

Медицинский вестник Башкортостана

Научно-практический журнал
Том 13, № 2 (74) Март-Апрель 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.Логотова (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 Обертале (Германия); проф. А.К.Усович (Белоруссия); 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. Р.Р. Файзуллина
к.м.н. И.М. Насибуллин
Н.И. Ровнейко
Н.А. Брагина
к.ф.н. О.А. Майорова

Дата выхода: 27.04.2018
Формат 60×84 1/8
Условных печатных листов – 12,67
Заказ № 26
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 2 (74), March-April, 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; Prof. A.B.Bakirov, academician of the Academy of Sciences of Bashkortostan; Prof. F.Kh.Kamilov, corresponding member of the Academy of Sciences of Bashkortostan; Prof. V.N.Pavlov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences

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

Editorial Board Members: Prof. E.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.Gilmudinova (Ufa); Prof. M.I.Davydov, academician of the Russian Academy of Sciences, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. N.Sh.Zagidullin (Ufa); Prof. V.Zelman (USA); Prof. I.E.Ioshin (Moscow); Prof. E.A.Kazachkova (Chelyabinsk); Prof. A.V.Kapishnikov (Samara); Prof. N.A.Kir'yanov (Izhevsk); Prof. M. Klain (USA); Prof. I.V.Klyushkin (Kazan); Prof. 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.Sakhautdinov, 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'lyan, 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.Chershnev, academician of the Russian Academy of Sciences, (Ekaterinburg); Prof. S.V.Churashov (St. Petersburg); Prof. A.G.Chuchalin, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. V.B.Shadlinskiy, academician of the Russian Academy of Sciences (Azerbaijan); Prof. S.N.Scherbo (Moscow).

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

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

Editorial Office:

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

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

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

- У.Р. Фархутдинов, Р.Р. Фархутдинов, Э.Ф. Амирова
ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ОКСИДА АЗОТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И ЕЕ СОЧЕТАНИИ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ 5
- U.R. Farkhutdinov, R.R. Farkhutdinov, E.F. Amirova
SPECIFIC FEATURES OF NITRIC OXIDE METABOLISM IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND ITS COMBINATION WITH COMMUNITY – ACQUIRED PNEUMONIA
- Т.И. Мустафин, Р.Р. Кудояров
ОСОБЕННОСТИ ПАТОМОРФОЛОГИИ ВЕНТИЛЯТОР-АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИИ ПРИ МОЗГОВЫХ ИНСУЛЬТАХ 10
- T.I. Mustafin, R.R. Kudoyarov
CHARACTERISTICS OF PATHOMORPHOLOGY OF VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA IN BRAIN STROKES
- И.Е. Николаева, К.В. Червякова,
Э.Г. Нуртдинова, А.И. Фахретдинова, А.Р. Мустафина
АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА, ЦИРКАДНОГО ИНДЕКСА, КОРРИГИРОВАННОГО QT-ИНТЕРВАЛА У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ПО ДАННЫМ ХОЛТЕРОВСКОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ЭКГ 16
- I.E. Nikolaeva, K.V. Chervyakova,
E.G. Nurtidinova, A.I. Fakhretdinova, A.R. Mustafina
ANALYSIS OF THE INDICATORS OF VARIABILITY OF HEART RHYTHM, CIRCADE INDEX, CORRECTED QT-INTERVAL IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION BY THE DATA OF HOLTER ECG MONITORING
- Н.А. Трофимов, А.Г. Драгунов, И.П. Ефимова,
Р.В. Айманов, В.А. Ананко, И.Г. Озашвили
ЧЕТЫРЕХЛЕТНИЙ ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ 19
- N.A. Trofimov, A.G. Dragunov, I.P. Efimova,
R.V. Aimanov, V.A. Ananko, I.G. Ozashvili
4-YEAR EXPERIENCE OF SURGICAL TREATMENT OF ATRIAL FIBRILLATION IN CARDIAC SURGERY PATIENTS WITH CARDIOPULMONARY BYPASS
- В.С. Пантелеев, В.А. Заварухин, М.П. Погорелова
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ УЛЬТРАЗВУКА ПРИ УДАЛЕНИИ ИНФИЦИРОВАННЫХ СЕТЧАТЫХ ИМПЛАНТАТОВ ПОСЛЕ ГЕРНИОПЛАСТИКИ 24
- V.S. Pantelev, V.A. Zavarukhin, M.P. Pogorelova
THE USE OF ULTRASOUND WHEN REMOVING INFECTED MESH IMPLANTS AFTER HERNIOPLASTY
- Е.Ю. Сырчин, Р.А. Шарипов
ОБОСНОВАНИЕ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ СПИНАЛЬНО-ЭПИДУРАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ ПРИ РАСШИРЕННЫХ РЕКОНСТРУКТИВНО-ПЛАСТИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ В УРОЛОГИИ 28
- E.Yu. Syrchin, R.A. Sharipov
RATIONALE FOR SPINAL-EPIDURAL ANESTHESIA DURING EXTENDED RECONSTRUCTIVE-PLASTIC OPERATIONS IN UROLOGY
- Г.М. Хасанова, А.С. Свирина,
А.Н. Хасанова, Р.Р. Галимов, Д.А. Валишин
ДИНАМИКА УРОВНЯ СЫВОРОТОЧНЫХ ЦИТОКИНОВ У ДЕТЕЙ ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ 32
- G.M. Khasanova, A.S. Svirina,
A.N. Khasanova, R.R. Galimov, D.A. Valishin
DYNAMICS OF THE LEVEL OF SERUM CYTOKINE IN CHILDREN WITH HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

- Н.П. Аввакумова, М.А. Кривопалова,
М.Н. Глубокова, А.В. Жданова, Е.Е. Катунина
ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРЫ ГУМУСОВЫХ КИСЛОТ ПЕЛОИДОВ 36
- N.P. Avvakumova, M.A. Krivopalova,
M.N. Glubokova, A.V. Zhdanova, E.E. Katunina
THE STUDY OF THE STRUCTURE OF HUMIC ACIDS OF PELOIDS
- А.В. Воронин
ДЕНСИТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В КРОВИ 40
- A.V. Voronin
THE DENSITOMETRIC QUANTITATION OF SOME DRUGS IN WHOLE BLOOD
- В.А. Куркин, А.В. Куркина,
А.И. Хусайнова, Т.К. Рязанова, О.В. Сазонова
ИССЛЕДОВАНИЕ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ЭФИРНЫХ МАСЕЛ ТИМЬЯНА ПОЛУЗУЧЕГО И ДУШИЦЫ ОБЫКНОВЕННОЙ, ПРОИЗРАСТАЮЩИХ В САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ 44
- V.A. Kurkin, A.V. Kurkina,
A.I. Khusainova, T.K. Ryzanov, O.V. Sazonova
THE STUDY OF COMPOSITION OF THE ESSENTIAL OILS OF THYMUS SERPYLLUM L. AND ORIGANUM VULGARE L. GROWING IN THE SAMARA REGION
- Д.Б. Никитюк, С.В. Шадлинская
ИЗМЕНЧИВОСТЬ ЛИМФОИДНЫХ СТРУКТУР ПРЕДДВЕРИЯ ВЛАГАЛИЩА В РАЗНЫЕ ФАЗЫ ОВАРИАЛЬНО-МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА 47
- D.B. Nikityuk, S.V. Shadlinskaya
VARIABILITY OF LYMPHOID STRUCTURES OF THE VAGINAL VESTIBULE IN DIFFERENT PHASES OF THE OVARIAN-MENSTRUAL CYCLE
- Т.А. Жигальская
ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОНЬЮНКТИВЫ И СКЛЕРЫ ГЛАЗНОГО ЯБЛОКА ПРИ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ АППЛИКАЦИИ 0,05% РАСТВОРА ЦИКЛОСПОРИНА А 51
- T.A. Zhigal'skaya
HISTOLOGICAL FEATURES OF THE CONJUNCTIVA AND THE SCLERA OF THE EYEBALL AT INTRA-OPERATIVE APPLICATION OF 0.05% SOLUTION OF CYCLOSPORINE A
- В.А. Небогатова, М.А. Уразбаев, Е.Э. Клен, Ф.А. Халиуллин
СИНТЕЗ И МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ИНГИБИТОРОВ ЦАМФ-ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 4А В РЯДУ ГИДРАЗИНОПРОИЗВОДНЫХ 2-[3-МЕТИЛ-7-(ТИЕТАНИЛ-3)КСАНТИНИЛ-1]УКСУСНОЙ И 2-[3-МЕТИЛ-7-(ТИЕТАНИЛ-3)КСАНТИНИЛ-8-ТИО]УКСУСНОЙ КИСЛОТ 54
- V.A. Nebogatova, M.A. Urazbaev, E.E. Klen, F.A. Khaliullin
SYNTHESIS AND MOLECULAR MODELING OF INHIBITORS OF C-AMP PHOSPHODIESTERASE 4A IN SERIES OF HYDRAZINE DERIVATIVES OF 2-[3-METHYL-7-(THIETANYL-3)XANTHINYL-1]ACETIC AND 2-[3-METHYL-7-(THIETANYL-3)XANTHINYL-8-THIO]ACETIC ACIDS

Э.Н. Бекболатова, З.Б. Сакипова, Л.Н. Ибрагимова,
А.С. Келеке, А.Ш. Икласова, К.А. Турдиева, А.Н. Жумагалиев
**ВАЛИДАЦИЯ ПРОЦЕССА ПОЛУЧЕНИЯ ЖИДКОГО
ЭКСТРАКТА ИЗ ПЛОДОВ БОЯРЫШНИКА
АЛМААТИНСКОГО (CRATAEGUS ALMAATENSIS
POJARK)**

E.N. Bekbolatova, Z.B. Sakipova, L.N. Ibragimova,
A.S. Keleke, A.Sh. Iklasova, K.A. Turdieva, A.N. Zhumagaliev
**VALIDATION OF THE PROCESS OF PRODUCTION
OF LIQUID EXTRACT FROM THE FRUIT
OF THE ALMA-ATA HAWTHORN (CRATAEGUS
ALMAATENSIS POJARK)**

60

УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ

М.Р. Дударенкова, Е.С. Горбунова
**АНАЛИЗ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК
И ФАРМАКОТЕРАПИЯ ЖЕНЩИН С ДИАГНОЗОМ
НЕРАЗВИВАЮЩАЯСЯ БЕРЕМЕННОСТЬ**

M.R. Dudarenkova, E.S. Gorbunova
**ANALYSIS OF MEDICAL AND SOCIAL CHARACTE-
RISTICS AND PHARMACOTHERAPY OF WOMEN
DIAGNOSED WITH «NON-DEVELOPING PREGNANCY»**

64

И.К. Петрухина, Р.И. Ягудина
**МОНИТОРИНГ КАДРОВОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ
АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ ПРИВОЛЖСКОГО
ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА**

I.K. Petrukhina, R.I. Yagudina
**MONITORING OF STAFFING OF PHARMACY
ORGANIZATIONS OF THE PRIVOLZHISKY FEDERAL
DISTRICT**

67

И.К. Петрухина, Т.К. Рязанова, А.В. Егорова, А.И. Хусаинова
**АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ ЗАТРАТ НА ЛЕКАРСТВЕННОЕ
ОБЕСПЕЧЕНИЕ ФЕДЕРАЛЬНЫХ ЛЬГОПОЛУЧАТЕЛЕЙ**

I.K. Petrukhina, T.K. Ryazanova, A.V. Egorova, A.I. Khusainova
**ANALYSIS OF THE COST STRUCTURE OF MEDICINE
ASSISTANCE PROGRAMS FOR BENEFIT RECIPIENTS**

70

А.О. Егорова, О.И. Кныш, Д.Б. Егоров, Ж.В. Мироненкова
**РАЗРАБОТКА ПРОГРАММНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ
ДЛЯ РАЦИОНАЛИЗАЦИИ АССОРТИМЕНТА ЛЬГОТНЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

A.O. Egorova, O.I. Knysch, D.B. Egorov, Zh.V. Mironenkova
**SOFTWARE DEVELOPMENT FOR OPTIMIZATION
OF THE RANGE OF SUBSIDIZED MEDICINES
FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH DIABETES**

73

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

О.В. Кошелева, М.А. Качковский
**АНОМАЛЬНОЕ ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ
ЩЕЛОЧНОЙ ФОСФАТАЗЫ У БЕРЕМЕННОЙ ЖЕНЩИНЫ
С ХОЛЕСТАТИЧЕСКИМ ГЕПАТОЗОМ**

O.V. Kosheleva, M.A. Kachkovskiy
**AN ABNORMAL RISE IN THE LEVEL
OF ALKALINE PHOSPHATASE IN PREGNANT WOMEN
WITH CHOLESTATIC HEPATOSIS**

79

А.М. Сулейманов, Ф.З. Мирсаева,
Г.А. Файзуллина, Л.А. Рябык, Д.Р. Нагаева
**ДИРОФИЛЯРИОЗ В КЛИНИКЕ
ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ХИРУРГИИ**

A.M. Suleymanov, F.Z. Mirsaeva,
G.A. Fayzullina, L.A. Ryabykh, D.R. Nagaeva
**DIROFILARIASIS IN THE DEPARTMENT
OF MAXILLOFACIAL SURGERY**

83

Р.Р. Хасанов
**СИНДРОМ КОРОТКОЙ КИШКИ И ХРОНИЧЕСКАЯ
КИШЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ДЕТЕЙ**

R.R. Khasanov
**SHORT BOWEL SYNDROME
AND CHRONIC INTESTINAL FAILURE IN CHILDREN**

86

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Т.И. Биккузин, В.Н. Павлов, И.Ф. Гареев
**МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ИНДУЦИРОВАННЫХ
ПЛУРИПОТЕНТНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК**

T.I. Bikkuzin, V.N. Pavlov, I.F. Gareev
**METHODS OF OBTAINING INDUCED
PLURIPOTENT STEM CELLS**

91

Г.А. Дудина, С.В. Семочкин, Б.А. Бакиров
**РИСК-АДАПТИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ
МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ**

G.A. Dudina, S.V. Semochkin, B.A. Bakirov
**RISK-ADAPTED THERAPY
OF MYELODYSPLASTIC SYNDROMES**

96

О.Н. Зайнуллина, З.Р. Хисматуллина
**ВОЗМОЖНОСТИ ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИ-
КИ ПРИ АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗАХ**

O.N. Zainullina, Z.R. Khismatullina
**POSSIBILITIES OF INSTRUMENTAL DIAGNOSTICS
FOR ALLERGODERMATHOSIS**

101

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

107

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.2

© У.Р. Фархутдинов, Р.Р. Фархутдинов, Э.Ф. Амирова, 2018

У.Р. Фархутдинов^{1,2}, Р.Р. Фархутдинов¹, Э.Ф. Амирова^{1,2}
**ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ОКСИДА АЗОТА
 ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ
 И ЕЕ СОЧЕТАНИИ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ**
¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа
²ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница № 21», г. Уфа

Целью исследования явилось изучение метаболизма оксида азота в сыворотке крови и в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и при ее сочетании с внебольничной пневмонией (ХОБЛ+ВП).

В исследовании приняли участие 55 пациентов. В первую группу вошли 28 больных с обострением ХОБЛ. Вторую группу составили 27 пациентов с ХОБЛ+ВП. У больных оценивали выраженность симптомов заболевания, анализировали данные клинических, лабораторных, инструментальных методов исследования. В динамике у больных определяли содержание нитрит- и нитрат-анионов (NO₂- и NO₃-), а также их суммарную концентрацию (ΣNO₂/NO₃-) в сыворотке крови и в КВВ.

У больных, включенных в исследование, выявлено увеличение содержания NO₂-, NO₃-, ΣNO₂- /NO₃- в крови и в КВВ, что свидетельствовало о нарушении метаболизма оксида азота (NO). В крови эти изменения были более выраженными у больных ХОБЛ+ВП. Показатели метаболизма NO имели корреляционные взаимосвязи с состоянием функции легких и содержанием СРП (С – реактивный протеин) в сыворотке крови. В ходе лечения у больных сохранялись нарушения метаболизма NO и признаки незавершенности воспалительного процесса. После лечения у больных ХОБЛ+ВП по сравнению с больными ХОБЛ оставались более выраженными симптомы заболевания, были выше уровень NO₂- в крови и КВВ, а также содержание сывороточного СРП.

Таким образом, течение заболевания у больных ХОБЛ+ВП и у больных с обострением ХОБЛ характеризуется развитием нитрозивного стресса. Его интенсивность более выражена у больных ХОБЛ+ВП. Исследование метаболитов NO у больных представляет дополнительную информацию о состоянии воспалительного процесса и эффективности проводимого лечения.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, внебольничная пневмония, оксид азота.

U.R. Farkhutdinov, R.R. Farkhutdinov, E.F. Amirova
**SPECIFIC FEATURES OF NITRIC OXIDE METABOLISM
 IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE
 AND ITS COMBINATION WITH COMMUNITY – ACQUIRED PNEUMONIA**

The objective of the research was to study nitric oxide metabolism in blood serum and in the condensate of the exhaled air in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and its combination with community – acquired pneumonia (COPD+CAP).

55 patients were included into the study. The first group consisted of 28 patients with exacerbated form of COPD. The second group (n=27) consisted of patients with COPD combined with community – acquired pneumonia (COPD+CAP). In patients of both groups the intensity of the symptoms has been assessed, clinical, laboratory and instrumental data have been obtained and analyzed. Dynamic changes in the values of nitrite and nitrate anions (NO₂- and NO₃-) as well as their total concentration (ΣNO₂/NO₃) in the blood serum and exhaled air condensate (EAC) have been determined.

