencii zabolevaemosti nfekcijami, peredayushchimisya polovym putem, i puti ee profilaktiki (Modern tendencies of morbidity of sexually transmitted diseases, and ways of prevention). Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya, 2015, № 2. URL: <http://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=34699> (available at: 27.10.2018) (In Russian).
13. Krasnoselskikh T.V., Sokolovskiy E.V. Strategii i metodologicheskie osnovy profilaktiki infekcij, peredavaemyh polovym putem, v subpopulyaciyah povyshennogo povedencheskogo riska zarazheniya (Strategies and methodological basics for prevention of sexually transmitted infections in the high-risk subpopulations). Vestnik dermatologii i venerologii, 2016, № 1, pp. 21–31. (In Russian).
14. Kubanova A.A., Kubanov A.A., Melekina L.E. Zabolevaemost' sifilisa v Rossijskoj Federacii za period 2006–2016 gg. (Incidence of syphilis in the Russian Federation over the period 2006–2016). Vestnik dermatologii i venerologii, 2017, № 5, pp. 16–25. (In Russian). <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2017-0-5-110-118>.
15. Lakman I.A., Galjamov A.F., Valishin D.A. Prognoz social'no-ehkonomicheskogo bremeni hronicheskogo virusnogo gepatita S (1 genotipa) pri realizacii razlichnyh scenariy prognozov ego rasprostraneniya v Respublike Bashkortostan (Prognosis of the socioeconomic burden of chronic hepatitis C virus infection (genotype 1) in realization of various scenarios of its spread in the Republic of Bashkortostan). Infekcionnye bolezni, 2016, Vol. 14, № 3, pp. 67–74. (In Russian). <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2016-3-67-74>.
16. Makarova E.V., Solov'ev A.M. Rasprostraneniye i klinicheskie osobennosti infekcij, peredavaemyh polovym putem, u muzhchin, praktiku-yushchih seks s muzhchinami (Prevalence and clinical features of sexually transmitted infections in men having sex with men). Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya, 2015, Vol. 14, № 5, pp. 125–129. (In Russian). <https://doi.org/10.17116/klinderma2015145125-129>.
17. Krasnosel'skikh T.V. [et al.] Multidisciplinarnaya model' profilaktiki infekcij, peredavaemyh polovym putem, v gruppe potrebitelej "ekcionnyh narkotikov" (Multidisciplinary model of sexually transmitted infection prevention in the group of injecting drug users). Vestnik dermatologii i venerologii, 2016, № 3, pp. 62–68. (In Russian).

18. Hudonogova Z.P.[et al.]. Osvedomlennost' studencheskoj molodezhi ob infekciyah, peredayushchihsya polovym putem (Awareness of student's youth about sexually transmitted infections). *Medicina i obrazovanie v Sibiri*, 2015, №3. URL:http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1752 (available at: 27.10.2018) (In Russian).
19. Agliullina S.T. [et al.]. Otnoshenie studentov medicinskih fakul'tetov k probleme VICH-infekcii (The attitude of medical students to HIV infection). *Profilakticheskaya i klinicheskaya medicina*, 2017, №2(63), pp. 72-77. (In Russian).
20. Taenkova I.O.[et al.]. Povedencheskie ustanovki molodezhi v otnoshenii VICH-infekciikak marker planirovaniya profilakticheskoy raboty (Behavioral pattern of youth regarding HIV-infection as a marker of prophylactic work planning). *Dal'nevostochnyj zhurnal infekcionnoj patologii*, 2016, №31, pp. 53-58. (In Russian).
21. Kinyabulatov A.U.[et al.]. Programma «Formirovanie zdorovogo obraza zhizni u naseleniya Respubliki Bashkortostan» (The program «Formation of a healthy lifestyle among the population in the Republic of Bashkortostan»). *Byulleten' Nacional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya imeni N.A. Semashko*, 2013, №1, pp. 203-205. (In Russian).
22. Kuznecova J.N. [et al.]. Profilaktika narushenij reproduktivnogo zdorov'ya: optimizaciya lechebno-dagnosticheskoy pomoshchi detyam i podrostkam, s infekciyami, peredayushchimysya polovym putem (The prevention of disorders of reproductive health: optimization of curative diagnostic care of children and adolescents with sexually transmitted infections). *Zdravoohranenie Rossijskoj Federacii*, 2016, Vol.60, №2, pp. 77-82. (In Russian).
23. Simahodskij A.S., Ippolitova M.F. Reproduktivnoe zdorov'e podrostkov: problem sohraneniya (Reproductive health of adolescents: problems and solutions). *Rossijskij pediatricheskij zhurnal*, 2016, Vol.19, №6, pp. 373-380. (In Russian).
24. Struin N.L. Zabolevaemost' social'nymi infekciyami migrantov v sub'ekte Rossijskoj Federacii (The incidence of social infections in migrants in the constituent entity of the Russian Federation). *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*, 2015, Vol.14, №6, pp. 41-43. (In Russian). <https://doi.org/10.17116/klinderma201514641-43>
25. Timoshilov V.I. Princip dokazatel'nosti v profilaktike seksual'no-transmissivnyh infekcij sredi molodezhi (The principle of evidence in the prevention of sexual-transmitted infections among young people). *Zhurnal nauchnyh statej «Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke»*, 2017, Vol.19, №12, pp. 148-152. (In Russian). <http://doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2017-19-12-148-152>.
26. Huzihanov F.V., Kijasov I.A. E effektivnost' meropriyatij po pervichnoj profilaktike infekcij, peredavaemyh polovym putem, sredi molodezhi (The effectiveness of activities on primary prophylaxis of sexually transmitted infections among young people). *Sovremennye problem nauki i obrazovaniya*, 2017, №2. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26319> (available at: 27.10.2018) (In Russian).
27. Khuzikhanov F.V., Kiasov I.Y. Faktory, vliyayushchie na vozniknovenie i razvitiye u molodezhi zabolevaniy, peredavaemyh polovym putem (The factors effecting occurrence and development of sexually transmitting diseases in youth). *Problemy social'noj gigieny, zdravoohraneniya i istorii mediciny*, 2017, №3, pp. 147-151. (In Russian).
28. Global health sector strategy on sexually transmitted infections, 2016–2021. Geneva: WHO; 2016. URL:<http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/ghss-stis/en/> (In English) (available at: 27.10.2018) (In English).
29. Scott H.M., Klausner J.D. Sexually transmitted infections and pre-exposure prophylaxis: challenges and opportunities among men who have sex with men in the US. *AIDS Research and Therapy*, 2016, № (13)5. URL:<https://aidsrestherapy.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12981-016-0089-8> (available at: 27.10.2018) (In English). <https://doi.org/10.1186/s12981-016-0089-8>.
30. Fode M, [et al.]. Sexually Transmitted Disease and Male Infertility: A Systematic Review. *European Urology Focus*, 2016, Vol.2, №4, pp. 383-393. (In English). <https://doi.org/10.1016/j.euf.2016.08.002>.
31. Tsevat D.G. [et al.]. Sexually transmitted diseases and infertility. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2017, Vol. 216, №1, pp.1-9. (In English). <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.08.008>.

УДК 577.115 (7+8)

© Коллектив авторов, 2018

А.А. Мавлиханова^{1,2}, В.Н. Павлов¹, Б. Ян², В.А. Катаев¹,
Н. Ван², Э.Ф. Аглетдинов¹, Ч.И. Кан², Д. Ху²

**МОНОСИАЛОГАНГЛИОЗИД GM1: СТРУКТУРА,
АНТИАПОПТОТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ**
¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²Харбинский медицинский университет, г. Харбин

Начиная с 1963 года было опубликовано множество статей, посвященных строению, функции и участию моносиалового ганглиозида GM1 как компонента клеточной мембраны. Особый интерес к данному сфинголипиду появился после открытия холерного токсина, когда было доказано, что патогенез холеры индуцируется после взаимодействия с мембранным рецептором GM1. Структура ганглиозида GM1 была установлена в 1963 году, а в 1980-х Ларсом Свеннерхольмом была предложена классификация сфинголипидов. Опыты *in vitro* доказали, что GM1 способствует восстановлению и выживаемости нейронов при различных поражениях головного мозга путем потенциации трофических факторов, таких как NGF, bFGF, EGF, BDNF, а в случае его экзогенного введения способствует имитации нейротрофического действия и предотвращению гибели нейронов. Несмотря на то, что применение экзогенного GM1 на людях ограничено, во многих клинических испытаниях он показал хороший антиапоптотический эффект как самостоятельное средство, так и в сочетании с другими нейропротекторами.

Ключевые слова: GM1, моносиаловый ганглиозид, апоптоз, нейропротекция, антиапоптотическое действие, нейрогенез, GM1 ганглиозид, сфинголипид, патогенез холеры.

A.A. Mavlikhanova, V.N. Pavlov, B. Yang, V.A. Kataev,
N. Wang, E.F. Agletdinov, C.Y. Kang, J. Hu

**MONOSIALOGLANGLIOSIDE GM1: STRUCTURE,
ANTI-APOPTOTIC PROPERTIES AND NEUROPROTECTION**

Since 1963, many papers have been published on the structure, function and participation of monosialoganglioside GM1 as a component of the cell membrane. Particular interest in this sphingolipid appeared after discovery of cholera toxin, when it was proved that the pathogenesis of cholera is induced after interaction with the membrane receptor GM1. The structure of ganglioside

GM1 was established in 1963, and in the 1980s Lars Svennerholm proposed the classification of sphingolipids. In vitro experiments have shown that GM1 contributes to the recovery and survival of neurons in various brain lesions, by potentiating trophic factors such as NGF, bFGF, EGF, BDNF; and in the case of its exogenous administration it facilitates imitation of neurotrophic action and prevention of neuronal death. Despite the fact that using exogenous isolated GM1 on people is limited, in many clinical trials it has shown a good anti-apoptotic effect, as an independent substance, and in combination with other neuroprotectors.

Key words: GM1, monosialoganglioside, apoptosis, neuroprotection, antiapoptotic effect, neurogenesis, GM1 ganglioside, sphingolipid, cholera pathogenesis.

Более века назад сфинголипиды стали предметом повышенного исследовательского интереса с момента открытия сфингозина и сфингомиелина в головном мозге Johann Ludwig Wilhelm Thudichum [1]. Исследования посвящены изучению структур, локализации, метаболизму, транспорту и сигнальным функциям в биологических системах. В частности, впервые выделенные в 1942 году Ernst Klenk ганглиозиды являются основным сиалогликоконъюгатным компонентом нервной системы [2,3]. На сегодняшний день достоверно известно, что ганглиозиды обнаруживаются в нейронах всех видов животных и играют важную роль во многих физиологических процессах, включая дифференцировку, контроль памяти, клеточную сигнализацию, защиту и восстановление нейронов и апоптоз. Ганглиозиды также функционируют как «точки входа» для различных токсинов, бактерий, вирусов и аутоантител. В 1963 году была открыта структура моносиалового ганглиозида (GM1) [4,5], но большой исследовательский интерес к свойствам GM1 возник из-за открытия в начале 1970-х годов его роли в качестве рецептора для бактериального токсина, ответственного за патогенез холеры. GM1 – ганглиозидный компонент мозга млекопитающих – присутствует в основном в нейронах и является одним из наиболее изученных ганглиозидов. Посредством взаимодействия с различными биомолекулами GM1 координирует множество клеточных функций, таких как регулирование микромонов, модуляция ионного транспорта, дифференциация нейронов, реактивность иммунных клеток и сигнализация нейротрофинов, которые имеют особое значение для развития и жизнеспособности нейронов. На сегодняшний день известны простые и быстрые способы биосинтеза в больших масштабах GM1 в виде природного соединения или в виде его производного [3,6-9].

Структура и номенклатура GM1

Структура ганглиозида GM1 была установлена в 1963 году, а сам термин “GM1” был установлен в 1980 году Ларсом Свеннерхольмом [4, 10]. Как и все сфинголипиды GM1 имеет сфингоидное основание, в котором сфингозин превращается в церамид за счет N-ацилирования жирной кислотой. Естественно, среди ныне изученных молекул GM1 встре-

чаются виды с измененной структурой церамида. Сфингоидное окончание представляет собой малоактивную гидрофобную часть макромолекулы и, по сути, является длинноцепочечной основой, закрепляющейся на наружном листке плазматической мембраны и удлинняющейся во внеклеточное пространство. Стоит отметить, что церамиды являются предшественниками структурно более сложных липидов, таких как сфингомиелин и глико-сфинголипиды (GSL). Последние же можно классифицировать на нейтральные (церебро-зиды, несущие моно- или дисахарный остаток) и кислые (сиалированные олигосахариды (ганглиозиды, в том числе GM1), сульфатиды и остатки глюкуроновой кислоты) (рис. 1).