In the patients enrolled in the study the increase in NO₂-, NO₃-, ΣNO₂/NO₃- levels in the blood and EAC have been revealed. This indicated the impairment of nitric oxide (NO) metabolism. These changes in the blood were more marked in patients with COPD+CAP. Nitric oxide metabolism values correlated with the state of the lungs function and C- reactive protein (C.R.P.) content in the blood serum. Disturbances in the nitric oxide metabolism and signs of the inflammatory process have been found to be preserved during treatment. After the course of treatment more marked symptoms of the disease and higher levels of NO₂- in the blood and EAC as well as content of C.R.P. in serum have been found in patients with COPD+CAP compared to the patients with COPD.

Thus the course of the disease in patients with COPD+CAP and in patients with exacerbated form of COPD is characterized with the development of nitrosive stress. Its intensity is more marked in patients with COPD+CAP. The study of nitric oxide metabolites in patients gives additional information about the severity of the inflammatory process and the efficacy of the undertaken therapy.

Key words: community – acquired pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease, nitric oxide.

ХОБЛ является серьезной медико-социальной проблемой для современного общества [1]. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о высокой распространенности данного заболевания и высоких показателях смертности населения [2]. Частые обострения ХОБЛ ухудшают качество жизни больных, приводят к снижению функции легких, развитию различных осложнений и коморбидных состояний, увеличению расходов на лечение [3]. Кроме того, ХОБЛ существенно

повышает риск развития у больных пневмонии, которая характеризуется стертой клинической картины, склонностью к затяжному течению и довольно часто заканчивается летальным исходом [4]. В свою очередь перенесенная пневмония у больных ХОБЛ увеличивает риск смерти, повышает вероятность повторных госпитализаций, связанных с обострениями заболевания [5]. Поэтому представляется актуальным изучение внебольничной пневмонии (ВП) у больных ХОБЛ с использованием современ-

ных методов диагностики, позволяющих оценить характер течения заболевания, осуществлять его мониторинг и контролировать эффективность проводимой терапии.

В последние годы в патогенезе органов дыхания активно обсуждается роль нитрозивного стресса, выражающегося в нарушении метаболизма оксида азота (NO) [6]. Эффекты NO в организме разнонаправлены. Так, NO выполняет функцию неспецифической защиты в реакциях фагоцитоза, но при высоких концентрациях его метаболиты способствуют развитию ряда патологических состояний. При этом по данным различных исследований уровень NO меняется в различных биологических субстратах и является маркером, объективно отражающим активность воспалительного процесса [6,7].

Целью данного исследования явилось изучение состояния метаболизма NO в сыворотке крови и КВВ у больных хронической обструктивной болезнью легких и при ее сочетании с внебольничной пневмонией.

Материал и методы

В исследование были включены 55 больных ХОБЛ, получавших лечение в пульмонологическом отделении ГКБ № 21 г. Уфы. Первую группу составили пациенты с обострением ХОБЛ (n=28). Во вторую группу вошли пациенты с ХОБЛ в сочетании с внебольничной пневмонией (ХОБЛ+ВП) (n=27).

Диагноз ВП устанавливался на основании эпидемиологических, клиничко-рентгенологических и лабораторных данных [8]. Диагноз ХОБЛ выставлялся согласно рекомендациям GOLD 2013 [2].

Критериями исключения больных из исследования были: заболевания крови, онкологические заболевания, гепатиты В и С, ВИЧ, туберкулез, бронхиальная астма.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых добровольцев.

Всем больным при госпитализации проведена оценка анамнеза жизни и заболевания. У больных в процессе лечения проводились клиничко-лабораторные и инструментальные методы обследования.

Для оценки прогноза заболевания у пациентов с ХОБЛ + ВП использовали шкалу CRB-65 [9]. У исследуемых больных рассчитывали индекс коморбидности Charlson в баллах [10], оценивали выраженность одышки с использованием шкалы MRS (Modified British Medical Research Council) [11]. Дополнительно для оценки состояния больных и результатов их лечения проводили расчет кумулятивного индекса (КИ) в баллах [12]. У всех больных в динамике определяли содержание маркера воспаления сывороточного С-реактивного протеина (СРП).

Состояние метаболизма оксида азота у больных оценивали по содержанию стабильных метаболитов оксида азота: нитрат- и нитрит-анионов (NO_2^- и NO_3^-), а также их суммарной концентрации ($\Sigma\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$) в сыворотке крови и конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ).

Определение концентраций NO в сыворотке крови и КВВ проводилось с использованием набора ParametrTM Total Nitric Oxide and Nitrate/Nitrite (USA& Canada R&D Systems, Inc.) [13].

Забор КВВ у больных проводили по методике Г.И. Сидоренко и соавт. [14].

Статистическая обработка результатов исследований проводилась в операционной среде Windows 7 с использованием пакета статистических программ Statistica 6.

Результаты и обсуждение

Демографические параметры больных с обострением ХОБЛ и больных ХОБЛ+ВП не различались между собой. Это были мужчины старшей возрастной группы с одинаковым стажем ХОБЛ, актуальные и бывшие курильщики с длительным анамнезом курения (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование		
Параметры	Больные ХОБЛ (n=28)	Больные ХОБЛ+ВП (n=27)
Средний возраст, год	65,7±1,2	63,2±1,8
Средняя продолжительность ХОБЛ, год	6,3±0,4	5,7±0,7
Курящие/некурящие, чел.	20/8	17/10
Стаж курения, пачка/лет	44,03±2,5	41,8±1,8
Индекс массы тела, кг/м ²	23,3±0,8	26,3±1,03
Индекс Charlson, балл	4,9±0,1	5,3±0,2*
ФЖЕЛ, % долж.	56,7±2,5	43,5±3,1*
ОФВ ₁ , % долж.	36,3±1,6	26,1±2,5*
mMRS, балл	2,07±0,1	3,7±0,2 *
SpO ₂ , %	91,5%±2,8	89,1%±2,1
СРП, мг/л	23,2±0,6	33,9±3,4*
Лейкоциты в крови, 10 ⁹ /л	9,4±0,2	9,7±0,4
КИ, балл	2,01±0,07	2,96±0,06*

* – p<0,05 различия между группами больных ХОБЛ и ХОБЛ+ВП.

При оценке прогноза заболевания у больных ХОБЛ+ВП согласно шкале CRB-65 средняя сумма баллов составила $2,13 \pm 0,3$ балла, что соответствовало II группе риска неблагоприятного исхода заболевания. У больных ХОБЛ при госпитализации отмечались ≥ 2 признаков обострения по N. R. Anthonisen et al. [15]. У больных ХОБЛ+ВП по сравнению с больными ХОБЛ были более выраженными нарушения функции легких и проявления респираторных симптомов (КИ), высокий индекс коморбидности Charlson и интенсивность одышки по шкале mMRS ($p < 0,05$). Показатели оксигенации крови SpO_2 у больных ХОБЛ+ВП и ХОБЛ не отличались ($p > 0,05$).

В периферической крови у больных ХОБЛ+ВП и у больных ХОБЛ отмечался умеренный лейкоцитоз. Достоверных отличий в этом показателе гемограммы между больными выделенных групп не было выявлено ($p > 0,05$). Более значимые изменения были выявлены у больных в содержании сывороточного СРП. В крови здоровых лиц содержание сывороточного СРП составило в среднем $4,08 \pm 0,1$ мг/л. При этом содержание сывороточного СРП у больных ХОБЛ+ВП оказалось выше, чем у больных ХОБЛ ($p < 0,05$). Это свидетельствовало о более высокой интенсивности воспаления у больных ХОБЛ+ВП.

В процессе лечения величина КИ у больных ХОБЛ+ВП снизилась с $2,96 \pm 0,06$ до $1,57 \pm 0,07$ балла ($p < 0,05$), а у больных ХОБЛ с $2,01 \pm 0,07$ до $1,26 \pm 0,05$ балла ($p < 0,05$). В результате у больных ХОБЛ данный показатель оказался ниже, чем у больных ХОБЛ+ВП ($p < 0,05$). Выраженность одышки по шкале mMRS у больных ХОБЛ снизилась с $2,07 \pm 0,1$ до $1,8 \pm 0,1$ балла ($p < 0,05$) и с $3,7 \pm 0,2$ до $2,3 \pm 0,1$ балла у больных ХОБЛ+ВП ($p < 0,05$). Отличия по этому показателю между группами больных были ста-

статически достоверными ($p < 0,05$). На фоне лечения у больных ХОБЛ+ВП значения ФЖЕЛ и ОФВ1 достоверно повысились до $49,8 \pm 2,1\%$ и $30,4 \pm 1,9\%$ соответственно ($p < 0,05$). У больных ХОБЛ динамика показателей ФЖЕЛ и ОФВ1 была статистически не значимой, после лечения они составили $59,1 \pm 2,1\%$ и $39,1 \pm 1,2\%$ соответственно ($p > 0,05$). Как следует из представленных данных, между выделенными группами больных сохранялись достоверные различия показателей функции легких. Нарушения ФЖЕЛ и ОФВ1 были более выраженными у больных ХОБЛ+ВП ($p < 0,05$).

На фоне лечения у больных ХОБЛ+ВП уровень насыщения кислородом (SpO_2) повысился с $89,1 \pm 2,1\%$ до $94,2 \pm 2,4\%$ ($p < 0,05$), а у больных ХОБЛ соответственно с $91,5 \pm 2,8\%$ до $93,1 \pm 2,5\%$ ($p < 0,05$). Отличия по этому параметру между группами не были достоверными ($p > 0,05$).

У больных ХОБЛ и ХОБЛ+ВП в динамике наблюдения содержание лейкоцитов в периферической крови не изменилось (соответственно $9,1 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$ vs $9,4 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$; и $9,9 \pm 0,5 \times 10^9/\text{л}$ vs $9,7 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$; $p > 0,05$). Уровень СРП в крови больных ХОБЛ снизился до $8,2 \pm 0,9$ мг/л ($p < 0,05$), а у больных ХОБЛ+ВП соответственно до $12,5 \pm 1,2$ мг/л ($p < 0,05$). У больных ХОБЛ+ВП содержание в крови СРП оказалось выше, чем у больных ХОБЛ ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствовали о незавершенности воспалительного процесса у больных, включенных в исследование. При этом у больных ХОБЛ+ВП характер нарушений был более выраженным.

Исследование содержания стабильных метаболитов оксида азота – нитрит – нитрат – анионов и их суммарной концентрации в сыворотке крови и КВВ больных, включенных в исследование, показало следующее (табл. 2).

Таблица 2

Содержание метаболитов NO в сыворотке крови и КВВ у больных ХОБЛ и ХОБЛ+ВП (мкмоль/л)

Показатели	Здоровые (n=30)	Больные ХОБЛ (n=28)		Больные ХОБЛ+ВП (n=27)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Кровь: NO_2^-	$1,29 \pm 0,21$	$2,71 \pm 0,23^1$	$1,56 \pm 0,03^{1,3}$	$3,16 \pm 0,19^1$	$2,26 \pm 0,22^{1,3,4}$
NO_3^-	$4,87 \pm 0,82$	$9,47 \pm 0,75^1$	$7,29 \pm 0,14^{1,3}$	$12,50 \pm 1,44^{1,2}$	$7,49 \pm 0,31^{1,3}$
$\Sigma NO_2^-/NO_3^-$	$6,16 \pm 0,69$	$12,19 \pm 0,91^1$	$8,85 \pm 0,22^{1,3}$	$15,66 \pm 1,73^{1,2}$	$9,75 \pm 0,32^{1,3}$
КВВ: NO_2^-	$0,56 \pm 0,11$	$1,67 \pm 0,09^1$	$1,44 \pm 0,08^1$	$1,54 \pm 0,26^1$	$1,86 \pm 0,23^{1,4}$
NO_3^-	$2,71 \pm 0,08$	$3,93 \pm 0,22^1$	$3,57 \pm 0,15^1$	$3,82 \pm 0,21^1$	$3,25 \pm 0,19^1$
$\Sigma NO_2^-/NO_3^-$	$3,27 \pm 0,14$	$5,60 \pm 0,31^1$	$5,01 \pm 0,13^1$	$5,36 \pm 0,34^1$	$5,11 \pm 0,31^1$

¹ – $p < 0,05$ различия со здоровыми; ² – $p < 0,05$ различия до лечения между группами больных ХОБЛ и ХОБЛ+ВП; ³ – $p < 0,05$ различия после лечения в группах больных ХОБЛ и ХОБЛ+ВП; ⁴ – $p < 0,05$ различия после лечения между группами больных ХОБЛ и ХОБЛ+ВП.

По сравнению со здоровыми лицами у больных ХОБЛ и ХОБЛ+ВП течение заболевания сопровождалось статистически значимым повышением уровня активных метаболитов

оксида азота в крови ($p < 0,05$). При этом у больных ХОБЛ+ВП содержание NO_2^- и $\Sigma NO_2^-/NO_3^-$ оказалось выше, чем у больных ХОБЛ, в среднем в 1,3 раза ($p < 0,05$). Достоверных

отличий в содержании в крови NO_2^- между группами больных не было выявлено.

В КВВ у больных ХОБЛ и ХОБЛ+ВП содержание метаболитов NO по сравнению со здоровыми было также повышено в среднем в 1,4-2,7 раза ($p < 0,05$). Достоверных отличий изучаемых показателей в КВВ между больными ХОБЛ и ХОБЛ+ВП не было выявлено. Таким образом, у больных с обострением ХОБЛ и у больных ХОБЛ+ВП повышается содержание конечных стабильных метаболитов NO нитрит- и нитрат-анионов, а также суммарная концентрация нитратов как в крови, так и в КВВ. Полученные данные свидетельствуют о том, что обострение ХОБЛ и ХОБЛ+ВП сопровождается развитием у больных нитрозивного стресса. Интенсивность нитрозивного стресса в крови по большинству изучаемых показателей была более выраженной у больных ХОБЛ+ВП.

При изучении корреляционных взаимоотношений данных, полученных в ходе исследования у больных ХОБЛ+ВП установлено наличие связи между уровнем NO_2^- и $\Sigma\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ в крови со значениями ФЖЕЛ ($r_1 = -0,44$, $r_2 = -0,44$; $p < 0,05$); уровнем NO_3^- и значениями ОФВ1 ($r = -0,67$; $p < 0,05$); уровнем NO_2^- в крови и КВВ с сывороточным СРП ($r_1 = 0,53$, $r_2 = 0,534$; $p < 0,05$).

В группе пациентов с ХОБЛ уровень $\Sigma\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ в крови коррелировал с содержанием сывороточного СРП ($r = 0,43$, $p < 0,05$).

В процессе лечения у больных произошло достоверно значимое снижение содержания активных метаболитов оксида азота и их суммарной концентрации в сыворотке крови. Так, в крови больных ХОБЛ+ВП уровень NO_2^- снизился в 1,4 раза ($p < 0,05$), NO_3^- в 1,6 раза ($p < 0,05$), $\Sigma\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ в 1,6 раза ($p < 0,05$). Содержание активных метаболитов оксида азота и их суммарная концентрация в крови этих больных превышали контрольные значения в среднем в 1,5-1,7 раза ($p < 0,05$). У больных с обострением ХОБЛ на фоне лечения уровень NO_2^- снизился в 1,7 раза ($p < 0,05$), NO_3^- в 1,3 раза ($p < 0,05$), $\Sigma\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ в 1,37 раза ($p < 0,05$). Значения этих показателей как и у больных ХОБЛ+ВП оказались достоверно выше, чем у здоровых лиц ($p < 0,05$). При сравнении показателей метаболизма оксида азота в крови у больных ХОБЛ и ХОБЛ+ВП после проведенного лечения обращало на себя внимание отличие в содержании нитрит анионов. Уровень NO_2^- в сыворотке крови у больных ХОБЛ+ВП оказался выше, чем у больных ХОБЛ ($p < 0,05$).

В отличие от динамики наблюдавшейся в крови, содержание NO_3^- и $\Sigma\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ в КВВ у больных, включенных в исследование, не

претерпело существенных изменений и оставалось выше, чем у здоровых лиц ($p < 0,05$). Достоверных отличий в содержании NO_3^- и $\Sigma\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ в КВВ между выделенными группами больных после лечения также не было выявлено. Однако средние значения NO_2^- в КВВ у больных ХОБЛ+ВП имели тенденцию к росту и оказались выше по сравнению с данными больных ХОБЛ ($p < 0,05$).

Следовательно, как показали наши исследования, у больных ХОБЛ и больных ХОБЛ+ВП течение заболевания сопровождалось выраженными нарушениями метаболизма оксида азота в крови и КВВ, проявлениями системного воспаления. После лечения у больных ХОБЛ+ВП уровень NO_2^- в крови и КВВ оказался выше, чем у больных ХОБЛ, более выраженными у них были и клинические симптомы заболевания. Известно, что содержание нитритов в большей степени отражает нарушение эндотелиальной функции сосудов и обладает самостоятельным повреждающим действием [16]. Вероятно, этим фактом можно объяснить и более высокий уровень маркера системного воспаления – сывороточного СРП – у больных ХОБЛ+ВП после проведенного лечения.

Таким образом, широкий спектр физиологических и патофизиологических эффектов NO определяет перспективность исследования метаболизма NO для мониторинга состояния больных с обострением ХОБЛ и ХОБЛ+ВП и подбора им патогенетической терапии.

Выводы

1. У больных ХОБЛ обострение заболевания сопровождается развитием нитрозивного стресса, выражающегося в повышении уровня стабильных метаболитов NO в сыворотке крови и КВВ. У больных ХОБЛ с присоединением ВП интенсивность нитрозивного стресса в крови нарастает.