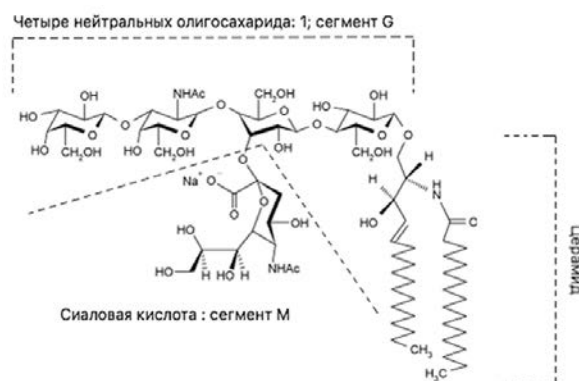


Рис. 1. Структура ганглиозида GM1

Метаболически высокоактивная гидрофильная часть является олигосахаридной. Таким образом, GM1 представляет собой моносиало-глико-сфинголипид (GSL), относящийся к группе ганглиотетрагексозида с молекулярной формулой β -Gal-(1-3)- β -GalNAc-(1-4)-[α -NeuX-(2-3)-] β -Gal-(1-4)-Glc-(1-1)-Cer или Π 3- α -NeuX-Gg4Cer в соответствии с Международным союзом теоретической и прикладной химии (IUPAC) – номенклатурой Международного союза биохимии (IUB) [11]. NeuX в этих формулах означает любую структуру сиаловой кислоты. Название “Сиаловая кислота” является тривиальным названием, используемым для всех производных нейраминаевой кислоты или 5-амино-4,6,7,8,9-пентагидрокси-2-оксононановой кислоты, также известная как 5-амино-3,5-дидезокси-D-глицеро-D-галактоноулозоновая кислота. Нейраминаевая кислота в свою очередь является производным кетонозы – девятиуглеродного моносахарида. Со-

ответственно, было идентифицировано много структур сиаловой кислоты. У млекопитающих наиболее распространенными лигандами сиаловой кислоты являются 5-N-ацетилпроизводное (Neu5Ac или NANA), 5-N-гликолильное производное (Neu5Gc) и 5-N-ацетил-9-O-ацетилпроизводное (Neu5, 9, Ac2) нейраминной кислоты [12, 13]. Neu5Gc отсутствует у здоровых людей.

Хочется напомнить, что в термине «GM1» «G» обозначает структуру ганглиозида (т.е. GSL); «M» указывает на наличие одной сиаловой кислоты (т.е. моносиало-, а также есть дисиало-, трисиало- и тетрасиалоганглиозиды); назначенное число 1 показывает разделение ганглиозидов методом тонкослойной хроматографии и обозначает нейтральную серию химического вещества (т.о. GM3 > GM2 > GM1) [2, 14].

GM1 и холерный токсин

Стоит отметить, что огромный интерес к ганглиозиду GM1 появился в начале 1970-х годов. Исследования показали, что патогенез холеры индуцируется с взаимодействиями экзотоксина вирулентного штамма *Vibrio cholerae* (холерный токсин (ХТ)) и поверхности слизистой оболочки, где рецептором для токсина был идентифицирован олигосахарид с уже знакомой нам структурной формулой β -Gal- (1-3) - β -GalNAc- (1-4) - [α -Neu5Ac- (2-3) -] β -Gal- (1-4) - Glc, т.е. GM1.

ХТ относится к семейству бактериальных токсинов AB5. Он состоит из одного каталитически активного компонента А и нетоксичного пентамера, идентичных В-субъединиц (В5). Холера включает в себя прохождение полного AB5 токсина через эпителиальный барьер кишечника (энтероцита) и опосредуется мембранными GM1. Это прохождение происходит за счет рецепторзависимого эндоцитоза комплекса AB5-5GM1 в апикальной эндосоме с последующим ретроградным транспортным путем Гольджи/Эндоплазматический ретикулум (Гольджи/ЭПР). В Гольджи/ЭПР-комплекс диссоциирует, а активный А переносится в базолатеральную мембрану, где он катализирует рибозилирование АДФ. АДФ-рибоза в дальнейшем присоединяется к Gsa-компоненту аденилатциклазы, что приводит к стойкой активации последней и непрерывному производству цАМФ. Увеличение внутриклеточного цАМФ в эпителиальных клетках кишечника запускает сигнальный путь, который приводит к оттоку хлорид-ионов и других анионов и прекращению поступления в клетку ионов натрия, что приводит к клиническим проявлениям в виде жидкого стула и тяжелого обезвоживания организма,

характерных для холеры. В свою же очередь пентамер В связывается с пятью GM1 мономерами на внешней мембране. Эта связывающая способность не требует наличия субъединицы А или фрагмента церамида (рис. 2) [6,15].

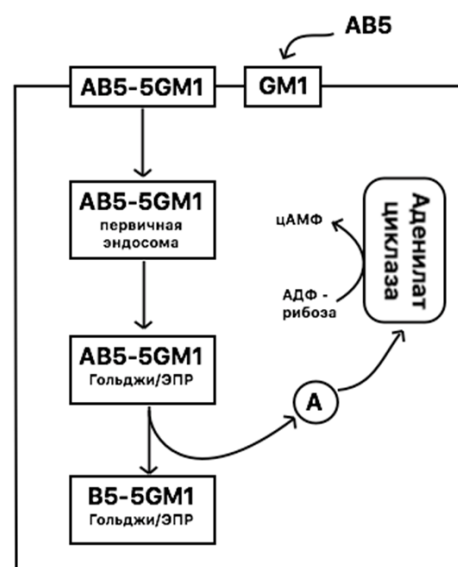


Рис. 2. Схематическая интернализация комплекса AB5-5GM1 в энтероците с последующей активацией аденилатциклазы

Примечательно, что константа связывания AB5-5GM1 очень низкая и составляет всего 10–8–10–12 М, и на сегодняшний день разработаны методы анализа и разделения этого комплекса. Для обнаружения и количественного определения компонентов смеси ганглиозидов доступны ферментсвязанный иммуносорбентный анализ и методы тонкослойной хроматографии, объединяющие гидролиз сиалидазы и связывание с ХТ.

ХТ был использован в электронно-микроскопических исследованиях для обнаружения и обогащения GM1 в нервных окончаниях. Полученные результаты способствовали получению первичной информации о топологии GM1 в головном мозге и о кластерах GM1 в клеточных мембранах [16].

Экзогенное добавление очищенных В5 к клеткам приводит к образованию комплексов В5-GM1, но не приводит к патологическому каскаду (рис. 2). Данный подход был использован для изучения некоторых физиологических функций GM1. Секвестрация GM1 комплексом В5 и ингибирование внутримембранных процессов указывают на то, что GM1 является регулятором роста и пролиферации клеток посредством взаимодействия с белковым каналом, необходимым для внеклеточного притока кальция и процессов внутриклеточного захвата и катаболизма.

Таким образом, перспективным является метод лечения холеры, основанный на взаимо-

действии GM1 с B5, а именно, введение экзогенного GM1, адсорбированного на древесном угле, для блокирования токсина, выделенного в просвете кишечника и введение очищенного B5 для блокирования рецептора GM1 и предотвращения взаимодействия с AB5 [16,17].

GM1 и нейротропные факторы

Известно, что GM1 и другие ганглиозиды активируют образование нейритов в культурах нейробластомальных клеток и первичных нейронов. Более того, применение нейраминидазы стимулирует рост нейритов из клеток нейробластомы, что тесно связано с увеличением количества GM1 на поверхности клетки [18,19]. Первое исследование на клеточной линии PC12 феохромоцитомы крысы доказало, что GM1, потенцируя фактор роста нервов (NGF), способствует инициации и регенерации нейронов. В данном эксперименте GM1 активирует NGF, стимулирующий нейриты, но не иницирует рост последних [20]. Исследования [21-24] показали, что GM1 и другие ганглиозиды также потенцируют нейритогенные реакции первичных нейронов на NGF или других трофических факторов. Эти исследования показали, что GM1 влияет на действия нейротрофических факторов, а именно, модулирует выполнение невриногенной программы, а не иницирует ее.

Способность GM1 потенцировать или имитировать нейротрофические действия *in vitro* не ограничивается нейритогенезом, а также включает в себя другие реакции клеточного ответа, содействующие выживанию клетки. В частности, GM1 аналогичным образом, как и с NGF, потенцирует другие трофические факторы, такие как базовый фактор роста фибробластов (bFGF), эпидермальный фактор роста (EGF), нейротропный фактор мозга (BDNF), глиальный клеточный нейротрофический фактор (GDNF), улучшая биохимическое развитие и выживаемость дофаминэргических и ГАМК-эргических нейронов в культурах мышинных мезэнцефальных клеток [8,21,25-27].

GM1 способствует восстановлению и выживаемости нейронов при различных поражениях головного мозга. Это показывают опыты с введением экзогенного GM1, в которых последний имитирует эффекты NGF, предотвращая гибель клеток холинэргических нейронов после повреждения коры и способ-

ствуя регенерации гиппокампа. Эти данные показали эффективность в клинических исследованиях, в которых введение экзогенного GM1 непосредственно облегчало тяжесть симптоматики болезни Паркинсона, снижало последствия ОНМК, а также улучшало нейротрофику и нейрорефлекторную реакцию после повреждения спинного мозга [26,28-32].

Антиапоптотические свойства GM1

Одной из причин хронических нейродегенеративных заболеваний является апоптоз – форма запрограммированной гибели клеток, которая, как и полагается, вызвана процессами вторичной травмы [3]. Тем не менее апоптотические нейроны некоторое время остаются жизнеспособными и процесс апоптоза можно обратить, тем самым «спасти» их. Соответственно, существует необходимость в антиапоптотических средствах. Многочисленные исследования на экспериментальных моделях депривации фактора роста [33,34], снижения уровня калия [35], введения этанола [36,37] и глутамата [38,39] показали, что ганглиозиды проявляют свой нейропротекторный эффект за счет уменьшения апоптотического действия.

Несмотря на положительный результат клинических испытаний, доказывающих, что GM1 и другие ганглиозиды как самостоятельное средство, так и в сочетании с другими нейропротекторами уменьшают повреждающее действие на нейроны, использование их на людях по-прежнему ограничено [40]. Факторами, препятствующими широкому использованию ганглиозидов для лечения нейродегенеративных расстройств, являются побочные эффекты, такие как синдром Гийена–Барре [41,42], аллергические реакции и др. [43-45]. Однако эти неблагоприятные эффекты были эпизодическими и обнаруживались в крупных клинических испытаниях и сводились на нет после отмены ганглиозида [46]. Известно, что препараты GM1 получают экстракцией из тканей головного мозга крупного рогатого скота и, как следствие, существует вероятность заражения препарата GM1 прионами (или другими видами вирусов) [47, 48].

Таким образом, многочисленные исследования показывают перспективность применения экзогенного GM1 в терапии острых и хронических нейродегенеративных состояний и заболеваний.

Сведения об авторах статьи:

Мавлиханова Асия Асхатовна – аспирант кафедры дополнительного профессионального фармацевтического образования ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Кандидат на степень Ph.D. департамента фармакологии Харбинского медицинского университета. Адрес: 150081, г. Харбин, ул. Баодзян, 157. E-mail: mdmavlikhanova@gmail.com.

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.

Ян Баофен – MD, Ph.D., профессор и 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.

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

Кан Чун И. – MD, ассистент института ментального здоровья Харбинского медицинского университета. Адрес: 150081, г. Харбин, ул. Баодзян, 157.