2. Показатели метаболизма оксида азота в крови и КВВ у больных ХОБЛ и больных ХОБЛ+ВП имеют корреляционные взаимосвязи с состоянием функции легких и содержанием в крови СРП.

3. После лечения у больных сохранялись признаки незавершенности воспалительного процесса и нарушения метаболизма NO. У больных ХОБЛ+ВП по сравнению с больными ХОБЛ оставались более выраженными симптомы заболевания, был выше уровень NO_2^- в крови и КВВ, а также содержание сывороточного СРП.

4. Исследование метаболитов оксида азота в крови и КВВ у больных ХОБЛ и больных ХОБЛ+ВП представляет дополнительную информацию о состоянии воспалительного процесса и эффективности проводимого лечения.

Сведения об авторах статьи:

Фархутдинов Усман Раульевич – д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, зав. отделением пульмонологии ГБУЗ РБ ГКБ № 21. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.
Фархутдинов Рафагат Равильевич – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лабораторией ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.
Амирова Эльмира Фидратовна – заочный аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, врач-пульмонолог пульмонологического отделения ГБУЗ РБ ГКБ № 21. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: elmira008@bk.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких / А.Г. Чучалин [и др.] // Пульмонология. – 2014. – №3. – С. 15-54.
2. NHLBI/WHO workshop report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Last updated 2013 [electronic resource]. www.goldcopd.org. Available at: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf
3. Авдеев, С.Н. Обострения хронической обструктивной болезни легких: выбор антибактериальной терапии / С.Н. Авдеев // Пульмонология. – 2014. – № 6. – С. 65-72.
4. Шихнебиев, Д.А. Особенности клиники и диагностики внебольничных пневмоний, развившихся на фоне хронической обструктивной болезни легких / Д.А. Шихнебиев // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 2. – С. 353.
5. Cause-specific long-term mortality rates in patients recovered from community-acquired pneumonia compared with the general Dutch population / A.H. Bruns, J.J. Oosterheert, M.C. Cucciolillo [et al.] // Clin Microbiol Infect. – 2011. – Vol. 17. – P. 763-768.
6. Соодаева, С.К. Особенности цикла оксида азота при респираторных заболеваниях / С.К. Соодаева, И.А. Климанов, Л.Ю. Никитина // Пульмонология. – 2016. – № 6. – С. 753-759.
7. Лисица, А.В. Метаболизм оксида азота при бронхиальной астме: возможности применения фосфолипидных препаратов / А.В. Лисица, И.А. Климанов, С.К. Соодаева. – LapLambertacademicpublishing, Saarbrücken, Germany, 2013. – 133 с.
8. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: пособие для врачей / А.Г. Чучалин [и др.]. – М., 2010. – 106 с.
9. Primary care summary of the British Thoracic Society Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: 2009 update. Endorsed by the Royal College of General Practitioners and the Primary Care Respiratory Society UK / M.L. Levy, I. Le Jeune, M.A. Woodhead [et al.] // PrJim. Care Respir. J – 2010. – Vol. 19, №1. – P. 21-27.
10. A new method classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M.E. Charlson, P. Pompei, K.L. Ales, C.R. McKenzie // J. Chron. Dis. – 1987. – Vol. 40, № 5. – P. 373-383.
11. Bestal, J.C. Usefulness of the Medical Research Council (MRS) dyspnea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease / J.C. Bestal, E.A. Paul, Jones P.W., [et al.] // Thorax. – 1999. – Vol. 54. P. 581-586
12. Куницина, Ю.Л. Противовоспалительная терапия больных при хронической обструктивной болезни легких / Ю.Л. Куницина, Е.И. Шмелев // Пульмонология. – 2003. – №2. – С. 111-116.
13. Miles, A.M. Determination of nitric oxide using fluorescence spectroscopy / A.M. Miles, D.A. Wink, C.C. John // Metod. in Enzymol. – 1996. – Vol. 268. – P. 105-120.
14. Сидоренко, Г.И. Поверхностно-активные свойства конденсата выдыхаемого воздуха (новый способ определения функции легких) / Г.И. Сидоренко, Э.И. Зборовский, Д.И. Левина // Терапевтический архив. – 1980. – №3. – С. 65-68.
15. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / N.R. Anthonisen, J. Manfreda, C.P. Warren, [et al.] // Ann. Intern. Med. – 1987. – Vol. 106. – P. 196-204.
16. Козина, О.В. Метаболиты оксида азота и их значение в патогенезе бронхиальной астмы / О.В. Козина // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 6. – С. 34-36.

REFERENCES

1. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Meshcheryakova N.N., Ovcharenko S.I., Shmelev E.I. Russian respiratory society. Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Russian Pulmonology. 2014; 3, p. 15-54. (In Russ.) doi:10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54
2. NHLBI/WHO workshop report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Last updated 2013 [electronic resource]. www.goldcopd.org. Available at: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf
3. Avdeev S.N., Trushenko N.V. New perspectives in therapy of chronic obstructive pulmonary disease: revolving around acridinium bromide. Russian Pulmonology. 2015; 25(6):725-735. (In Russ.) DOI:10.18093/0869-0189-2015-25-6-725-735
4. Shikhnebiev, D.A. Osobennosti kliniki i diagnostiki vnebol'nichnykh pnevmonii, razvivshikhsya na fone khronicheskii obstruktivnoi bolezni legkikh (Features of the clinic and diagnosis of community-acquired pneumonia, developed against the background of chronic obstructive pulmonary disease) Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya, 2014, № 2, p. 353. (In Russ)
5. Bruns A.H., Oosterheert J.J., Cucciolillo M.C. [et al.] Cause-specific long-term mortality rates in patients recovered from community-acquired pneumonia compared with the general Dutch population. Clin Microbiol Infect., 2011, Vol. 17, p. 763-768.
6. Soodaeva S.K., Klimanov I.A., Nikitina L.Y. Particularities of nitric oxide cycle in respiratory disease. Russian Pulmonology. 2016; Vol. 26(6), p. 753-759. (In Russ.) DOI:10.18093/0869-0189-2016-26-6-753-759
7. Lisitsa A.V., Klimanov I.A., Soodaeva S.K. Metabolizm oksida azota pri bronkhial'noi astme: vozmozhnosti primeneniya fosfolipidnykh preparatov: monografiya (Metabolism of nitric oxide in bronchial asthma: the possibility of phospholipids). LapLambertacademicpublishing, Saarbrücken, Germany, 2013, 133 p. (In Russ)
8. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Strachunskii L.S., Yakovlev S.V. et al. Vnebol'nichnaya pnevmoniya u vzroslykh: prakticheskoe posobie po diagnostike, lecheniyu i profilaktike: posobie dlya vrachei (Community-acquired pneumonia in adults: practical recommendations for diagnosis, treatment and prevention: manual for doctors). Moscow, 2010, 106 p. (In Russ)
9. Levy M.L., Jeune I. Le, Woodhead M.A. [et al.] Primary care summary of the British Thoracic Society Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: 2009 update. Endorsed by the Royal College of General Practitioners and the Primary Care Respiratory Society UK. PrJim. Care Respir. J, 2010, Vol. 19, №1, p. 21-27.
10. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., McKenzie C.R. A new method classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J. Chron. Dis, 1987, Vol. 40, № 5, p. 373-383.
11. Bestal J.C., Paul E.A., Jones P.W. [et al.] Usefulness of the Medical Research Council (MRS) dyspnea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax, 1999, Vol. 54, p. 581-586
12. Kunitsina, Yu.L. Shmelev E.I. Protivovospalitel'naya terapiya bol'nykh pri khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh (Anti-inflammatory therapy of patients with chronic obstructive pulmonary disease). Russian Pulmonology, 2003, №2, p. 111-116. (In Russ)
13. Miles A.M., Wink D.A., John C.C. Determination of nitric oxide using fluorescence spectroscopy. Metod. in Enzymol, 1996, Vol. 268, p. 105-120.

14. Sidorenko G.I., Zborovskii E.I., Levina D.I. Poverkhnostno-aktivnye svoystva kondensata vydykhaemogo voduksa (novyi sposob opredeleniya funktsii legkikh) (Surface-active properties of exhaled air condensate (a new method for determining lung function)) *Terapevticheskii arkhiv*, 1980, №3, p. 65-68. (In Russ)
15. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. [et al.] Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.*, 1987, Vol. 106, p. 196-204.
16. Kozina O.V. Nitric oxide metabolites and their significance in the pathogenesis of bronchial asthma. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*, 2008, № 6, p. 34-36. (In Russ)

УДК 616.24-002-078

© Т.И. Мустафин, Р.Р. Кудояров, 2018

Т.И. Мустафин, Р.Р. Кудояров
**ОСОБЕННОСТИ ПАТОМОРФОЛОГИИ ВЕНТИЛЯТОР-АССОЦИИРОВАННОЙ
 ПНЕВМОНИИ ПРИ МОЗГОВЫХ ИНСУЛЬТАХ**

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

Одним из основных факторов риска развития пневмонии у лиц с мозговым инсультом является искусственная вентиляция легких (ИВЛ). В работе представлены результаты клинико-патолого-анатомического анализа 37 секции (основная группа) органов при мозговых инсультах, осложненных вентиляторассоциированной пневмонией. В группу сравнения вошли 29 наблюдений, когда постинсультный период сопровождался развитием внутрибольничной пневмонии без ИВЛ. В контрольной группе было 17 человек, у которых в постинфарктном периоде на фоне ИВЛ пневмония не развилась. Выявлено, что ведущими микробными агентами как в монокультуре, так и в ассоциации являются представители семейства Enterobacteriaceae. Смешанный характер флоры обуславливает значительные патоморфологические изменения в очаге повреждения легочной паренхимы, ухудшающие прогноз. Предсуществующая патология легких относится к факторам риска внутрибольничной пневмонии, а патологический процесс в органе имеет распространенный характер.

Ключевые слова: вентиляторассоциированная пневмония, клинико-патолого-анатомический анализ.

T.I. Mustafin, R.R. Kudoyarov

**CHARACTERISTICS OF PATHOMORPHOLOGY OF VENTILATOR-ASSOCIATED
 PNEUMONIA IN BRAIN STROKES**

One of the main risk factors for pneumonia development in people with cerebral stroke is artificial ventilation of the lungs. The paper presents the results of clinical and pathological analysis of 37 cases (the main group) of the organs section in cerebral strokes complicated by ventilator-associated pneumonia. The comparison group included 29 observations, when the post-stroke period was accompanied by the development of nosocomial pneumonia without ventilation. The control group included 17 people who did not develop pneumonia in the postinfarction period against the background of the ventilator. It is revealed that the leading microbial agents, both in monoculture and in the association are representatives of the Enterobacteriaceae family. The mixed nature of flora causes significant pathomorphological changes in the lesion of pulmonary parenchyma, which worsens the prognosis. Preexisting lung pathology refers to the risk factors for hospital pneumonia, and the pathological process in the body is common.

Key words: ventilator-associated pneumonia, clinical and pathologic anatomical analysis.

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) часто обуславливают необходимость проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ), что увеличивает риск развития госпитальных пневмоний [1,2,6,7]. При этом основными инфекционными объектами при таких пневмониях выступают: *Klebsiella pneumoniae* (11,5-35,7%); *Escherichia coli* (6,5-18,2%); *Staphylococcus aureus* (13-31,8%); *Staphylococcus epidermidis* (9,1-15%); *Pseudomonas aeruginosa* (3,5-12,7%); *Enterococcus faecalis* (5,1-11,8%); *Stenotrophomonas maltophilia* (2,1-7,9%) и др. Вместе с тем наблюдается некоторое снижение роли *Streptococcus Pneumoniae* в развитии этой формы пневмонии [1,2,4,6,7]. Наряду с этим наметился рост доли микроорганизмов рода Enterobacteriaceae в развитии госпитальной пневмонии [2,3,5]. Ряд исследователей [2,3,5,6,7] сообщают о преобладании ассоциации микроорганизмов в очаге воспаления при вентиляторассоциированной пнев-

монии. Зачастую патологические изменения в легочной ткани коррелируют с высеваемым из очага пневмонии инфекционным агентом [2,5,6,7].

Цель исследования – изучить особенности патоморфологии вентиляторассоциированной пневмонии при мозговых инсультах.

Материал и методы

В исследовании представлены результаты патолого-анатомического вскрытия 66 случаев вентиляторассоциированной пневмонией при мозговых инсультах. Вскрытие проводилось в условиях патолого-анатомического отделения ГБУЗ ГКБ № 21 в 2010-2017 гг. В основной группе мужчин было 23 (62,2%), женщин – 14 (37,8%), средний возраст – 62,2±2,1 года. У больных основной группы ишемический инфаркт констатирован 23 раза, геморрагический – 14 раз. В 29 наблюдениях (16 мужчин и 13 женщин) мозговой инсульт осложнился внутрибольничной пневмонией,

необусловленной ИВЛ. Данные случаи вошли в группу сравнения (средний возраст – $57,7 \pm 3,1$ года). При этом ишемический инсульт был у 18, геморрагический – у 11 обследованных. По той или иной причине у них ИВЛ не проводилась. В основном это было связано с тяжестью основного заболевания, малоэффективностью медикаментозной терапии, ранним развитием отека и набуханием головного мозга, вклиниванием ствола органа в большое затылочное отверстие. Контрольную группу составили 17 обследованных (9 мужчин и 8 женщин) (средний возраст $61,9 \pm 3,7$ года), у которых в постинсультном периоде на фоне ИВЛ пневмония не развилась. В клинике обследованные провели в среднем $11,3 \pm 1,9$ койко-дня. Секционная работа проводилась в соответствии со статьей 67 ФЗ РФ от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ», а также с приказом МЗ РФ от 06.06.2013 г. № 354н "О порядке проведения патолого-анатомических вскрытий". Нами также учитывались приказы МЗ РФ от 29.12.12 г. № 1740н "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга"; № 1692н от 29.12.12 г. "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при внутримозговом кровоизлиянии (консервативное лечение)"; № 1749н от 29.12.12 г. "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при субарахноидальном кровоизлиянии (консервативное лечение)"; № 1658н от 29.12.12 г. "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при пневмонии средней степени тяжести", № 741н от 9.11.12 г. "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при пневмонии тяжелой степени тяжести с осложнениями". Аутопсии предшествовало тщательное изучение результатов прижизненного обследования: клинические проявления болезни, показатели лабораторных и бактериологических методов, ультразвуковое исследование сосудов головного мозга, данные компьютерной и магниторезонансной томографии головного мозга. Обследованные в группах были сопоставимыми по возрасту, непосредственной причине развития мозговых инсультов, продолжительности ИВЛ. При этом критериями исключения были: наличие у обследованных онкологических заболеваний, пневмонии туберкулезной этиологии и других специфических заболеваний легких, возникновение в процессе лечения острого инфаркта миокарда, хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса, нарушения ритма

сердца, ожирение IV степени, а также хирургические заболевания в терминальной стадии. В комплексный анализ включены протоколы патолого-анатомического вскрытия, результаты гистологического исследования секционного материала в четкой увязке с результатами бактериологических и бактериоскопических исследований вентиляторассоциированной пневмонии при мозговых инсультах. В ходе аутопсии из очага воспаления и прилегающей к нему легочной паренхимы производился забор кусочков ткани органа. Гистологические срезы, толщиной 6-8 мкм окрашивались гематоксилином и эозином, по Граму, пикрофуксином по Ван-Газону. Аналогичные морфологические исследования выполнялись у больных контрольной группы, у которых пневмония не развивалась несмотря на сопоставимые с основной группой сроки ИВЛ. Бактериологические исследования проводились в бактериологической лаборатории ГКБ № 21. Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программы Excel (определение достоверности различий по критерию Стьюдента).

Результаты и обсуждение

В работу включены результаты обследования 83 человек, большинство (71) из которых находились в пожилом и старческом возрасте (средний возраст составил $65,9 \pm 2,7$ года). Все обследованные в клинике находились в среднем $11,3 \pm 1,9$ койко-дня. Обследованные основной группы и группы сравнения, кроме лиц контрольной группы находились в реанимационном отделении, где им проводилось обследование и интенсивное лечение. Во всех наблюдениях ИВЛ осуществлялось в среднем $4,5 \pm 1,2$ дня.

Установлено, что в основе инсультов был атеросклеротический процесс преимущественно в системе средней, реже передней и задней мозговых артериях. Непосредственной причиной развития ишемического инсульта явились: тромбоз, тромбоэмболия, вазоспазм и функциональное перенапряжение органа в условиях недостаточного развития коллатерального кровоснабжения. У обследуемых с геморрагическим инсультом зачастую имел место разрыв микроаневризм на фоне гипертензии в сосудистом русле. У этих больных в мелких и мельчайших сосудах головного мозга выявлялось плазматическое пропитывание их стенок с выраженным гиалинозом. В более крупных церебральных сосудах определялись фиброзные бляшки, суживающие их просвет, что имело место в случаях ишемического инсульта головного мозга. В ряде случаев непо-

средственную причину инсультов определить не удалось. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были: хроническая ишемическая болезнь сердца (31), артериальная гипертензия (25), хронические обструктивные болезни легких (хронический бронхит – 17, эмфизема легких – 9), сахарный диабет II типа (9). Наличие нескольких сопутствующих заболеваний установлено у 22 обследованных.