Ху Дзян – MD, Ph.D., профессор, зав. институтом ментального здоровья Харбинского медицинского университета. Адрес: 150081, г. Харбин, ул. Баодзян, 157.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bian L., Yang J., Sun Y. Isolation and purification of monosialotetrahexosylgangliosides from pig brain by extraction and liquid chromatography. *Biomed. Chromatog.* 2015; 29(10): 1604-11. doi: 10.1002/bmc.3467.
2. Bisel B., Pavone F.S., Calamai M. GM1 and GM2 gangliosides: recent developments. *Biomol. Concepts.* 2014; 5(1): 87-93. doi: 10.1515/bmc-2013-0039.
3. Bisel B., Pavone F.S., Calamai M. GM1 and GM2 gangliosides: Recent developments. *Biomol. Concepts.* 2014; 5: 87-93. doi: 10.1515/bmc-2013-0039.
4. Boutry M., Branchu J., Lustremant C. [et. al.]. Inhibition of Lysosome Membrane Recycling Causes Accumulation of Gangliosides that Contribute to Neurodegeneration. *Cell Rep.* 2018; 23(13): 3813-26. doi: 10.1016/j.celrep.2018.05.098.
5. Cervin J., Wands A.M., Cessellbrant A. [et. al.]. GM1 ganglioside-independent intoxication by Cholera toxin. *PLoS Pathog.* 2018; 14(2): 1-30. doi: 10.1371/journal.ppat.1006862.
6. Chiriccozzi E., Pome D.Y., Maggioni M. [et. al.]. Role of the GM1 ganglioside oligosaccharide portion in the TrkA-dependent neurite sprouting in neuroblastoma cells. *J. Neurochem.* 2017; 143(6): 645-59. doi: 10.1111/jnc.14146.
7. Chester, M.A. IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature (JCBN). Nomenclature of glycolipids—recommendations 1997. *Eur. J. Biochem.* 1998; 257(2): 293-98. doi:10.1046/j.1432-1327.1998.2570293.x.
8. Das S., Angsantikul P., Le C. [et. al.]. Neutralization of cholera toxin with nanoparticle decoys for treatment of cholera. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2018; 12(2): 1-17. doi: 10.1371/journal.pntd.0006266. (In English).
9. Hadaczek P., Wu G., Sharma N. [et. al.]. GDNF signaling implemented by GM1 ganglioside; failure in Parkinson's disease and GM1-deficient murine model. *Exp. Neurol.* 2015; 263: 177-89. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.10.010.
10. Forsayeth J., Hadaczek P. Ganglioside Metabolism and Parkinson's Disease. *Front Neurosci.* 2018; 12(45): 1-8. doi: 10.3389/fnins.2018.00045.
11. Ferrari G., Batistatou A., Greene L. A. Gangliosides rescue neuronal cells from death after trophic factor deprivation. *J. of the Auton. Nerv. Sys.* 1993; 43:75-76. doi:10.1016/0165-1838(93)90206-a.
12. Ferrari G., Batistatou A., Greene L. A. Gangliosides rescue neuronal cells from death after trophic factor deprivation. *J. of the Auton. Nerv. Sys.* 1993; 43:75-76. doi:10.1016/0165-1838(93)90206-a.
13. Fukuda Y., Fukui T., Hikichi C. [et. al.]. Neurotrophin promotes NGF signaling through interaction of GM1ganglioside with Trk neurotrophin receptor in PC12 cells. *Brain Res.* 2018; 1596: 13-21. doi: 10.1016/j.brainres.2014.11.041.
14. Haan, L.de., Hirst T.R. Cholera toxin: a paradigm for multi-functional engagement of cellular mechanisms (Review). *Mol. Memb. Biol.* 2004; 21(2):77-92. doi:10.1080/09687680410001663267.
15. Itokazu Y., Wang J., Yu R.K. Gangliosides in Nerve Cell Specification. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2018; 156: 241-63. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.12.008.
16. Ferrari G., Fabris M., Gorio A. Gangliosides enhance neurite outgrowth in PC12 cells. *Devel. Brain Res.* 1983; 8(2-3):215-221. doi:10.1016/0165-3806(83)90006-8.
17. Kim C.S., Heo H.R., Seo J.H. [et. al.]. On-chip biosynthesis of GM1 pentasaccharide-related complex glycans. *Chem. Commun. (Camb.)* 2018; 55(1): 71-74. doi: 10.1039/c8cc06526h.
18. Kolter T. Ganglioside biochemistry. *ISRN Biochem.* 2012; 5:1-36. doi:10.5402/2012/506160.
19. Ledeen R.W., Wu G., Canella M.S. [et. al.]. Gangliosides as neurotrophic agents: studies on the mechanism of action. *Acta Neurobiol. Exp.* 1990; 50(4-5):439-49.
20. Ledeen W.G., Wu G. The multi-tasked life of GM1 ganglioside, a true factotum of nature. *Trends Biochem. Sci.* 2015; 40(7): 407-18. doi: 10.1016/j.tibs.2015.04.005.
21. Pruett S.M., Bushnev A., Hagedorn K. [et. al.]. Biodiversity of sphingoid bases ("sphingosines") and related amino alcohols. *J. Lipid research.* 2008; 49(8):1621-1639. doi: 10.1194/jlr.R800012-JLR200.
22. Roberts J., Hoeg J., Maral Mouradian M. [et al.]. Iatrogenic hyperlipidaemia with GM1 ganglioside. *Lancet.* 1993;342(8863):115. doi:10.1016/0140-6736(93)91316-e.
23. Kowabara S., Yuki N. Axonal Guillain-Barré syndrome: concepts and controversies. *Lancet Neurol.* 2013; 12(12): 1180-8. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70215-1.
24. Pedavally S., Hermandes Z.M., Zeidman L.A. Fisher-Pharyngeal-Cervical-Brachial Overlap Syndrome With Novel Ganglioside Antibodies. *J. Clin. Neuromuscul. Dis.* 2018; 19(4): 224-27. doi: 10.1097/CND.0000000000000205.
25. Roberts J., Hoeg J., Maral Mouradian M. [et al.]. Iatrogenic hyperlipidaemia with GM1 ganglioside. *Lancet.* 1993;342(8863):115. doi:10.1016/0140-6736(93)91316-e.
26. Svennerholm, L. Chromatographic separation of human brain gangliosides. *J. Neurochem.* 1963; 10:613-23.
27. Saito M., Saito M. Involvement of Sphingolipids in Ethanol Neurotoxicity in the Developing Brain. *Brain Sci.* 2013; 3(2): 670-703. doi: 10.3390/brainsci3020670. (In English).chneider J.S., Gollomp S.M., Sendek S. [et. al.] A randomized, controlled, delayed start trial of GM1 ganglioside in treated Parkinson's disease patients. *J. Neurol. Sci.* 2013; 1(324):140-148. doi:10.1016/j.jns.2012.10.024.
28. Schneider J.S., Gollomp S.M., Sendek S. [et. al.] A randomized, controlled, delayed start trial of GM1 ganglioside in treated Parkinson's disease patients. *J. Neurol. Sci.* 2013; 1(324):140-148. doi:10.1016/j.jns.2012.10.024.
29. Sonnino S., Chiriccozzi E., Grassi S. [et. al.]. Gangliosides in Membrane Organization. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2018; 156: 83-120. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.12.007.
30. Sokolova T.V., Rychkova M.P., Avrova N.F. Protective effect of GM1 ganglioside against toxic action of glutamate on cerebellar granule cells. *Zh. Evol. Biokhim. Fiziol.* 2014; 50(5): 399-401.
31. Tuteja M., Bitchol A.M., Girisha K.M [et. al.]. White matter changes in GM1 gangliosidosis. *Indian Pediatr.* 2015; 52(2): 155-6.
32. Thudichum, J. L. W. A treatise on the chemical constitution of the brain : based throughout upon original researches – London: Royal College of Physicians of London. 1884; Pages: 342.
33. Wang Q., Song Y.H., Tang Z. [et. al.]. Effects of ganglioside GM1 and neural growth factor on neural stem cell proliferation and differentiation. *Genet. Mol. Res.* 2016; 15(3): 1-10. doi: 10.4238/gmr.15038376.
34. Wang Z., Qie D., Zhou H. [et. al.]. Acute myelitis of children with positive anti-GM1 antibody: Case series and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(20): 1-5. doi: 10.1097/MD.00000000000010796.