В 11 наблюдениях больных основной группы бактериологические посевы легочной паренхимы оказались отрицательными. В 4-х случаях после проведения посмертного бактериологического исследования помимо возбудителя, который был обнаружен при жизни, выделялся второй присоединившийся микробный агент – *Kl. pneumoniae*. Эти случаи были расценены как суперинфекция, способствующая более тяжелому течению болезни за счет увеличения площади поражения, присоединения вторичных осложнений (абсцесс, плеврит, генерализация инфекции). В посевах выявлялись как единичные колонии микроорганизмов (17 случаев), так и их ассоциация (9 случаев). При этом монокультура была представлена: *Staph. hyicus* – 2 раза; *Ent. faecalis* – 1; *Kl. pneumoniae* – 6; *Ps. aeruginosae* – 1; *Staph. aureus* – 5; *Staph. pisciferum* – 1; дрожжевая флора – 1 раз. Ассоциация микроорганизмов часто встречалась в следующих сочетаниях: *Staph. epidermalis/Ent. faecalis* – 2 раза; *Kl. pneumoniae/Staph. pisciferum/E. coli* – 1; *Kl. pneumoniae/Staph. aureus* – 1; *E. coli/Staph. aureus* – 1; *Kl. pneumoniae/E. coli* – 1; *E. coli/Staph. gallinarum* – 1; *Staph. Aureus/Staph. xyeanus/Str. pneumoniae* – 1; *Kl. pneumoniae/Staph. hyicus* – 1 раз. В двух случаях отмечалось выделение трех инфекционных агентов из очага поражения легочной ткани. Примечательно, что чаще всего из пораженной легочной ткани высевались *Kl. pneumoniae* (10 случаев), *Staph. aureus* (8 случаев). Данные возбудители определялись как в монокультуре, так и в ассоциации с другими микроорганизмами. В 9 случаях прижизненные результаты бактериологических посевов мокроты и аспирата трахеобронхиального дерева подтвердились посмертными исследованиями, что нами расценено как групповое совпадение. В группе сравнения картина госпитальной пневмонии отличалась локальным характером патологического процесса в задних отделах легочной ткани, наличием серозного, серозно-гнояного экссудата преимущественно в бронхиолах, бронхах мелкого калибра и прилегающей перибронхиальной зоне. У больных этой группы летальный исход во многом был связан с отеком и набуханием головного мозга.

При пневмонии, вызванной *Kl. pneumoniae*, крупные очаги определялись в базальных отделах нижних долей легких. По распространенности поражение легочной ткани носило полисегментарный, порой сливной характер. При пальпации в апикально-каудальном направлении очаги воспаления были представлены разновеликими плотными образованиями на фоне мягкоэластической консистенции органа. На разрезе цвет легких менялся от бледно-серого до темно-красного. Поверхность разреза была гладкой, реже мелкозернистой. С поверхности разреза, особенно при легком надавливании, стекало обильное количество мутной жидкости с розовым оттенком. В центральной зоне и за ее пределами располагались вторичные ателектотические поля, чередующиеся с эмфизематозными изменениями (рис. 2). Нередко наблюдались очаговые или диффузные поля субплевральных кровоизлияний. Микроскопически в эпицентре или несколько к периферии очага патологического процесса выявлялись мелкие бронхи с утолщенной стенкой, заполненные белковой жидкостью, полиморфно-ядерными лейкоцитами, десквамированным эпителием, нитями фибрина с примесью макрофагов. Гнойный экссудат располагался в расширенных бронхах, альвеолярных ходах и альвеолярных мешочках. Данные изменения охватывали множество ацинусов, с переходом в прилегающие сегменты, причем в отечной жидкости обнаруживалась *Kl. pneumoniae*. Данные бактериологических посевов, как правило, подтверждались бактериоскопическими исследованиями (окраска по Граму). Гиперемия капиллярной сети альвеол в сочетании с высокой проницаемостью сосудов микроциркуляторного русла обуславливала появление в экссудате плазменных белков, фибриногена с постепенной его трансформацией в фибрин, эритроцитов и других клеточных элементов гематогенной природы (рис. 1, 2).

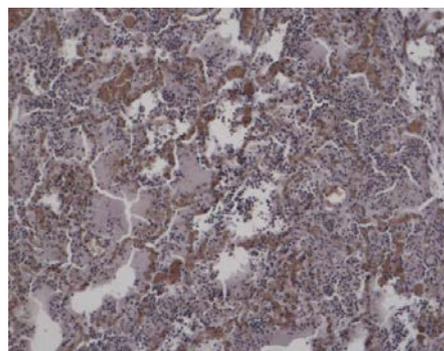


Рис. 1. Гнойный экссудат в альвеолах, полнокровие капиллярной сети и стенки альвеол. Слева в некоторых альвеолярных мешочках видна отечная жидкость, идет формирование гиалиновых мембран. Окр. гематоксилином и эозином, ув. $\times 100$

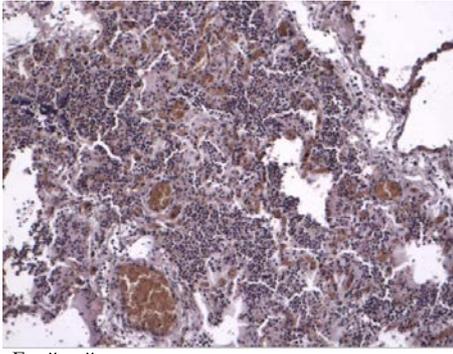


Рис. 2. Гнойный экссудат в альвеолах с геморрагическим и фибринозным компонентами, деструкция стенки мелких бронхов, микроабсцессы. В просвете отдельных альвеол видны колонии микроорганизмов. В правом верхнем углу – фокусы эмфиземы, слева обнаружены очаги вторичного ателектаза за счет воспалительного процесса с некрозом стенки альвеол. Окр. гематоксилином и эозином, ув. $\times 100$

В очаге воспаления встречались фокусы кровоизлияний, мелкие красные инфаркты, окаймленные воспалительной демаркационной зоной, принимающие линейное расположение с четкими границами. Колонии микроорганизмов определялись и в периферической зоне пораженной паренхимы легких. При тщательном изучении гистологических срезов в центральных отделах пневмонического очага выявлялся фагоцитоз микробных агентов полиморфно-ядерными лейкоцитами, макрофагами. При этом в зоне некроза наряду с неизменными полиморфно-ядерными лейкоцитами встречались и гнойные тельца. В отдельных случаях характер экссудата носил сугубо макрофагальный характер. Патологический процесс характеризовался серозно-лейкоцитарным или лейкоцитарно-макрофагальным экссудатами (рис.4), в которых обнаруживались колонии микробов и неизменные эритроциты (рис.3).

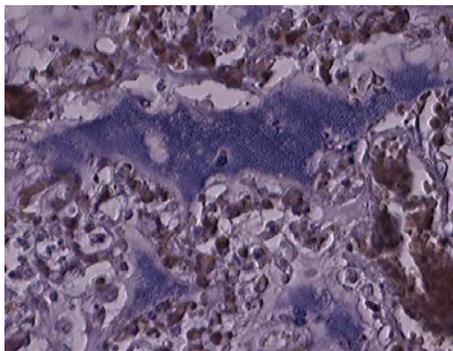


Рис. 3. В центре видны колонии микроорганизмов в расширенных альвеолах. В альвеолярных мешочках определяются гнойный экссудат, белковая жидкость, мононуклеары – альвеолярные макрофаги – с примесью плазматических клеток и лимфоцитов. Окр. по Граму, ув. $\times 400$

Макроскопическая картина менялась в случае, когда причиной воспаления являлись грамположительные стафилококки. Преимущественно в нижних отделах легких патологически измененные области были плотными

и представлялись мелкими множественными очагами уплотнения. В центре очаговых изменений встречались серо-желтые зоны некроза, по периферии – темно-красные кровоизлияния. Наблюдались гнойные полости неправильной формы, часто располагающиеся в базальных отделах нижних долей. При этом выявлялись фибринозный и фибринозно-гнойный плевриты. При гистологическом исследовании в мелких бронхах и альвеолах имело место накопление серозно-геморрагического экссудата.

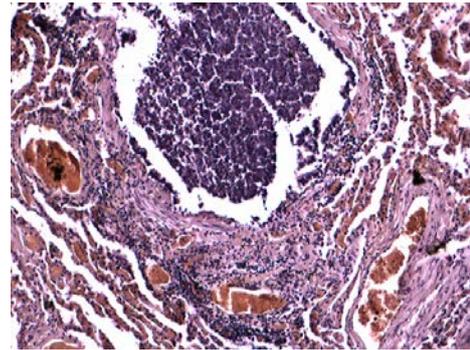


Рис. 4. Бронх среднего калибра содержит гнойный экссудат. Местами базальная мембрана оголена за счет десквамации эпителия. Воспалительный процесс охватывает перибронхиальную зону паренхимы органа, отмечаются полнокровные сосуды и васкулит. Окр. гематоксилином и эозином, ув. $\times 100$

Более длительная ИВЛ (4-5 дней) обусловливала накопление гнойного экссудата в просвете альвеол, альвеолярных ходах и респираторных бронхиолах. Некротические изменения охватывали межальвеолярные перегородки и стенки мелких бронхов. Зона некроза представлялась как гомогенная, бесструктурная масса, ограниченная интактной паренхимой органа и областью демаркационного воспаления. В данной области регистрировались полнокровные сосуды и мононуклеары, прежде всего плазматические клетки, лимфоциты, макрофаги. Непосредственно в паравазальном пространстве отмечались отек, скопление эритроцитов и полиморфноядерных лейкоцитов. На некотором отдалении альвеолярные мешочки заполнялись фибринозным или серозным экссудатами с примесью десквамированного эпителия, встречались единичные полиморфно-ядерные лейкоциты и альвеолярные макрофаги. Инфекционный агент часто в виде колоний обнаруживался в центральной части зоны воспаления. В очаге патологических изменений в венозной сети сосудов обнаруживались обтурирующие тромботические массы, в том числе и септические.

При высевании ассоциации микроорганизмов, которые были представлены как грамположительными кокками, так и грамотрица-

тельной флорой, характер патологических изменений в очаге воспаления легочной паренхимы носил смешанный характер. Макроскопически выявлялись крупные и мелкие очаги уплотнения в легочной ткани, которые приобретали серовато-розовую или темно-красную окраску с желтоватым оттенком. Местами эти участки сливались в мелкие абсцессы неправильной формы или чередовались с безвоздушными тяжами за счет воспаления и отека тканей. При пневмониях с длительной ИВЛ инфекционное начало из семейства *Enterobacteriaceae* обуславливало появление субплевральных кровоизлияний, нередко распространяющихся в периферические отделы. В поздние сроки наблюдения на смену фибринозно-геморрагическому приходил гнойный экссудат. При этом очаг воспаления из ацинарного приобретал дольковый, сегментарный, полисегментарный характер. В экссудате легкого выявлялись фибриновые нити, полиморфно-ядерные лейкоциты, гнойные тельца, слущенный эпителий, в ряде случаев определялись очаги скопления микробных тел. При окраске гистологических срезов по Граму микроорганизмы в виде ассоциаций четко определялись как в центральной зоне воспаления, так и по ее периферии. Как правило, очаги повреждения всегда отграничивались от здоровой паренхимы легких зоной демаркационного воспаления с преобладанием в ней клеток системы моноцитарных фагоцитов. Подобные находки обнаруживались в мелких бронхах, бронхиолах, в пределах альвеолярных ходов и мешочков. В непосредственной близости от септических тромбов выявлялись очаги некроза различных форм и размеров, окантованных воспалительным валом.

У 17 обследованных в анамнезе был хронический бронхит. У этих больных вентиляторассоциированная пневмония развивалась в более короткие сроки (на 2-4-й день пребывания в клинике). В случае отсутствия хронического бронхита в анамнезе пневмония развивалась в среднем на 3-4 дня позже. У лиц с сопутствующим сахарным диабетом воспалительная реакция в легких носила более распространенный характер с охватом нескольких сегментов легких. При этом она проявлялась формированием абсцессов, фибринозного плеврита, вторичных компенсаторных эмфизематозных зон. Повидимому, такую особенность можно объяснить угнетением положительного хемотаксиса и фагоцитирующей активности нейтрофилов. В 18 случаях развившаяся в постинсультном периоде пневмония стала непосредствен-

ной причиной смерти, что было констатировано при тщательном анализе и обсуждении данных клиники и аутопсии.

Заключение

Таким образом, вентиляторассоциированная пневмония при мозговых инсультах принимает иные макро- и микроскопические проявления, суть которых сводится к росту случаев распространенных форм заболевания с охватом нескольких сегментов в плохо вентилируемых и подверженных застойной гиперемии отделах органа. Микробный пейзаж, во многом ответственный за развитие госпитальной пневмонии, в том числе вентиляторассоциированной формы, характеризуется многообразием. При вентиляторассоциированной пневмонии стафилококковая и стрептококковая природа инфекции хотя и определялась предсказуемыми морфологическими изменениями, но отличалась преобладанием площади повреждения, необычным сочетанием очагов деструкции и микроабсцессов, расположением микробных тел. На светооптическом уровне в данной области можно было заметить лишь тени некротизированной паренхимы. Вместе с тем все большее значение в развитии вентиляторассоциированной пневмонии при мозговых инсультах имеют микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*, причем *Kl. pneumoniae* часто определяется в прижизненных и посмертных бактериологических исследованиях. При этом морфологическая картина характеризуется значимыми особенностями – интраканаликулярным перемещением инфекта в дистальные отделы органа, реже интрабронхиальным переходом воспаления в легочную паренхиму, относительно быстрым перемещением патологического процесса в прилегающие дольки и сегменты, формированием безвоздушной среды, микробного отека, фокусов эмфиземы и плеврита. При обнаружении ассоциации инфекций, особенно на фоне предшествующих изменений легочной ткани, патологический процесс изначально приобретает распространенный характер – полисегментарный, сливной с образованием абсцедирующих полостей, развитием плеврита и кровоизлияний в эпицентре и вдали от патологического процесса в органе, накоплением серозно-геморрагического экссудата с гнойным или фибринозным компонентом в респираторных бронхиолах.

Выводы

1. При мозговых инсультах, преимущественно ишемического типа, интенсивное лечение проводится на фоне ИВЛ (91,3%), применение которой является значимым фак-

тором риска развития вентиляторассоциированной пневмонии в условиях гипертензии в малом круге кровообращения и гиповентиляции в нижних и задних отделах легких. Вентиляторассоциированная пневмония как осложнение мозговых инсультов находится в этиопатогенетической связи с ними и принимает участие в общем танатогенезе наряду с отеком и набуханием головного мозга, что более характерно для геморрагических вариантов мозговых инсультов.

2. Развитие вентиляторассоциированной пневмонии часто (59,7%) связано с микроорганизмами из семейства Enterobacteriaceae, хотя значение стафилококков и стрептококков в возникновении таковых пневмоний остается достаточно высоким. В условиях ассоциации инфекции патологоанатомическая картина во многом теряет специфические черты, причем экссудат, накапливающийся в ацинусах, мелких бронхах и бронхах более крупного калибра, широко варьирует от серозного до гнойного, от геморрагического до смешанного характера.

3. Представители семейства Enterobacteriaceae при вентиляторассоциированной пневмонии обуславливают появление уплотнения в задних или задненижних отделах органа с охватом нескольких сегментов вплоть до сливных вариантов, четко связанных с мелкими бронхами (бронхиолами), формированием абсцессов, очагов некроза, компенсаторной очаговой эмфиземой. В случае пневмококковой этиологии вентиляторассоциированной пневмонии при мозговых инсультах

милиарные очаги имеют бледно-серую окраску, четко увязаны с бронхитом (бронхиолитом), выраженным микробным отеком, очаговой компенсаторной эмфиземой, формированием множества абсцессов. Стафилококковая и стрептококковая природа вентиляторассоциированной пневмонии выражались возникновением мелких очагов уплотнения в задненижних сегментах, также тесно связанных с мелкими бронхами (бронхиолами), микробным отеком, гнойным экссудатом в ацинусах, дольках, сегментах, богатых фибриновыми нитями, а поверхностно расположенные гнойно-некротические очаги способствовали переходу воспаления на плевру.

4. Изменения в паренхиме органа, обусловленные хроническими обструктивными болезнями легких, сопутствующим сахарным диабетом, повышают риск возникновения вентиляторассоциированной пневмонии при мозговых инсультах. Значимые морфологические изменения при ассоциации инфекционных агентов, в том числе *Kl. Pneumoniae*, следует учитывать при проведении клиникоанатомического анализа.

5. При ишемическом инсульте головного мозга вентиляторассоциированная пневмония часто вызывается микроорганизмами из семейства Enterobacteriaceae, прежде всего *Kl. pneumoniae*, обладает некоторыми особенностями макро- и микроскопических проявлений болезни вплоть до генерализации инфекции, что важно для оформления патологоанатомического диагноза и снижения процента необъективной оценки летальных исходов.

Сведения об авторах статьи:

Мустафин Тагир Исламнурович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)246-11-12.

Кудояров Рустем Равилевич – аспирант кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)246-11-12. E-mail: xirurg19@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гельфанд, Б.Р. Нозокомиальная пневмония, связанная с искусственной вентиляцией легких, у хирургических больных / Б.Р. Гельфанд, В.А. Гологорский, Б.З. Белоцерковский. – М.: Медицина, 2000. – 97 с.
2. Кудояров, Р.Р. Микробиологические аспекты возникновения вентилятор-ассоциированной пневмонии при мозговых инсультах / Р.Р. Кудояров // *Материалы II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Современные подходы к морфологической диагностике заболеваний человека"*. – Челябинск, 2016. – С. 60-63.
3. Мустафин, Т.И. Некоторые вопросы оптимизации патолого-анатомической диагностики пневмонии / Т.И. Мустафин, Р.Р. Кудояров // *Медицинский вестник Башкортостана*. – 2012. – Т. 7, № 6 (приложение). – С. 252-255.
4. Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика / З.А. Суслина [и др.]. – М.: МЕДпресс-информ, 2016. – 536 с.
5. Юнгехюльзинг, Г.Я. Осложнения и последствия инсультов. Диагностика и лечение ранних и поздних нарушений функций / Г.Я. Юнгехюльзинг, Эндриас М. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – 264 с.
6. Armstrong J.R. Aspiration pneumonia after stroke: intervention and prevention / J.R. Armstrong, B.D. Mosher // *Neurohospitalist*. – 2011. – Vol. 1. – №2. – P. 85-93.
7. Stroke-associated pneumonia: Major advances and obstacles / Y. Hannawi [et al.] // *Cerebrovascular Disease*. – 2013. – № 35. – P. 430-443.

REFERENCES

1. Gelfand B.R., Gologorskiy V.A., Belotserkovskiy B.Z. Nosokomial'naya pnevmoniya, svyazannaya s iskusstvennoy ventilyatsiey legkikh, u khirurgicheskikh bol'nykh (Nosocomial pneumonia associated with artificial ventilation in surgical patients) Moscow, Meditsina, 2000, 97 p. (in Russ.)
2. Kudoyarov, R.R. Mikrobiologicheskie aspekty vzniknoveniya ventilyator-assotsiirovannoy pnevmonii pri mozgovykh insul'takh (Microbiological aspects of ventilator-associated pneumonia in cerebral strokes) Materialy II Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy

- konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem "Sovremennye podkhody k morfologicheskoy diagnostike zabolevaniy cheloveka". Chelyabinsk, 2016, p. 60-63. (in Russ.)
3. Mustafin T. I., Kudoyarov R. R. Some issues of optimizing pathological diagnosis of pneumoniae. Bashkortostan Medical Journal, 2012, vol. 7, № 6, p. 252-255. (in Russ.)
 4. Suslina Z.A. [et al.]. Narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya: diagnostika, lechenie, profilaktika (Disorders of cerebral circulation: diagnosis, treatment, prevention). Moscow, MEDpress-inform, 2016, 536 p. (in Russ.)
 5. Yungekhyul'zing G.Ya., Endrias M. Oslozhneniya i posledstviya insul'tov. Diagnostika i lechenie rannikh i pozdnykh narusheniy funktsiy (Complications and consequences of strokes. Diagnosis and treatment of early and late functional disorders). Moscow, MEDpress-inform, 2017, 264 p.
 6. Armstrong J.R., Mosher B.D. Aspiration pneumonia after stroke: intervention and prevention. Neurohospitalist, 2011, Vol. 1, №2, P. 85-93.
 7. Hannawi Y. [et al.] Stroke-associated pneumonia: Major advances and obstacles. Cerebrovascular Disease, 2013, № 35, P. 430-443.

УДК 612.172.2:616.12-008.313-073.7:616.127-005.8-08

© Коллектив авторов, 2018

И.Е. Николаева¹, К.В. Червякова¹,
Э.Г. Нуртдинова², А.И. Фахретдинова¹, А.Р. Мустафина¹
**АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА,
ЦИРКАДНОГО ИНДЕКСА, КОРРИГИРОВАННОГО
QT-ИНТЕРВАЛА У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА
ПО ДАННЫМ ХОЛТЕРОВСКОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ЭКГ**

¹ГБУЗ «Республиканский кардиологический центр», г. Уфа
²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрав России, г. Уфа

В статье проведена оценка показателей холтеровского мониторинга ЭКГ (циркадный индекс, скорректированный QT-интервал, вариабельность сердечного ритма), являющихся чувствительными и приоритетными для прогнозирования возникновения жизнеугрожающих желудочковых аритмий. Анализ этих показателей имеет важное значение для раннего выявления жизнеугрожающих желудочковых тахикардий, разработки показаний для последующего динамического наблюдения и контроля эффективности терапии. В исследование включено 80 пациентов с инфарктом миокарда с желудочковыми нарушениями ритма и с их отсутствием. В 1-ю группу вошли 48 пациентов с инфарктом миокарда с редкими экстрасистолами, во 2-ю группу 32 пациента с инфарктом миокарда и с частыми желудочковыми нарушениями ритма. Контрольную группу составили 47 пациентов с отсутствием эктопической активности или единичными экстрасистолами. Установлено, что у пациентов с инфарктом миокарда и нарушением ритма сердца в сравнении с группами без желудочковых аритмий происходит достоверное снижение показателей циркадного индекса, вариабельности ритма сердца и удлинение скорректированного QT-интервала.

Ключевые слова: желудочковая аритмия, инфаркт миокарда, холтеровское мониторирование ЭКГ, циркадный индекс, скорректированный QT-интервал, вариабельность сердечного ритма.

I.E. Nikolaeva, K.V. Chervyakova, E.G. Nurtdinova, A.I. Fakhretdinova, A.R. Mustafina
**ANALYSIS OF THE INDICATORS OF VARIABILITY OF HEART RHYTHM,
CIRCADE INDEX, CORRECTED QT-INTERVAL IN PATIENTS WITH
MYOCARDIAL INFARCTION BY THE DATA OF HOLTER ECG MONITORING**

This article analyzes parameters of Holter ECG monitoring (circadian index, corrected QT-interval, heart rate variability) being sensitive and priority to predict the occurrence of life-threatening ventricular arrhythmias. Evaluation of these indicators is important for the early detection of life-threatening ventricular tachyarrhythmia, development of indications for subsequent dynamic monitoring and control of therapy effectiveness. The study included 80 patients with myocardial infarction with ventricular arrhythmias and lack thereof. Group 1 included 48 patients with myocardial infarction with occasional extrasystoles. Group 2 included 32 patients with myocardial infarction with frequent ventricular arrhythmias. The control group consisted of 47 patients with no ectopic activity or single extrasystoles. It was found that there is a significant decrease in circadian index, heart rate variability, and lengthening of the corrected QT-interval in patients with myocardial infarction and heart rhythm disturbances in comparison with groups without ventricular arrhythmias.

Key words: ventricular rhythm disturbances, myocardial infarction, Holter ECG monitoring, circadian index, corrected QT-interval, heart rate variability.

Наиболее частыми осложнениями острого инфаркта миокарда (ОИМ) являются нарушения ритма сердца (НРС). Одними из чувствительных и приоритетных показателей для прогнозирования возникновения жизнеугрожающих желудочковых аритмий являются циркадный индекс (ЦИ), скорректированный QT-интервал, вариабельность сердечного ритма (ВСР).

Представляется важным выявление предрасположенности пациента к развитию

жизнеугрожающих аритмий, таких как фибрилляция желудочков и желудочковая тахикардия, с целью их предотвращения.

Оценка показателей данных холтеровского мониторинга ЭКГ имеет важное значение для раннего выявления жизнеугрожающих желудочковых тахикардий и разработки показаний для последующего динамического наблюдения и контроля эффективности терапии [7].

Цель исследования – анализ показателей ВСР, скорректированного QT- интервала, ЦИ по данным холтеровского мониторирования ЭКГ у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) и желудочковыми нарушениями ритма.

Материал и методы

В исследование включены 80 пациентов (58 мужчин и 22 женщины) с инфарктом миокарда различной давности, находившихся на стационарном и амбулаторном лечении в отделениях Республиканского кардиологического центра. Средний возраст пациентов составил $69,5 \pm 2,3$ года. Все обследованные пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа – 48 пациентов с инфарктом миокарда с редкими экстрасистолами (средний возраст $67,3 \pm 1,6$ года); 2-я группа – 32 пациента с инфарктом миокарда и частыми одиночными, парными экстрасистолами, устойчивой и неустойчивой желудочковой тахикардией, фибрилляцией желудочков с успешно проведенной дефибрилляцией (средний возраст $72,6 \pm 2,1$ года). В контрольную группу вошли 47 пациентов (28 мужчин и 19 женщин) с диагнозом ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия, ФК IIa-IIb, с отсутствием эктопической активности или единичными экстрасистолами без структурной патологии сердца по данным ЭхоКГ-исследования. Их возраст составил от 58 до 78 лет (средний возраст $68 \pm 1,8$ года). Диагноз инфаркт миокарда был выставлен по данным клинико-инструментальных методов исследования. Повышение уровня тропонина у всех пациентов отмечалось в остром периоде ИМ. Все группы пациентов находились на лекарственной терапии препаратами следующих групп: б-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), нитраты, антиагреганты (ацетилсалициловая кислота), статины, антигипоксанты (триметазидин).

У всех исследуемых показатели суточного мониторирования ЭКГ анализировались на программах «ИНКАРТ» и «АСТЕЛЛ».

Анализировались следующие показатели: ЦИ, скорректированный QT- интервал, ВСР.

ЦИ – отношение средней дневной к средней ночной ЧСС. Нормальные показатели 1,24-

1,44. По данным литературы снижение ЦИ менее 1,0 отмечается при заболеваниях, в патогенезе которых задействованы прогрессирующее поражение интракардиального нервного аппарата сердца и снижение вагосимпатической регуляции при длительном использовании антиаритмических препаратов с симпатолитическим эффектом. Увеличение ЦИ выше 1,5 характерно для циркадного ритма тренированных спортсменов и у пациентов с экстрасистолией, резко учащающейся при физической нагрузке [4].

Оптимальной формулой для оценки скорректированного интервала QT признана модифицированная формула Базетта: $QT = QT / \sqrt{RR}$ [3]. Эта формула нами использовалась при ЧСС от 60 до 100 уд/мин, так как при тахикардии или брадикардии значения могут быть искажены. Таким пациентам скорректированный QT-интервал высчитывали по формуле Framingham: $QT = QT + 0,154 \cdot (1 - RR)$ [3].

Нормальными показателями считали 0,32-0,43 с для мужчин, 0,32-0,45 с для женщин [3].

У обследуемых пациентов с ИМ и НРС оценку состояния симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, а также гуморально-метаболической системы (ренин-ангиотензинная, гормоны гипоталамуса, щитовидной железы и др.) проводили с использованием показателей ВСР – SDNN, рNN50. Показатель SDNN в норме составляет 91-120 мс, рNN – $7 \pm 2\%$ [2].

Статистическая обработка проводилась с помощью программы «СТАТИСТИКА-7». Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования нами установлено, что в 1-й группе пациентов с инфарктом миокарда показатели ЦИ ниже, чем в контрольной группе (в группе здоровых пациентов – $1,34 \pm 0,1$), а в группе пациентов с желудочковыми тахикардиями показатели ЦИ достоверно ниже ($1,0 \pm 0,15$) по сравнению с группой пациентов с инфарктом миокарда без жизнеугрожающих желудочковых тахикардий – $1,16 \pm 0,08$ (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика циркадного индекса у пациентов с инфарктом миокарда

Группа пациентов	Количество пациентов	ЦИ
С инфарктом миокарда без желудочковых тахикардий	48	* $1,16 \pm 0,08$
С инфарктом миокарда с желудочковыми тахикардиями	32	* $1,0 \pm 0,15$
Контрольная группа	47	$1,34 \pm 0,1$

* $p < 0,05$ при сравнении с контролем.

Мы предполагаем, что ЦИ отражает тяжесть состояния пациента. Анализ данного показателя в суточном мониторировании ЭКГ

дает возможность улучшить диагностику потенциально опасных аритмий, повысить эффективность профилактики жизнеугрожаю-

щих желудочковых тахикардий у пациентов с инфарктом миокарда.

При анализе скорректированного QT-интервала было установлено, что в группе пациентов с желудочковыми аритмиями наблюдалось значительное удлинение скорректированного QT-интервала: у мужчин – 500 ± 30 мс, у женщин – 490 ± 30 мс (табл. 2) по сравнению с контрольной группой и группой пациентов с

инфарктом миокарда без жизнеугрожающих желудочковых тахикардий: у мужчин 445 ± 30 мс, у женщин 464 ± 30 мс (в контрольной группе здоровых пациентов – 370 ± 40 мс и 380 ± 50 мс у мужчин и женщин соответственно). Вместе с тем выявлено, что показатели QT-интервала в группе пациентов с инфарктом миокарда, но без жизнеугрожающих аритмий, достоверно выше нормы, чем у пациентов контрольной группы.

Таблица 2

Сравнительная характеристика скорректированного QT-интервала у пациентов с инфарктом миокарда

Группа пациентов	Количество пациентов	Скорректированный QT-интервал, мс	
		муж.	жен.
С инфарктом миокарда без желудочковых тахикардий	48	* 445 ± 30	* 464 ± 20
С инфарктом миокарда с желудочковыми тахикардиями	32	* 500 ± 30	* 490 ± 30
Контрольная группа	47	370 ± 40	380 ± 50

* $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой.

По данным литературы удлинение скорректированного интервала QT развивается при сердечно-сосудистых событиях (острая ишемия и инфаркт миокарда, диффузные поражения миокарда и т.д.), а также при приеме антиаритмических лекарственных препаратов – амиодарон (кордарон), сочетание кордарона с БКК (дилтиазем, верапамил) [3]. Таким образом, удлинение скорректированного QT-интервала в нашем исследовании чаще наблюдалось у пациентов с желудочковыми аритмиями, что согласуется с данными ранее проведенных исследований [3].

Анализ показателей ВСР выявил, что у пациентов с инфарктом миокарда и желудоч-

ковыми тахикардиями были обнаружены низкие значения показателя вариабельности сердечного ритма SDNN – 87 ± 15 мс (табл. 3) по сравнению с группой пациентов с инфарктом миокарда без аритмий или с невыраженными аритмиями: SDNN – 119 ± 18 мс (в контрольной группе здоровых пациентов – 110 ± 12). А показатель ВСР pNN50 одинаково имеет низкие значения по сравнению с контрольной группой: у пациентов 1-й группы без нарушений ритма – $4,5 \pm 0,5\%$, у пациентов 2-й группы с желудочковыми тахикардиями – $4,4 \pm 0,4\%$ (в контрольной группе пациентов – $6,2 \pm 1,5\%$).

Таблица 3

Сравнительная характеристика показателей вариабельности сердечного ритма SDNN и pNN

Группа пациентов	Количество пациентов	Показатели ВСР	
		SDNN, мс	pNN50, %
С инфарктом миокарда без желудочковых тахикардий	48	* 119 ± 18	* $4,5 \pm 0,5$
С инфарктом миокарда с желудочковыми тахикардиями	32	* 87 ± 15	* $4,4 \pm 0,4$
Контрольная группа	47	110 ± 12	$6,2 \pm 1,5$

* $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой.

Увеличение параметров временного анализа ВСР связано с усилением парасимпатических влияний, а снижение – с активацией симпатического тонуса [5,6]. Ритм расценивали как ригидный при значении SDNN менее 50 мс, значения SDNN менее 90 мс свидетельствовали о снижении ВСР [1,2].

Оценка данных показателей вариабельности ритма у пациентов с инфарктом миокарда и желудочковыми тахикардиями указывает на преобладание симпатического звена ВНС, что, возможно, и является одной из предпосылок данных аритмий. По данным литературы

установлено, что в отношении риска внезапной смерти специфичность низкого значения SDNN соответствует $84,7\%$, что согласуется с полученными нами результатами [5].

Выводы

У пациентов с ИМ и НРС показатели ЦИ и ВСР значимо снижены, а показатели скорректированного QT-интервала повышены по сравнению с группой пациентов с ИМ и без НРС и пациентов контрольной группы. Эти показатели можно использовать в оценке степени тяжести пациента и коррекции лечения.

Сведения об авторах статьи:

Николаева Ирина Евгеньевна – к.м.н., главный врач ГБУЗ «Республиканский кардиологический центр». Адрес: г. Уфа, 450106, ул. Степана Кувыкина, 96. Тел./факс: 8(347)255-50-39. E-mail: ufa.rkc@doctorrb.ru.

Червякова Клара Владимировна – зав. отделением функциональной диагностики ГБУЗ «Республиканский кардиологический центр». Адрес: г. Уфа, 450106, ул. Степана Кувыкина, 96.

Нуртдинова Эльвира Гайнисламовна – к.м.н., доцент кафедры клинической функциональной диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. E-mail: azanurt@mail.ru.

Фахретдинова Алина Иршатовна – врач отделения функциональной диагностики ГБУЗ «Республиканский кардиологический центр». Адрес: г. Уфа, 450106, ул. Степана Кувыкина, 96. E-mail: alina.magazova89@mail.ru.

Мустафина Айгуль Радиковна – врач отделения функциональной диагностики ГБУЗ «Республиканский кардиологический центр». Адрес: г. Уфа, 450106, ул. Степана Кувыкина 96. E-mail: ms.aigulka@bk.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арбошвили, Г.Н. Вариабельность ритма сердца при хронической сердечной недостаточности и ее роль в прогнозе заболеваний / Г.Н. Арбошвили [и др.] // Кардиология. – 2006. – № 12. – С. 4-11.
2. Баевский, Р.М. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: методические рекомендации / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов, Л.В. Чирейкин // Вестник аритмологии. – 2001. – № 24. – С. 65-83.
3. Тайжанова, Д.Ж. Синдром удлиненного интервала QT: вопросы диагностики и лечения / Д.Ж. Тайжанова, Ю.Л. Романок // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – №3-2. – С. 218-221.
4. Клиническое значение изменений циркадного ритма сердца при холтеровском мониторировании [Электронный ресурс] / Л.М. Макаров URL: <http://m.med2000.ru/perevod/article255.htm>
5. Габиева, М.Г. Анализ variability сердечного ритма – метод изучения функционального резерва сердечно-сосудистой системы / М.Г. Габиева, Н.И. Кудрявцева // Материалы VIII Всероссийской научно-практической конференции по функциональной диагностике, Москва – 2007. – С.173 – 175.
6. Морозова, О.И. Клиническая оценка показателей variability ритма сердца больных с различными формами ишемической болезни сердца / О.И. Морозова [и др.] // Вестник аритмологии – 1999. – № 12. – С.20-25.
7. Макаров, Л.М. Холтеровское мониторирование. – М.: Издательство Медпрактика, 2008. – 504 с.