35. Willis C.J., Rezazadeh S.M., Lal H. GM1 ganglioside reduces ethanol intoxication and the development of ethanol dependence. *Alcohol*. 1995; 12(6): 573-80.
36. Kreutz F., Scherer E.B., Ferreira A.G. [et. al.]. Alterations on Na⁺/K⁺ATPase and acetylcholinesterase activities induced by amyloid- β peptide in rat brain and GM1 ganglioside neuroprotective action. *Neurochem. Res.* 2013; 38(11): 2342-50. doi: 10.1007/s11064-013-1145-6 Wijdicks E.F., Klein C.J. Guillain-Barré Syndrome. *Mayo Clin. Proc.* 2017; 92(3): 467-79. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.12.002.

REFERENCES

1. Bian L., Yang J., Sun Y. Isolation and purification of monosialotetrahexosylgangliosides from pig brain by extraction and liquid chromatography. *Biomed. Chromatog.* 2015; 29(10): 1604-11. doi: 10.1002/bmc.3467.
2. Bisel B., Pavone F.S., Calamai M. GM1 and GM2 gangliosides: recent developments. *Biomol. Concepts*. 2014; 5(1): 87-93. doi: 10.1515/bmc-2013-0039.
3. Bisel B., Pavone F.S., Calamai M. GM1 and GM2 gangliosides: Recent developments. *Biomol. Concepts*. 2014; 5: 87-93. doi: 10.1515/bmc-2013-0039.
4. Boutry M., Branchu J., Lustremant C. [et. al.]. Inhibition of Lysosome Membrane Recycling Causes Accumulation of Gangliosides that Contribute to Neurodegeneration. *Cell Rep.* 2018; 23(13): 3813-26. doi: 10.1016/j.celrep.2018.05.098.
5. Cervin J., Wands A.M., Cesselbrant A. [et. al.]. GM1 ganglioside-independent intoxication by Cholera toxin. *PLoS Pathog.* 2018; 14(2): 1-30. doi: 10.1371/journal.ppat.1006862.
6. Chiricozzi E., Pome D.Y., Maggioni M. [et. al.]. Role of the GM1 ganglioside oligosaccharide portion in the TrkA-dependent neurite sprouting in neuroblastoma cells. *J. Neurochem.* 2017; 143(6): 645-59. doi: 10.1111/jnc.14146.
7. Chester, M.A. IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature (JCBN). Nomenclature of glycolipids—recommendations 1997. *Eur. J. Biochem.* 1998; 257(2): 293-98. doi:10.1046/j.1432-1327.1998.2570293.x.
8. Das S., Angsantikul P., Le C. [et. al.]. Neutralization of cholera toxin with nanoparticle decoys for treatment of cholera. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2018; 12(2): 1-17. doi: 10.1371/journal.pntd.0006266. (In English).
9. Hadaczek P., Wu G., Sharma N. [et. al.]. GDNF signaling implemented by GM1 ganglioside; failure in Parkinson's disease and GM1-deficient murine model. *Exp. Neurol.* 2015; 263: 177-89. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.10.010.
10. Forsayeth J., Hadaczek P. Ganglioside Metabolism and Parkinson's Disease. *Front Neurosci.* 2018; 12(45): 1-8. doi: 10.3389/fnins.2018.00045.
11. Ferrari G., Batistatou A., Greene L. A. Gangliosides rescue neuronal cells from death after trophic factor deprivation. *J. of the Auton. Nerv. Sys.* 1993; 43:75-76. doi:10.1016/0165-1838(93)90206-a.
12. Ferrari G., Batistatou A., Greene L. A. Gangliosides rescue neuronal cells from death after trophic factor deprivation. *J. of the Auton. Nerv. Sys.* 1993; 43:75-76. doi:10.1016/0165-1838(93)90206-a.
13. Fukuda Y., Fukui T., Hikichi C. [et. al.]. Neurotrophin promotes NGF signaling through interaction of GM1ganglioside with Trk neurotrophin receptor in PC12 cells. *Brain Res.* 2018; 1596: 13-21. doi: 10.1016/j.brainres.2014.11.041.
14. Haan, L.de., Hirst T.R. Cholera toxin: a paradigm for multi-functional engagement of cellular mechanisms (Review). *Mol. Memb. Biol.* 2004; 21(2):77-92. doi:10.1080/09687680410001663267.
15. Itokazu Y., Wang J., Yu R.K. Gangliosides in Nerve Cell Specification. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2018; 156: 241-63. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.12.008.
16. Ferrari G., Fabris M., Gorio A. Gangliosides enhance neurite outgrowth in PC12 cells. *Devel. Brain Res.* 1983; 8(2-3):215-221. doi:10.1016/0165-3806(83)90006-8.
17. Kim C.S., Heo H.R., Seo J.H. [et. al.]. On-chip biosynthesis of GM1 pentasaccharide-related complex glycans. *Chem. Commun. (Camb.)* 2018; 55(1): 71-74. doi: 10.1039/c8cc06526h.
18. Kolter T. Ganglioside biochemistry. *ISRN Biochem.* 2012; 5:1-36. doi:10.5402/2012/506160.
19. Ledeen R.W., Wu G., Canella M.S. [et. al.]. Gangliosides as neurotrophic agents: studies on the mechanism of action. *Acta Neurobiol. Exp.* 1990; 50(4-5):439-49.
20. Ledeen W.G., Wu G. The multi-tasked life of GM1 ganglioside, a true factotum of nature. *Trends Biochem. Sci.* 2015; 40(7): 407-18. doi: 10.1016/j.tibs.2015.04.005.
21. Pruett S.M., Bushnev A., Hagedorn K. [et. al.]. Biodiversity of sphingoid bases ("sphingosines") and related amino alcohols. *J. Lipid research.* 2008; 49(8):1621-1639. doi: 10.1194/jlr.R800012-JLR200.
22. Roberts J., Hoeg J., Maral Mouradian M. [et al.]. Iatrogenic hyperlipidaemia with GM1 ganglioside. *Lancet.* 1993;342(8863):115. doi:10.1016/0140-6736(93)91316-e.
23. Kowabara S., Yuki N. Axonal Guillain-Barré syndrome: concepts and controversies. *Lancet Neurol.* 2013; 12(12): 1180-8. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70215-1.
24. Pedavally S., Hermandes Z.M., Zeidman L.A. Fisher-Pharyngeal-Cervical-Brachial Overlap Syndrome With Novel Ganglioside Antibodies. *J. Clin. Neuromuscul. Dis.* 2018; 19(4): 224-27. doi: 10.1097/CND.0000000000000205.
25. Roberts J., Hoeg J., Maral Mouradian M. [et al.]. Iatrogenic hyperlipidaemia with GM1 ganglioside. *Lancet.* 1993;342(8863):115. doi:10.1016/0140-6736(93)91316-e.
26. Svennerholm, L. Chromatographic separation of human brain gangliosides. *J. Neurochem.* 1963; 10:613-23.
27. Saito M., Saito M. Involvement of Sphingolipids in Ethanol Neurotoxicity in the Developing Brain. *Brain Sci.* 2013; 3(2): 670-703. doi: 10.3390/brainsci3020670. (In English).chneider J.S., Gollomp S.M., Sendek S. [et. al.] A randomized, controlled, delayed start trial of GM1 ganglioside in treated Parkinson's disease patients. *J. Neurol. Sci.* 2013; 1(324):140-148. doi:10.1016/j.jns.2012.10.024.
28. Schneider J.S., Gollomp S.M., Sendek S. [et. al.] A randomized, controlled, delayed start trial of GM1 ganglioside in treated Parkinson's disease patients. *J. Neurol. Sci.* 2013; 1(324):140-148. doi:10.1016/j.jns.2012.10.024.
29. Sonnino S., Chiricozzi E., Grassi S. [et. al.]. Gangliosides in Membrane Organization. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2018; 156: 83-120. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.12.007.
30. Sokolova T.V., Rychkova M.P., Avrova N.F. Protective effect of GM1 ganglioside against toxic action of glutamate on cerebellar granule cells. *Zh. Evol. Biokhim. Fiziol.* 2014; 50(5): 399-401.
31. Tuteja M., Bitchol A.M., Girisha K.M [et. al.]. White matter changes in GM1 gangliosidosis. *Indian Pediatr.* 2015; 52(2): 155-6.
32. Thudichum, J. L. W. A treatise on the chemical constitution of the brain : based throughout upon original researches – London: Royal College of Physicians of London. 1884; Pages: 342.
33. Wang Q., Song Y.H., Tang Z. [et. al.]. Effects of ganglioside GM1 and neural growth factor on neural stem cell proliferation and differentiation. *Genet. Mol. Res.* 2016; 15(3): 1-10. doi: 10.4238/gmr.15038376.
34. Wang Z., Qie D., Zhou H. [et. al.]. Acute myelitis of children with positive anti-GM1 antibody: Case series and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(20): 1-5. doi: 10.1097/MD.00000000000010796.
35. Willis C.J., Rezazadeh S.M., Lal H. GM1 ganglioside reduces ethanol intoxication and the development of ethanol dependence. *Alcohol*. 1995; 12(6): 573-80.
36. Kreutz F., Scherer E.B., Ferreira A.G. [et. al.]. Alterations on Na⁺/K⁺ATPase and acetylcholinesterase activities induced by amyloid- β peptide in rat brain and GM1 ganglioside neuroprotective action. *Neurochem. Res.* 2013; 38(11): 2342-50. doi: 10.1007/s11064-013-1145-6 Wijdicks E.F., Klein C.J. Guillain-Barré Syndrome. *Mayo Clin. Proc.* 2017; 92(3): 467-79. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.12.002.