REFERENCES

1. Arboshvili G.N. [et al.] Variabel'nost' ritma serdca pri khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti i ee rol' v prognoze zabolevanij (The heart rate variability in chronic heart failure and its role in prognosis of disease progression). Kardiologiya. 2006, № 12, p. 4-11. (in Russian)
2. Baevskij, R.M., Ivanov G.G., Chirejkin L.V. Analiz variabel'nosti serdechnogo ritma pri ispol'zovanii razlichny'x e'lektrokardiograficheskix sistem: metodicheskie rekomendacii (Analysis of heart rate variability using different electrocardiographic systems: guidelines) Journal of arrhythmology, 2001, № 24, C. 65-83. (in Russian)
3. Taizhanova, D.Z., Romaniuk Y.L. Syndrome of the qt interval prolongation: diagnosis and treatment. Mezhduнародnyj zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovanij. 2015, № 3-2, p. 218-221. (in Russian)
4. Makarov, L.M. Klinicheskoe znachenie izmenenij tsirkadnogo ritma serdtsa pri kholterovskom monitorirovanii Available at: <http://m.med2000.ru/perevod/article255.htm>(in Russian)
5. Gabieva, M.G., Kudryavtseva N.I. Analiz variabel'nosti serdechnogo ritma – metod izucheniya funktsional'nogo rezerva serdechno-sosudistoj sistemy (Heart rate variability analysis – a method of studying the functional reserve of the cardiovascular system) Materialy VIII Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferentsii po funktsional'noj diagnostike, Moscow, 2007, p. 173-175. (in Russian)
6. Morozova, O.I. [et al.] Klinicheskaya otsenka pokazatelej variabel'nosti ritma serdtsa bol'nykh s razlichnymi formami ishemicheskoy bolezni serdtsa (Clinical evaluation of heart rate variability indices in patients with different forms of coronary heart disease). Journal of arrhythmology, 1999, № 12, C.20-25. (in Russian)
7. Makarov, L.M. Kholterovskoe monitorirovanie (Holter monitoring). Moscow, Medpraktika, 2008, 504 p. (in Russian)

УДК 616.1

© Коллектив авторов, 2018

Н.А. Трофимов¹, А.Г. Драгунов¹, И.П. Ефимова¹,
Р.В. Айманов², В.А. Ананко², И.Г. Озашвили²

ЧЕТЫРЕХЛЕТНИЙ ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

¹БУ «Республиканский кардиологический диспансер»

Минздрава Чувашской Республики, г. Чебоксары

²ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского», г. Москва

Цель исследования – анализ эффективности процедуры MazeIV при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения (ИК). Проанализировано хирургическое лечение 102 пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), которым одновременно с основным этапом операции выполнена процедура MazeIV в условиях ИК. За исследуемый период, до 48 месяцев, синусовый ритм сохранился у 63(61,8%) пациентов, рецидив ФП диагностирован у 39 пациентов. Контрольное ЭхоКГ показало сокращение размеров левого предсердия и левого желудочка сердца, улучшение сократимости миокарда левого желудочка и снижение легочной гипертензии. В ходе исследовательской работы проведен также анализ эффективности превентивного насыщения амиодароном у пациентов до операции в отличие от пациентов, у которых амиодарон применялся только в послеоперационном периоде. Получены достоверно лучшие результаты в группе пациентов с превентивным насыщением амиодароном до операции по снижению числа рецидивов ФП (более чем в 3 раза) и аритмических осложнений (более чем в 2 раза). Также выявлены достоверные предикторы рецидива ФП: давность аритмического анамнеза более 2 лет и исходная дилатация левого предсердия более 5,5 см.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, процедура Maze IV, радиочастотная абляция.

N.A. Trofimov, A.G. Dragunov, I.P. Efimova, R.V. Aimanov, V.A. Ananko, I.G. Ozashvili
**4-YEAR EXPERIENCE OF SURGICAL TREATMENT OF ATRIAL FIBRILLATION
IN CARDIAC SURGERY PATIENTS WITH CARDIOPULMONARY BYPASS**

The aim is to analyze the effectiveness of MazeIV procedure in cardiac surgery under bypass conditions. The work analyzes surgical treatment of 102 patients with atrial fibrillation (AF), who underwent simultaneous with the main phase of the operation

MazeIV procedure under bypass conditions. During the study period, up to 48 months, sinus rhythm was maintained in 63 (61.8%) patients, AF relapse was diagnosed in 39 patients. Control echocardiography showed a reduction in the size of the left atrium and left ventricle of the heart, an improvement in the contractility of the left ventricle myocardium and a decrease in pulmonary hypertension. The study also analyzed the effectiveness of preventive saturation of patients with amiodarone before the surgery, in contrast to patients in whom amiodarone was used only in the postoperative period. Significantly best results were obtained in the group of patients with amiodarone saturation before surgery for AF relapses (more than 3 times) and for arrhythmic complications (more than 2 times). Reliable predictors of recurrence of AF in the form of an arrhythmic anamnesis more than 2 years ago and initial dilatation of the left atrium more than 5.5 cm were also revealed.

Key words: atrial fibrillation, MazeIV procedure, radiofrequency ablation.

Нарушения ритма по типу фибрилляции предсердий (ФП) являются важнейшей актуальной проблемой современной кардиохирургии и аритмологии вследствие широкого распространения – до 1–2% случаев в популяции, причем с возрастом заболеваемость данной патологией возрастает [1].

У пациентов с патологией митрального клапана ФП встречается в 30–84% случаев [2], кроме того, возникновение ФП после коррекции клапанной патологии у пациентов с исходным синусовым ритмом по данным различных исследований варьирует от 20 до 50% [3].

По данным зарубежных экспертов на лечение пациентов с ФП ежегодно расходуется в США 26 млрд. долларов и 3,2 млрд. евро в Европе [4–6]. ФП в настоящее время в популяции диагностирована более чем у 6 млн. европейцев и более чем у 2,5 млн. американцев, и в следующие 40–50 лет ожидается увеличение данной патологии в 1,5–3 раза [7].

На протяжении длительного времени не выяснен точный патогенез образования ФП. Было предложено несколько теорий: образование множественных волн возбуждения, электрические фокальные разряды, компонент образования кругов re-entry с фибрилляторным проведением [8].

Современная теория возникновения и поддержания ФП подразумевает наличие автономной нервной системы (ганглионарные плексусы), триггерной и эктопической фокусной активности и, как следствие, образование повторных кругов возбуждения (re-entry-механизм). Причинами электрофизиологического изменения ткани миокарда предсердий принято считать ишемию, воспаление, гипертрофию и фиброз. При гипертрофии миокарда применен термин «критическая» масса фибриллирующего предсердного миокарда, которая способствует возникновению повторных кругов возбуждения [9,10].

Возникновение ФП у кардиохирургических больных тесно коррелирует с возрастанием риска тромбоэмболических осложнений, высоким риском внезапной сердечной смерти и нарастанием ХСН [11]. Риск острого нарушения мозгового кровообращения при ФП также возрастает в 2–5 раз [4,12].

На основании ряда исследований было доказано, что отягощенный аритмический анамнез у больных с митральной недостаточностью способствует снижению общей выживаемости после хирургической коррекции патологии митрального клапана [13–17].

Процедура MazeIV является золотым стандартом и согласно последним рекомендациям Американской коллегии кардиологов (ACC), и Американской ассоциацией сердца (AHA), при выполнении кардиохирургических операций показана также хирургическая коррекция ФП (уровень доказательств C) [18,19]. Часто при образовании ФП на фоне клапанной патологии сердца наряду с коррекцией дисфункции клапанного аппарата необходимо выполнять процедуру MAZE-IV посредством радиочастотного воздействия в совокупности с антиаритмической терапией.

Основными предикторами возобновления ФП после хирургической коррекции патологии клапанного аппарата принято считать длительность ФП более 1 года и увеличение левого предсердия более 5 см [20,21].

При патологии митрального клапана давность аритмического анамнеза даже более 3 месяцев может способствовать рецидиву ФП после операции. Возобновление ФП в послеоперационном периоде встречается у 80% пациентов с зарегистрированным эпизодом ФП до операции больше 3 месяцев и ни у одного из больных – при давности аритмического анамнеза менее 3 месяцев [22].

В настоящее время хирургическое лечение ФП при патологии клапанного аппарата с высокой вероятностью (до 95%) позволяет восстановить стойкий синусовый ритм [1, 12].

Основные методы современной хирургической коррекции ФП – это эндоваскулярные вмешательства посредством катетерной абляции и хирургические методы лечения данной аритмии. Такие эндоваскулярные вмешательства как радиочастотные воздействия на левое предсердие (радиочастотная абляция ганглионарных сплетений, изоляция легочных вен при помощи баллонного катетера и локальная фокусная абляция) используются при пароксизмальной и персистирующей ФП, в то время как при трепетании предсердий приме-

няют абляцию кава-трикуспидального истмуса в правом предсердии [23].

Хирургическое лечение сопутствующей ФП при оперативном вмешательстве по поводу клапанной патологии сердца в условиях ИК согласно отечественным рекомендациям ВНОА относится ко IIa классу рекомендаций [12]. Это обусловлено увеличением длительности оперативного вмешательства и, как следствие, временем ИК, возрастанием рисков интра- и послеоперационных осложнений, что требует тщательного отбора пациентов на комбинированное хирургическое вмешательство [24].

Цель исследования – провести анализ эффективности одномоментной процедуры MazeIV при кардиохирургических операциях в условиях ИК.

Материалы и методы

Проведен анализ хирургического лечения 102 пациентов с ФП в период с 2013 по 2017 гг., которым выполнена процедура MazeIV в условиях ИК при помощи радиочастотного деструктора Atri Cure под контролем трансмуральности. Средний возраст пациентов составил 53 ± 4 года (от 24 до 74 лет), мужчин – 65, женщин – 37.

Основные ЭхоКГ-показатели до операции представлены в табл. 1.

Таблица 1

Показатель	Значения
Средний возраст, лет	$53,4 \pm 6,32$ (от 24 до 74)
Мужчины/женщины, чел.	65/37
ЛП, см	4,1 - 8,1 (ср.- $5,6 \pm 0,81$)
КДР ЛЖ, см	4,2 - 7,7 (ср.- $5,2 \pm 0,54$)
КСР ЛЖ, см	2 - 5,3 (ср.- $3,53 \pm 0,51$)
ФИ ЛЖ, %	36 - 77 (ср.- $57,11 \pm 8,32$)
ЛГ, мм рт. ст.	От 19 до 93 ($41,3 \pm 14,3$)

У всех пациентов отмечались исходная дилатация размеров левого предсердия, увеличение полости левого желудочка, а также высокая степень легочной гипертензии

Длительно персистирующая ФП диагностирована у 77 больных продолжительностью от 12 месяцев до 15 лет, у 10 больных наблюдалась персистирующая ФП предсердий продолжительностью от 6 месяцев до 2 лет, пароксизмальная форма выявлена у 15 пациентов продолжительностью от 24 до 36 месяцев. У 12 пациентов выявлены пароксизмы трепетания предсердий, 17 больным была выполнена левопредсердная процедура MazeIV, в 85 случаях проведена биатриальная MazeIV. По нозологии пациенты были распределены следующим образом: хроническая ревматическая болезнь сердца – 54, синдром соединительно-тканной дистрофии – 23; ИБС – 17; дефект межпредсердной перегородки – 6;

острый инфекционный эндокардит – 2. Всем пациентам в первые 7-10 дней после операции с целью снижения риска рецидива ФП проводилась биполярная эпикардальная стимуляция ЭКС в режиме DDD. Из антиаритмических препаратов использовался кордарон по общепринятой схеме.

Хирургическое вмешательство заключалось в коррекции клапанной патологии, реваскуляризации пораженных бассейнов коронарных артерий или устранении дефектов. Одномоментно была выполнена процедура Maze IV при помощи биполярного деструктора AtriCure под контролем трансмуральности.

Статистический анализ материалов производили с использованием компьютерной программы SPSS.Statistics 17.0.0, Word Excell. Для сравнения двух показателей применяли критерий χ^2 . Значения $p < 0,05$ считали статистически достоверными.

Результаты и обсуждение

Летальных исходов у исследуемых пациентов не зарегистрировано. За исследуемый период наблюдения пациентов до 48 месяцев синусовый ритм сохранился у 63(61,8%) пациентов, рецидив ФП диагностирован у 39 пациентов. В послеоперационном периоде пароксизмы ФП выявлены у 26 больных, на фоне медикаментозной кардиоверсии пароксизмы ФП купированы у 16 пациентов. У оставшихся 10 пациентов попытки медикаментозной и электрической кардиоверсий были безуспешными и не позволили восстановить синусовый ритм. Через 2-3месяца после операции на фоне отсутствия адекватного приема антиаритмической терапии выявлен рецидив ФП еще у 6 больных. Примечательно, что в остальных 18 случаях рецидив ФП диагностирован через 18-24 месяца после оперативного лечения на фоне отмены приема антиаритмических препаратов, а у оставшихся 5 пациентов – через 30-42 месяца (рис. 1), что подчеркивает необходимость продления антиаритмической терапии.

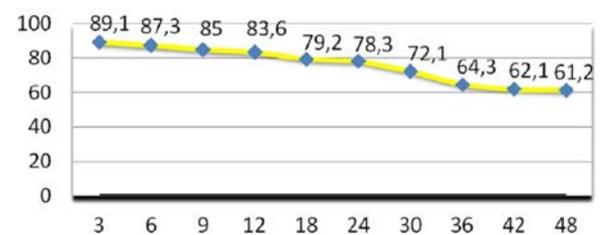


Рис. 1. Четырехлетняя сохранность синусового ритма у исследуемых пациентов

Контрольное ЭхоКГ показало сокращение размеров левого предсердия и левого желудочка сердца, улучшение сократимости

миокарда левого желудочка и снижение легочной гипертензии (рис. 2).

В ходе исследовательской работы также проведен анализ эффективности превентивного насыщения амиодароном пациентов до операции в отличие от пациентов, у которых амиодарон применялся только в послеоперационном периоде.

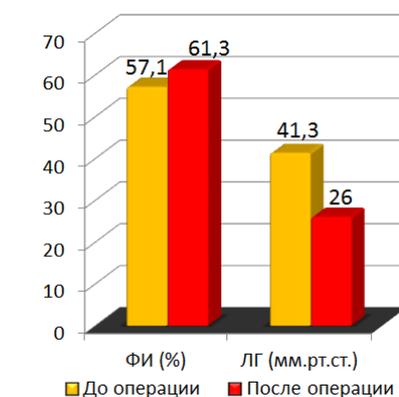
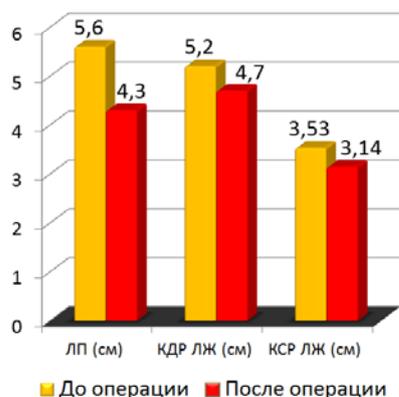


Рис. 2. Динамика основных ЭхоКГ-показателей исследуемых пациентов

Получены достоверно лучшие результаты в группе пациентов с превентивными насыщением амиодароном до операции по снижению числа рецидивов ФП (более чем в 3 раза) и аритмических осложнений (более чем в 2 раза) по сравнению с контрольной группой (табл. 2).

Таблица 2

Влияние превентивного назначения амиодарона на вероятность рецидива ФП и аритмические послеоперационные осложнения

Показатель	Группа с насыщением амиодароном до операции, n = 22	Группа с применением амиодарона после операции, n = 42	$p\chi^2$
Восстановление синусового ритма после снятия зажима с аорты	15 (68,2%)	25 (59,5%)	0,497
Осложнения в интраоперационном периоде			
синусовая брадикардия < 55уд/мин	6 (27,3%)	5 (12%)	0,122
фибриляция желудочков	1 (4,5%)	6 (14,3%)	0,406*
предсердный ритм	0 (0%)	1 (2,4%)	1,0*
фибриляция предсердий	0 (0%)	5 (11,9%)	0,155*
наличие хотя бы одного из осложнений интраоперационного периода	7 (31,8%)	17 (40,1%)	0,497
Осложнения в послеоперационном периоде			
синусовая брадикардия < 55уд/мин	2 (9,1%)	9 (21,4%)	0,304*
синоатриальная блокада	0 (0%)	1 (2,4%)	1,0*
атриовентрикулярная блокада, в том числе с потребностью в элетрокардиостимуляторе	1 (4,6%) 1 (4,6%)	4 (9,5%) 1 (2,4%)	0,652* 1,0*
пароксизмы ФП, в том числе с рецидивом длительно персистирующей ФП	4 (18,2%) 2 (9,1%)	14 (33,3%) 14 (33,3%)	0,251 0,038*
наличие хотя бы одного из аритмических осложнений раннего послеоперационного периода	7 (31,8%)	28 (66,7%)	0,008
Летальность	0	0	1,0

* различия достоверны

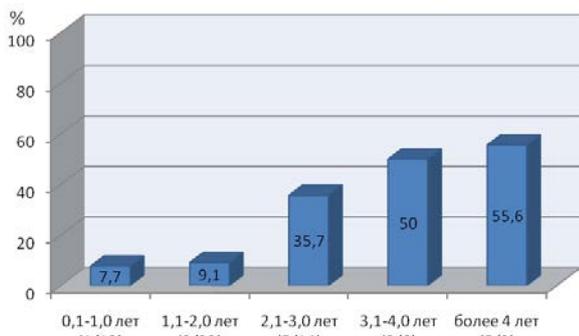


Рис. 3. Риск рецидива ФП в зависимости от продолжительности аритмического анамнеза (> 2 лет, $p\chi^2=0,001$; OR-5,2)

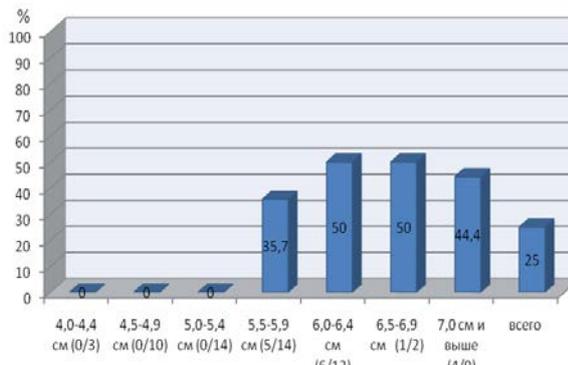


Рис. 4. Риск рецидива ФП в зависимости от исходных размеров ЛАП (> 5,5см, $p\chi^2<0,001$)

При анализе случаев рецидива ФП выявлены достоверные предикторы рецидива в виде давности аритмического анамнеза более 2 лет (рис. 3) и исходной дилатации левого предсердия более 5,5 см (рис. 4).

Выводы

1. Радиочастотная абляция по схеме MazeIV является эффективным и безопасным методом хирургической коррекции ФП у пациентов с клапанной патологией сердца и ИБС и позволяет сохранить синусовый ритм до 61,8% при наблюдении до 48 месяцев.

2. Применение превентивного насыщения амиодароном позволяет снизить риск рецидива фибрилляции предсердий (p-0,038) и уменьшить аритмические осложнения в послеоперационном периоде (p-0,008).

3. Основными предикторами рецидива фибрилляции предсердий у кардиохирургических больных является исходная дилатация полости левого предсердия более 5,5см ($p\chi^2 < 0,001$) и давность аритмического анамнеза 2 года и более ($p\chi^2 < 0,001$).

Сведения об авторах статьи:

Трофимов Николай Александрович – к.м.н., врач – сердечно-сосудистый хирург БУ «Республиканский кардиологический диспансер» Минздрава Чувашии. Адрес: 428020, г. Чебоксары, ул. Федора Гладкова, 29 А. Тел.: 8(8352)56-10-03. E-mail: nikolai.trofimov@mail.ru.

Драгунов Андрей Геннадьевич – к.м.н., руководитель отделения кардиохирургии №21 БУ «Республиканский кардиологический диспансер» Минздрава Чувашии. Адрес: 428020, г. Чебоксары, ул. Федора Гладкова, 29 А. Тел.: 8(8352)56-10-03.

Ефимова Ирина Петровна – главный врач, врач – кардиолог БУ ЧР «Республиканский кардиологический диспансер» Минздрава Чувашии. Адрес: 428020, г. Чебоксары, ул. Федора Гладкова, 29 А. Тел.: 8(8352) 56-10-03.

Айманов Руслан Васильевич – врач – сердечно-сосудистый хирург ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». Адрес: 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2. Тел.: 8(495)631-72-23. E-mail: babokin@bk.ru.

Ананко Вадим Александрович – врач – сердечно-сосудистый хирург ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». Адрес: 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2. Тел.: 8(495)631-72-23. E-mail: babokin@bk.ru.

Озашвили Ирма Гивиевна – врач – сердечно-сосудистый хирург ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». Адрес: 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2. Тел.: 8(495)631-72-23. E-mail: babokin@bk.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Сулимов, В.А. Перспективы лечения пациентов с фибрилляцией предсердий / В.А. Сулимов, А.С. Лишута, // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – № 7 (3). – С. 323-333.
- Hazards of post-operative atrial arrhythmias. / L. L. Creswell [et al.] // Ann Thorac Surg. – 1993. – Vol.56. – P. 539-549.2.
- Патогенез, профилактика и лечение фибрилляции предсердий после кардиохирургических вмешательств / N. Echahidi [et al.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2014. – № 3. – С. 87-96.
- Guidelines for the management of atrial fibrillation / Camm J. [et al.] // European Heart Journal. – 2010. – № 31. – P. 2123-2429.
- The costs of atrial fibrillation in patient with cardiovascular comorbidities – a longitudinal analysis of German health insurance data. / T. Reinold [et al.] // Europace, 2011. – № 13. – P. 1275-1280.
- Costs of atrial fibrillation in five European countries: results from the Euro Heart Survey on atrial fibrillation / A. Ringborg [et al.] // Europace, 2008. – № 10. – P. 403-411.
- Lev, S. Changing epidemiology of atrial fibrillation / S. Lev // Europace, 2013. – № 15. – P. 465-466.
- Петш, А. И. Катетерная абляция фибрилляции предсердий / А. И. Петш, А.И. Оферкин – Томск: СибГМУ, 2013. – 448 с.
- Хирургическое лечение сложных нарушений ритма у пациентов с митральной недостаточностью неишемической этиологии / Н.А. Трофимов [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2015. – № 38. – С. 64-72.
- Эффективность оперативного лечения митральной недостаточности с фибрилляцией предсердий неишемической этиологии / Н.А. Трофимов [и др.] // Медицинский альманах. – 2014. – № 5 (35). – С. 165-169.
- Улучшение результатов хирургической коррекции сложных нарушений ритма и профилактика их рецидива у кардиохирургических пациентов / Н.А. Трофимов [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2015. – № 38. – С.74-80.
- Ревшвили, А.Ш. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств / А.Ш. Ревшвили, И.В. Антонченко, А.В. Ардашев – М., 2011. – 243 с.
- The significance of preoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: preoperative atrial fibrillation - still underestimated opponent / Banach M. [et al.] // Europace, 2008. – Vol. 10. – P. 266-1270.
- Impact of Cox maze procedure on outcome in patients with atrial fibrillation and mitral valve disease / Bando K. [et al.] // J Thorac Cardiovasc Surg, 2002. – Vol. 124. – № 3. – P. 83-575.
- Babokin, V. Surgical ventricular reconstruction with endocardectomy along radiofrequency ablation-induced markings / V. Babokin, V. Shipulin, R. Batalov, S. Popov // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2013. – Vol. 146(5). – P. 1133-8.
- Fawzy M.E. Mitral balloon valvotomy, long-term results, its impact on severe pulmonary hypertension, severe tricuspid regurgitation, atrial fibrillation, left atrial size, left ventricular function // The Egyptian Heart Journal. – 2014. – Vol. 66. – № 2. – P. 133-138.
- Echocardiographic prediction of left ventricular function after correction of mitral regurgitation: results and clinical implications / Enriquez-Sarano M. [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 1994. – Vol 24. – P. 1536-1543.
- Surgical ablation of atrial fibrillation trends and outcomes in North America / Ad N. Suri R.M [et al.] // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2012. – Vol. 144. – P. 1051-1060.
- 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society / January C. T. [et al.] // Circulation. – 2014. – Vol. 130. – P. 2071-2104.
- Chen, M.C. Surgical Treatment of Atrial fibrillation with Concomitant Mitral Valve Disease: An Asian Review / M.C. Chen, J.P. Chang, Y.L. Chen // Ann Thorac Cardiovasc Surg. – 2011. – Vol. 17. – № 2. – P. 148-152.
- Nitta, T. Surgery for Atrial Fibrillation // Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2005. – №11 (3). – P. 148-152.
- Chua, Y.L. Outcome of mitral valve repair in patients with preoperative atrial fibrillation: should the maze procedure be combined with mitral valvuloplasty? / Y.L. Chua, H. V. Schaff, J.J. Moris // J Thorac Cardiovasc Surg. – 1994. – Vol. 107. – P. 408-415.
- Филатов, А.Г. Отдаленные результаты применения конвергентных методик радиочастотной абляции левого предсердия у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий / А.Г. Филатов, А.С. Ковалев // Анналы аритмологии. – 2012. – № 3. – С. 22-30.

24. Артеменко, С.Н. Оценка проаритмогенных эффектов после различных методик радиочастотной катетерной абляции фибрилляции предсердий и фибрилляции предсердий / С.Н. Артеменко, А.Б. Романов, В.В. Шабанов // Патология кровообращения и кардиохирургия. –2013. – № 1. – С. 33-38.

REFERENCES

- Sulimov V.A., Lishuta A.S. Perspektivy lecheniya pacientov s fibrillyaciej predserdij. Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii, 2011. – № 7 (3). – S. 323-333. (in Russian)
- Creswell L. L., Schuessler R. B., Rosenbloom M. et al. Hazards of post-operative atrial arrhythmias. Ann Thorac Surg., 1993, Vol.56, P. 539-549. (in English)
- Echahidi, N., Pibarot P., O'Hara G. [et al.] Patogenez, profilaktika i lechenie fibrillyacii predserdij posle kardiohirurgicheskikh vmeshatel'stv (Pathogenesis, prevention and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery). Patologiya krovoobrashcheniya i kardiohirurgiya, 2014, № 3, p. 87-96. (in Russian)
- Camm J., Kirchhof P., Lip G.Y.H. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. European Heart Journal, 2010, №. 31, P. 2123-2429. (in English)
- Reinold T., Linding C., Willich S.N. et al. The costs of atrial fibrillation in patient with cardiovascular comorbidities – a longitudinal analysis of German health insurance data. Europace, 2011, №13, P. 1275-1280. (in English)
- Ringborg A., Nieuwlaat R., Lindgren P. et al. Costs of atrial fibrillation in five European countries: results from the Euro Heart Survey on atrial fibrillation Europace, 2008, № 10, P. 403-411. (in English)
- Lev S. Changing epidemiology of atrial fibrillation. Europace, 2013, № 15, P. 465-466. (in English)
- Petsh A. I., Oferkin A.I. Kateternaya ablaciya fibrillyacii predserdij (Catheter ablation of atrial fibrillation), Tomsk, SibGMU, 2013, 448 p. (in Russian)
- Trofimov N.A., Medvedev A.P., Babokin V.E., Demarin O.I., Zhamlikhanov N.K., Dragunov A.G., Gartfelder M.V., Nikolaeva O.V., Dragunova M.V., Eldyrev A.Y., Vladimirova T.N. surgical treatment of complex arrhythmias in patients with non-ischemic mitral insufficiency. Almanac of Clinical Medicine. 2015;(38):64-73. (In Russ.) DOI:10.18786/2072-0505-2015-38-64-73
- Trofimov N.A., Medvedev A.P., Babokin V.E., Zhamlikhanov N.Kh., Dragunov A.G., Gartfelder M.V., Nikolaeva O.V., Dragunova M.V. Efficiency of surgical treatment of mitral insufficiency with atrial fibrillation of nonischemic etiology. Medical Almanac, 2014, № 5 (35), p. 165-169. (in Russian)
- Trofimov N.A., Medvedev A.P., Babokin V.E., Demarin O.I., Zhamlikhanov N.K., Dragunov A.G., Gartfelder M.V., Nikolaeva O.V., Dragunova M.V. relapse prevention and improvement of results of complex arrhythmias' surgical correction in cardiac patients. Almanac of Clinical Medicine. 2015;(38):74-80. (In Russ.) DOI:10.18786/2072-0505-2015-38-74-8012.
- Revishvili A.SH., Antonchenko I.V., Ardashev A.V. Klinicheskie rekomendacii po provedeniyu ehlektrofiziologicheskikh issledovaniy, kateternoj ablyacii i primeneniyu implantiruemykh antiaritmicheskikh ustrojstv (Clinical recommendations for electrophysiological studies, catheter ablation and implantable antiarrhythmic devices). Moscow, 2011, p. 112-243. (in Russian)
- Banach M., Mariscalco G., Ugurlucan M. et al. The significance of preoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: preoperative atrial fibrillation - still underestimated opponent. Europace, 2008, Vol. 10, P. 266-270. (in English)
- Bando K., Kobayashi J., Kosakai Y. et al. Impact of Cox maze procedure on outcome in patients with atrial fibrillation and mitral valve disease. J Thorac Cardiovasc Surg, 2002, Vol. 124, № 3, P. 83-575. (in English)
- Babokin V., Shipulin V., Batalov R., Popov S. Surgical ventricular reconstruction with endocardectomy along radiofrequency ablation-induced markings. J Thorac Cardiovasc Surg, 2013, vol. 146(5), p. 1133-8. (in English)
- Fawzy M.E. Mitral balloon valvotomy, long-term results, its impact on severe pulmonary hypertension, severe tricuspid regurgitation, atrial fibrillation, left atrial size, left ventricular function. The Egyptian Heart Journal, 2014, Vol. 66, № 2, P. 133-138. (in English)
- Enriquez-Sarano M., Tajik A.J., Schaff H.V. et al. Echocardiographic prediction of left ventricular function after correction of mitral regurgitation: results and clinical implications. J Am Coll Cardiol, 1994, Vol 24, P. 1536-1543. (in English)
- Ad N., Suri R.M., Gammie J.S. et al. Surgical ablation of atrial fibrillation trends and outcomes in North America. J Thorac Cardiovasc Surg., 2012, Vol. 144, P. 1051-1060. (in English)
- January C. T., Wann L.S., Alpert J.S. et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation, 2014, Vol. 130, P. 2071-2104.
- Chen M.C., Chang J.P., Chen Y.L. Surgical Treatment of Atrial fibrillation with Concomitant Mitral Valve Disease: An Asian Review. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2011, Vol. 17, № 2, P. 148-152.
- Nitta T. Surgery for Atrial Fibrillation. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2005, №11 (3), P. 148-152.
- Chua Y.L., Schaff H. V., Orszulak T.A., Morris J.J. Outcome of mitral valve repair in patients with preoperative atrial fibrillation: should the maze procedure be combined with mitral valvuloplasty? J Thorac Cardiovasc Surg, 1994, Vol. 107, P. 408-415.
- Filatov A.G., Kovalev A.S. Remote Results of the Application of the Convergent Methods of Left Atrial Radiofrequency Ablation in Patients with Different Atrial Fibrillations. Annaly aritmologii, 2012, № 3, p. 22-30.
- Artemenko S.N., Romanov A.B., SHabanov V.V. Ocenka proaritmogennykh ehffektov posle razlichnykh metodik radiochastotnoj kateternej ablyacii fibrillyacii predserdij (Evaluation of proarrhythmogenic effects after different techniques of atrial fibrillation catheter ablation). Patologiya krovoobrashcheniya i kardiohirurgiya., 2013, № 1, p. 33-38.

УДК 617.55-007.43-089.844-06-7-08:615.849.19

© В.С. Пантелеев, В.А. Заварухин, М.П. Погорелова, 2018

В.С. Пантелеев^{1,2}, В.А. Заварухин², М.П. Погорелова^{1,2} ИСПОЛЬЗОВАНИЕ УЛЬТРАЗВУКА ПРИ УДАЛЕНИИ ИНФИЦИРОВАННЫХ СЕТЧАТЫХ ИМПЛАНТАТОВ ПОСЛЕ ГЕРНИОПЛАСТИКИ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», г. Уфа

Раневые осложнения, в том числе связанные с бактериальной инфекцией, возникающие после установки сетчатых имплантатов при герниопластике, представляют собой серьезную проблему, не имеющую однозначного подхода к ее решению. Авторами предложена оригинальная методика удаления инфицированных и не поддающихся консервативному ле-

чению сетчатых имплантатов при помощи ультразвука. Результаты проведенного исследования показали, что применение ультразвуковой кавитации раствора антисептика позволяет добиться деликатного отделения инфицированных сетчатых имплантатов от брюшной стенки без ее повреждения с хорошим бактерицидным эффектом. Малотравматичное отделение «сетки» удается за счет четкого попадания кавитируемого ультразвуком антисептика в слой между имплантатом и тканями брюшной стенки. Предложенная операция позволяет полностью, без оставления фрагментов извлечь имплантат из сращения его с тканями брюшной стенки без их повреждения, а также достичь эффективной элиминации микроорганизмов. Сохранившиеся в целостности ткани брюшной стенки обеспечивают надежность каркаса и тем самым препятствуют в последующем формированию рецидивных грыж.

Ключевые слова: герниопластика, ультразвук, инфицированные сетчатые имплантаты.

V.S. Panteleev, V.A. Zavarukhin, M.P. Pogorelova

THE USE OF ULTRASOUND WHEN REMOVING INFECTED MESH IMPLANTS AFTER HERNIOPLASTY

Wound complications, associated with bacterial infection, developing after mesh implantation at hernioplasty, present a serious problem, which doesn't have a definite approach to its solution. The authors suggest an original method to remove infected mesh implants using ultrasound. The results of the study show that the use of ultrasound cavitation of antiseptic solution results in delicate separation of infected mesh implants from the abdominal wall without its damage and having a good germ-kill effect. Low-traumatic separation is achieved by means of accurate entering of ultrasound cavitated antiseptic into the layer between the implant and abdominal wall tissues. The proposed technique allows to completely extract the implant from its adhesions with the abdominal wall tissues without damage completely, and to achieve efficient elimination of microorganisms. Preserved abdominal wall tissues ensure the reliability of the framework, and thereby prevent the subsequent formation of recurrent hernia.