ЮБИЛЕИ

ДИНА ХАЛИМОВНА ХУНАФИНА (К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)



Профессору Дине Халимовне Хунафиной – известному отечественному инфекционисту, педагогу и ученому, доктору медицинских наук, профессору, заслуженному врачу РБ и РФ, отличнику здравоохранения МЗ РФ, почетному заведующему кафедрой инфекционных болезней с курсом ИДПО Башкирского государственного медицинского университета 10 ноября 2018 года исполняется 80 лет, 56 лет врачебной и 48 научно-педагогической деятельности.

Дина Халимовна родилась в селе Верхне-Кудашево Татышлинского района в семье лесничего. Рано осталась без отца, он погиб на фронте Великой Отечественной войны под Ржевом. Мама Дины Халимовны Хазяр Мингазовна работала лесничим, прожила долгую активную жизнь. Она всю свою жизнь посвятила дочери и ее семье.

Дина Халимовна после окончания средней школы в Аскино поступила в Башкирский государственный медицинский институт, окончила в 1962 году, где и встретила свою вторую половину, будущего хирурга, д.м.н., академика РАЕ и МТА, профессора Саубана Нурлыгаяновича Хунафина. Они создали крепкую семью и вырастили двух сыновей, которые продолжают их дело. Старший сын Марат Саубанович – хирург, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой скорой помощи, медицины катастроф с курсами термической травмы и трансфузиологии ИДПО БГМУ. Долгие годы этой кафедрой заведовал и работал его отец. Младший сын Айрат Саубанович – к.м.н., зам. начальника отдела лицензирования и ведомственного контроля медицинской деятельности Минздрава РБ. Невестки Альфия Анваровна и Римма Ишмухаметовна тоже врачи, старшая внучка – Алина Айратовна врач-терапевт функциональной диагностики.

После окончания БГМИ в 1962 году в течение 5 лет Дина Халимовна работала инфекционистом в Иглинской ЦРБ и 3 года заведующей инфекционным отделением ГКБ № 13. Проводила большую консультативную и организационно-методическую работу.

В Башкирском государственном медицинском университете Дина Халимовна работает с 1970 года, вначале ассистентом, в последующем доцентом, с 1984 по 2012 годы была заведующим кафедрой инфекционных болезней. В 1980 году Дина Халимовна защитила кандидатскую диссертацию на тему «Состояние кислотно-щелочного равновесия и электролитного обмена в условиях корригирующей терапии у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом», а в 1995 году – докторскую диссертацию на тему «Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (клинико-патогенетические аспекты)». Эта работа была выполнена под руководством академика РАМН, профессора Шуваловой Евгении Петровны. Дина Халимовна характеризуется чутким, доброжелательным, справедливым руководителем. Она воспитала несколько поколений врачей-инфекционистов. С 1984 по 2012 годы являлась председателем научно-медицинского общества инфекционистов РБ, главным внештатным инфекционистом МЗ РБ (1984 – 2003 гг.). Под ее руководством защищены 4 докторские и 18 кандидатских диссертаций, имеет 4 патента на изобретение, ей опубликовано 9 монографий в соавторстве, более 68 методических пособий и 960 научных работ. С сентября 2012 года кафедра реорганизована в кафедру инфекционных болезней с курсом ИДПО, которую возглавляет профессор Дамир Асхатович Валишин, ученик и преемник Дины Халимовны.

За заслуги в области развития медицины и многолетней научно-педагогической деятельности Д.Х. Хунафина отмечена почетными грамотами РБ и РФ. Результаты ее исследований получили научное признание в стране и за рубежом. Дина Халимовна выступала с докладами на многих международных, всероссийских и республиканских конференциях.

Приоритетным направлением научно-исследовательской работы кафедры является изучение вопросов патогенеза, клинического течения и лечения геморрагической лихорадки с почечным синдромом совместно с другими кафедрами БГМУ (биохимия, фармакология, факультетская терапия) и с Академией наук РБ. Коллектив кафедры принимает активное участие в

выполнении комплексной региональной программы совместно с Академией наук РБ «Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: эпидемиология, разработка средств и методов профилактики, ранней диагностики и лечения». Кроме того, Дина Халимовна с сотрудниками кафедры занимается изучением новых противовирусных препаратов в лечении хронических гепатитов, бактериальных и вирусных инфекций. Она является членом национального научного общества инфекционистов России и национальной медицинской палаты РБ.

Дине Халимовне присвоено почетное звание академика РАЕ как основателю научной школы РАЕ «Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Республике Башкортостан».

По результатам 2004-2005 гг. профессор Д.Х. Хунафина награждена дипломом за личные достижения в учебно-методической работе «Лучший заведующий кафедрой» (2006, 2011, 2012 гг.), награждена дипломами: Президиума АН РБ УНЦ РАН, «Золотой Пегас» за активное участие в работе по клиническому исследованию препарата ML 16709 при лечении хронического гепатита С (2006-2007 гг.), дипломом и поощрительной премией в номинации «Инфекционные болезни». Она лауреат премии им. Н.Г. Тергулова за цикл работ «Ранняя диагностика, этиопатогенетическое лечение больных ГЛПС и реабилитация реконвалесцентов» (2004г.).

Профессор Д.Х. Хунафина в 2010 году награждена дипломом «Заслуженный деятель науки и образования» РАЕ, нагрудным знаком РАЕ «Золотая кафедра России», «Лучшая кафедра БГМУ» (2011, 2012 гг.), медалями имени Альфреда Нобеля, Вернадского.

Европейская научно-промышленная палата наградила кафедру инфекционных болезней БГМУ дипломом Европейского качества, а Дину Халимовну золотой медалью. Профессор Хунафина Д.Х. награждена дипломами «Почетный заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом ИДПО» (2012 г.), «Самый активный пользователь соц. сетей» (2017 г.), медалью «За верность профессии».

Дина Халимовна не только ученый, но и человек высочайшей культуры и нравственности, любит музыку, блестяще играет на башкирском инструменте кубызе. Свой юбилей она встречает полная сил и энергии, продолжая активно обучать студентов и будущих специалистов здравоохранения.

Дину Халимовну отличает высокая эрудиция, интеллигентность, чуткость и скромность, готовность всегда прийти на помощь коллегам. Она пользуется заслуженным уважением коллег и сотрудников клиники, признанием среди инфекционистов.

С юбилеем Вас, Дина Халимовна, долгих вам творческих лет жизни, здоровья, успехов во всех начинаниях, благодарных учеников и пациентов!

*Коллектив кафедры инфекционных болезней
с курсом ИДПО БГМУ,
многочисленные коллеги и ученики.
Редакция журнала
«Медицинский вестник Башкортостана»*

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, гарантии авторами прав на оригинальность информации, соблюдение общепринятых правовых норм в исследовательском процессе и согласие на передачу всех прав на издание и переводы статьи редакции журнала «Медицинский вестник Башкортостана».

- Объем оригинальной статьи не должен превышать 8 страниц машинописи. Статья, набранная в текстовом редакторе Word, шрифт Times New Roman, 14, междустрочный интервал 1,5 пт (в таблицах междустрочный интервал 1 пт), форматирование по ширине, без переносов и нумерации страниц, должна быть напечатана на одной стороне листа бумаги размером А4, левое поле 30 мм, остальные поля – 20 мм.

- Рукопись оригинальной статьи должна включать: 1) УДК; 2) инициалы и фамилию автора(ов); 3) название статьи (заглавными буквами); 4) наименование учреждения, где выполнена работа, город; 5) резюме (рус./англ.); 6) ключевые слова (рус./англ.); 7) введение; 8) материал и методы; 9) результаты и обсуждение (возможно разделение на «Результаты» и «Обсуждение»); 10) заключение (выводы); 11) список литературы. Пункты 2-5 помещаются через пробел между ними.

- Другие типы статей, такие как описание клинических наблюдений, обзоры и лекции, могут оформляться иначе.

- Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена авторами. Исправления и пометки от руки не допускаются. Должна использоваться международная система единиц СИ.

- Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Аббревиатуры включаются в текст лишь после их первого упоминания с полной расшифровкой: например – ишемическая болезнь сердца (ИБС). В аббревиатурах использовать заглавные буквы.

- Специальные термины приводятся в русской транскрипции. Химические формулы и дозы визируются автором на полях. Математические формулы желательно готовить в специализированных математических компьютерных программах или редакторах формул типа «Equation».

- **Список литературы следует размещать в конце текста рукописи. Рекомендуется использовать не более 15 литературных источников за последние 10 лет. Ссылку на литературный источник в тексте приводят в виде номера в квадратных скобках (например**

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

3. Оформление резюме осуществляется на русском и английском языках, каждое – на отдельной странице (объем от 130 до 150 слов). Текст резюме на английском языке должен быть аутентичен русскому тексту. В начале страницы следует поместить название статьи, инициалы и фамилии авторов. Резюме должно быть достаточно информативным, чтобы по нему можно было судить о содержании статьи. Резюме должно отражать цели и задачи исследования, материал и методы, основные результаты (в том числе с цифровыми показателями) и выводы. Все аббревиатуры в резюме нужно раскрывать (несмотря на то, что они были раскрыты в основном тексте статьи). Под резюме после обозначения «ключевые слова» помещают от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний.

4. Сведения об авторах.

На отдельной странице нужно указать фамилию, полное имя, отчество, место работы, должность, звание, полный адрес организации (кафедры), телефоны для оперативной связи и E-mail (при наличии) каждого автора. Для удобства на этой же странице указывается название статьи.

5. Требования к иллюстрациям.

- Таблицы, диаграммы, рисунки и фотографии помещаются в текст статьи с соответствующими названиями (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.

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

- ✓ В одном номере публикуется не более двух статей одного автора.

- ✓ Стоимость публикации составляет 500 рублей за каждую полную (неполную) страницу текста формата А4. Оплата за статью производится после положительного решения редакционной коллегии и уведомления авторов со стороны редакции.

- ✓ На страницах журнала предполагается размещение информации о медицинских и оздоровительных организациях, сведений о лекарственных препаратах, изделиях медицинской техники.

- ✓ Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

✓ С примерами оформления статей и списка литературы (References) можно ознакомиться на сайте <http://www.mvb-bsmu.ru>

Лицензия № 0177 от 10.06.96 г.
Дата выхода 31.10.2018 г.
Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе с оригинал-макета.
Формат 60×84 ¹/₈. Усл.-печ. л. 10,7. Тираж 500 экз. Заказ № 67.

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