Key words: hernioplasty, ultrasound, infected mesh implant.

Раневые осложнения, в том числе связанные с бактериальной инфекцией и возникающие после установки сетчатых имплантатов при герниопластике, представляют собой серьезную проблему, не имеющую однозначного подхода к ее решению [5,6,7]. Хирургу не просто решиться на то, чтобы разрушить ранее им кропотливо созданное, поэтому он применяет максимально все возможное для купирования возникших инфекционных осложнений. Однако понимая, что потенциал консервативных мероприятий исчерпан, а проблема не решена, ему или другому хирургу, работающему в иной медицинской организации, все же приходится прибегать к повторным оперативным вмешательствам. Операции эти связаны с удалением неприжившихся имплантатов, которые в результате инфицирования, как минимум, снижают качество жизни из-за многодневных (месяцы) перевязок и, как максимум, могут привести к развитию флегмоны с некрозом брюшной стенки. Выставив показания к извлечению имплантата («сетка»), хирургу приходится задумываться над тем, как это лучше выполнить, поскольку от момента установки имплантата проходит немало времени и он достаточно прочно фиксируется к окружающим его тканям фиброзно-грануляционными сращениями. Поэтому оперативное пособие, связанное с эксцизией несостоявшихся в связи с инфицированием имплантатов, должно быть акцентировано на том, чтобы:

во-первых, выделить «сетку» полностью без оставления ее фрагментов, скрытых в сращениях, и тем самым не допустить повторных оперативных вмешательств по удалению ее остатков в последующем;

во-вторых, достигнуть эффективного бактерицидного эффекта и максимально воз-

можной некрэктомии в зоне оперативного вмешательства, создавая тем самым условия для регенерации в ране;

в-третьих, избежать большого раневого кровотечения;

в-четвертых, не допустить повреждения жизнеспособных тканей брюшной стенки при выделении имплантата с целью профилактики возможного рецидива образования грыж.

Материал и методы

Нами проанализирован собственный опыт лечения больных, которым в условиях ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова г. Уфы с 2000 по 2017 годы производились оперативные вмешательства, связанные с удалением инфицированных сетчатых имплантатов, установленных ранее по поводу вентральных грыж различной локализации. Почти всем пациентам (99,4%) «протезирующая» герниопластика производилась в других медицинских организациях – центральных районных и городских больницах (ЦРБ и ЦГБ) Республики Башкортостан. Всего же в республике за календарный год в среднем выполняется 8000 герниопластик (130000 – 140000 за 17 лет) при различных вентральных грыжах, что является самой частой, кроме вскрытия гнойников мягких тканей, операцией в общей хирургии. Время от установки имплантата до оперативного лечения по его удалению варьировало от 3-х недель до 1,5 года, в среднем же оно было равно 9 месяцам. В первые 3 недели нами были оперированы 4 больных по экстренным показаниям, связанным с возникновением нагноения послеоперационной раны и развитием флегмоны брюшной стенки. Все остальные больные (n=85) были оперированы в более поздние сроки в связи с неэффективностью консервативного лечения и усталостью самих пациентов от наличия кож-

ных свищей с выделениями, требующими ухода и постоянных перевязок. Всего было оперировано 89 человек, из которых 48 пациентам (группа сравнения) извлечение «сеток» производилось при помощи традиционных хирургических инструментов, а у 41 больного (основная группа) применена разработанная нами методика ультразвуковой эксцизии имплантатов (табл. 1).

Эффект предложенной операции заключается в том, что под действием ультразвуковых волн происходит кавитация жидкой субстанции [3], в наших случаях это 0,2% раствор водного хлоргексидина биглюконата, сопровождающаяся гидравлическими ударами и приводящая к разрушению фиброзно-грануляционных сращений между имплантатом и подлежащими к нему тканями.

Таблица 1

Методы ранее проведенных герниопластик			
Методы герниопластики	Основная группа (n=41)	Группа сравнения (n=48)	Всего (n=89)
Лихтенштейна при паховых грыжах	14	17	31
Радикальная при вентральных грыжах «Onlay»	23	28	51
Паллиативная при вентральных грыжах «Onlay»	3	1	4
Радикальная при вентральных грыжах «Sublay»	1	2	3

Кроме того, что хлоргексидин является жидкой субстанцией для гидравлического удара, он же еще и как антисептик губительно действует на микроорганизмы в зоне оперативного вмешательства. Сама методика оперативного пособия проводилась таким образом, что между установленным имплантатом и окружающими тканями непрерывно подавался 0,2% раствор водного хлоргексидина биглюконата в течение всего ультразвукового воздействия. Количество используемого раствора антисептика зависело от площади брюшной стенки занимаемой имплантатом.

Из 89 пациентов у 51 при вентральных грыжах ранее была выполнена радикальная герниопластика способом «Onlay», что не потребовало какого-либо укрепления брюшной стенки сразу после извлечения имплантатов, поскольку сохранялась ушитая край в край брюшная стенка. У 3-х пациентов, перенесших радикальную герниопластику способом «Sublay», и у 4-х, которым выполнялась паллиативная герниопластика «Onlay», после эксцизии имплантатов пластика брюшной стенки местными тканями сразу не производилась. Благодаря воздействию ультразвука «сетка» отделялась таким образом, что образовавшаяся к этому времени под ней фиброзно-грануляционная ткань оставалась без повреждений и тем самым препятствовала возникновению эвентрации. Рана у этих больных закрывалась путем наложения швов на подкожно-жировую клетчатку и кожу. У 31 больного «сетки» устанавливались по поводу паховых грыж и при их извлечении в связи с инфицированием выполнялось закрытие раны путем послойного ушивания апоневроза наружной косой мышцы живота, подкожно-жировой клетчатки и кожи, при этом пластика задней стенки пахового канала не выполнялась. После операции пациентам основной

группы проводилась ежедневная аппликационная лазеротерапия через повязку длиной волны 0,89 мкм курсом 7-10 процедур.

Результаты и обсуждение

Количество возникших осложнений в ближайшем послеоперационном периоде, а также названия и количество повторных оперативных пособий, направленных на их ликвидацию, представлено в табл. 2. Как уже было отмечено, при извлечении «сетки» очень важно удалить ее полностью, без остатков, которые в случае их оставления в тканях могут поддерживать воспалительный процесс и препятствовать процессу ранозаживления. В основной группе был 1 больной, у которого, несмотря на применение ультразвука, пришлось выполнить повторную эксцизию оставшегося фрагмента «сетки», тогда как в группе сравнения таких пациентов было 6, причем из них: 3 подверглись повторной эксцизии остатков сетки по одному разу каждый; 2 по два раза; 1 – три раза. Другим критерием оценки полученных результатов лечения явилось количество пациентов с вторичным нагноением раны и появлением в ней некрозов, а также число некрэктомий на одного больного. В основной группе был 1 больной с вторичным нагноением и некротизированием раны, очистить которую удалось путем 2-этапных некрэктомий с использованием для этого ультразвука. В группе сравнения таких пациентов было 7, а количество некрэктомий, осуществленных при помощи хирургического кюретажа, составило в среднем по 3 на каждый случай. Раневого кровотечения у пациентов основной группы в послеоперационном периоде не наблюдалось, тогда как в группе сравнения оно возникло в 3-х случаях, в 2-х из которых для его купирования пришлось прибегнуть к гемостазу путем прошивания кровоточащих сосудов. Что касается эвентрации, то нами учитывались только

те ее случаи, когда происходило выпадение большого сальника или внутренних органов за пределы раны (истинная эвентрация). Такие случаи возникли у 1-го пациента основной и у 3-х группы сравнения. Все эти больные подвергались повторным оперативным вмеша-

тельствам – ушиванию брюшной стенки. Причем у 2-х больных группы сравнения устранение эвентрации пришлось выполнять по 2 раза каждому пациенту в связи с несостоятельностью наложенных на брюшную стенку швов при устранении первой эвентрации.

Таблица 2

Послеоперационные осложнения и операции, связанные с их ликвидацией	Основная группа (n=41)	Группа сравнения (n=48)	Всего (n=89)
Неудаленные фрагменты «сеток» (пациенты / повторная эксцизия)	1/1	6/10	7/11
Вторичное нагноение с некрозом раны(пациенты / некрэктомия)	1/2	7/21	8/23
Раневое кровотечение (пациенты / остановка кровотечения прошиванием)	–	3/2	3/2
Эвентрация (пациенты / ушивание)	1/1	3/5	4/6

В отдаленном послеоперационном периоде (от 1 года до 1,5 года) из 89 человек нам удалось осмотреть 74 пациента, у которых мы прежде всего обращали внимание на рецидивное образование грыж, которое диагностиро-

вано у 26 исследуемых (табл. 3). Все больные были оперированы, причем на повторную протезирующую герниопластику согласились только 10 человек, а остальным 16 пациентам выполнена натяжная аутопластика.

Таблица 3

Паховые				Вентральные			
основная группа (n=10)		группа сравнения (n=13)		основная группа (n=24)		группа сравнения (n=27)	
абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
4	40,0	9	69,2	4	16,7	9	33,3

Заключение

Исследование показало, что применение ультразвуковой кавитации раствора антисептика позволяет добиться «деликатного» отделения инфицированных сетчатых имплантатов от брюшной стенки без ее повреждения с хорошим бактерицидным эффектом. Малотравматичное отделение «сетки» удастся за счет четкого попадания кавитируемого ультразвуком антисептика в слой между имплантатом и тканями брюшной стенки, каким являются фиброзно-

гранулезные сращения. Особенно это имеет большое значение у больных, которым выполняется радикальная протезирующая герниопластика при вентральных грыжах способом «Onlay», т.е. тогда, когда имплантат укладывается на брюшную стенку поверх уже наложенных швов, соединяющих апоневроз край в край. В этих случаях отделение «сетки» без повреждения подлежащих тканей брюшной стенки позволяет сохранить каркас, а значит, избежать в последующем рецидива образования грыжи.

Сведения об авторах статьи:

Пантелеев Владимир Сергеевич – д.м.н., профессор кафедры общей хирургии с курсом лучевой диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрав России; зав. отделением лазерной хирургии ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова. Адрес: 450005, г. Уфа, ул. Достоевского, 132. E-mail: w.s.pantelev@ru.

Заварухин Виталий Анатольевич – врач-хирург отделения гнойной хирургии ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова. Адрес: 450005, г. Уфа, ул. Достоевского, 132.

Погорелова Мария Павловна – врач-эндоскопист отделения эндоскопии ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова; аспирант кафедры общей хирургии с курсом лучевой диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрав России. Адрес: 450005, г. Уфа, ул. Достоевского, 132.

ЛИТЕРАТУРА

1. Выбор способа эксплантации при лечении послеоперационных вентральных грыж / А.С. Ермолов [и др.] // Герниология. – 2004. – № 3. – С. 18.
2. Лаврешин, П.М. Дифференцированный подход к лечению послеоперационных вентральных грыж / П.М. Лаврешин, В.К. Гобеджешвили, Т.А. Юсупова // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2014. – № 3. – С. 246-251.
3. Пантелеев, В.С. Применение низкочастотного ультразвука и фотодитазина в сочетании с лазероантибиотикотерапией у больных с гнойно-некротическими ранами / В.С. Пантелеев, В.А. Заварухин, Д.Р. Мушарапов, Г.Н. Чингизова // Казанский медицинский журнал. – 2011. – № 2. – С. 61-63.
4. Тимошин А.Д., Юрасов А.В., Шестаков А.Л. Хирургическое лечение паховых и послеоперационных грыж брюшной стенки. – М.: Триада-Х, 2003. – 144 с.
5. Szczerba, S. Definitive surgical treatment of infected or exposed ventral hernia mesh / S. Szczerba, G. Dumanian // Annals of Surgery. – 2003. – Vol. 237, № 3. P. 437-441.
6. Stoppa, R. Wrapping the visceral sac into a bilateral mesh prosthesis in groin hernia repair // Hernia. – 2003. – Vol. 7. – P. 2-12.
7. Jezupors, A. The analysis of infection after polypropylene mesh repair of abdominal wall hernia / A. Jezupors, M. Mihelons // World J Surgery. – 2006. – Vol. 30, № 12. – P. 2270-2278; discussion 2279-2280.

REFERENCES

1. Ermolov A.S. [et al.] Vybora sposoba ehksplantatsii pri lechenii posleoperatsionnykh ventral'nykh gryzh (The choice of the method of explantation in the treatment of postoperative ventral hernias). *Gerniologiya*, 2004, № 3, p. 18. (in Russian)
2. Lavreshin P.M., Gobedzheshvili V.K., Yusupova T.A. Differentsial'nyj podkhod k lecheniyu posleoperatsionnykh ventral'nykh gryzh (Differential approach to the treatment of postoperative ventral hernias) *Vestnik ehksperimental'noj i klinicheskoy khirurgii*, 2014, № 3, p.246-251. (in Russian)
3. Pantelev V.S., Zavarukhin V.A., Musharapov D.R., Chingizova G.N. Application of low-frequency ultrasound and photoditazin in combination with laser antibiotic therapy in patients with necrotic wounds. *Kazan medical journal*, 2011, № 2, p. 61-63. (in Russian)
4. Timoshin A.D., Yurasov A.V., SHestakov A.L. Khirurgicheskoe lechenie pakhovyykh i posleoperatsionnykh gryzh bryushnoj stenki (Surgical treatment of inguinal and postoperative abdominal wall hernias). Moscow, Triada-KH, 2003, 144 p. (in Russian)
5. Szczerba S., Dumanian G. Definitive surgical treatment of infected or exposed ventral hernia mesh. *Annals of Surgery*, 2003, Vol. 237, № 3, p. 437-441. (in English)
6. Stoppa, R. Wrapping the visceral sac into a bilateral mesh prosthesis in groin hernia repair. *Hernia*, 2003, Vol. 7, p. 2-12. (in English)
7. Jezupors A., Mihelons M. The analysis of infection after polypropylene mesh repair of abdominal wall hernia. *World J Surgery*, 2006, Vol. 30, № 12, p. 2270-2278; discussion 2279-2280. (in English)

УДК 617-089:616.6

© Е.Ю. Сырчин, Р.А. Шарипов, 2018

Е.Ю. Сырчин, Р.А. Шарипов
**ОБОСНОВАНИЕ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ СПИНАЛЬНО-ЭПИДУРАЛЬНОЙ
 АНЕСТЕЗИИ ПРИ РАСШИРЕННЫХ РЕКОНСТРУКТИВНО-ПЛАСТИЧЕСКИХ
 ОПЕРАЦИЯХ В УРОЛОГИИ**

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

Проведена сравнительная оценка клинической эффективности спинально-эпидурального и эпидурального компонентов, сочетанных с общей севофлурановой анестезией у пациентов при радикальной цистэктомии с илеоцистопластикой.

Дизайн исследования – проспективное, контролируемое, нерандомизированное, одноцентровое. В контрольной группе (n=58) проведена эпидуральная анестезия с эндотрахеальной анестезией на основе севофлурана, в основной (n=58) – комбинированная нейроаксиальная блокада с эндотрахеальной анестезией на основе севофлурана.

Интраоперационные изменения гемодинамики и транспорта кислорода у пациентов обеих групп носили однотипный характер, каких-либо межгрупповых различий нами выявлено не было. В наиболее травматичный период операции уровень кортизола и глюкозы был достоверно выше у пациентов контрольной группы. Нами выявлена несостоятельность микроциркуляции в области операционного поля у тех пациентов, которым не применялась спинально-эпидуральная анестезия.

Таким образом, при анестезиологическом обеспечении расширенных, радикальных, реконструктивно-пластических оперативных вмешательств у пациентов с распространенным раком мочевого пузыря более безопасной является комбинированная спинально-эпидуральная анестезия с эндотрахеальной анестезией на основе севофлурана.

Ключевые слова: радикальная цистэктомия, анестезия, спинально-эпидуральная анестезия.

E.Yu. Syrchin, R.A. Sharipov
**RATIONALE FOR SPINAL-EPIDURAL ANESTHESIA DURING EXTENDED
 RECONSTRUCTIVE-PLASTIC OPERATIONS IN UROLOGY**

The authors conducted a comparative assessment of the clinical efficacy of spinal-epidural and epidural components combined with general anesthesia based on sevoflurane in patients with radical cystectomy and simultaneous ileocystoplasty.

Study design – prospective, controlled, non-randomized, single-center. Control group (n=58) underwent epidural anesthesia with endotracheal anesthesia on the basis of sevoflurane. The main group (n=58) had a combination of neuroaxial blockade with endotracheal anesthesia on the basis of sevoflurane.

Dynamics of intra-operative hemodynamics and oxygen transport in patients of two groups were similar in nature; no inter-group differences were found. During the most traumatic time of surgery, cortisol and glucose levels were significantly higher in patients in the control group. We revealed the insolvency of the microcirculation in the area of operational fields in patients without spinal-epidural anesthesia.

Thus, during extended, radical, reconstructive-plastic surgical interventions in patients with advanced bladder cancer combined spinal-epidural anesthesia with endotracheal anesthesia on the basis of sevoflurane is more safe.

Key words: radical cystectomy, anesthesia, spinal-epidural anesthesia.

В последние десятилетия при хирургическом лечении онкологических заболеваний наряду с увеличением объема и травматичности оперативных вмешательств все чаще они выполняются пациентам с серьезными сопутствующими заболеваниями и функциональными расстройствами, ограничивающими компенсаторные возможности организма [1,2,3]. Радикальная цистэктомия с илеоцистопластикой является одной из таких расши-

ренных операций с высокими рисками развития ранних и поздних послеоперационных осложнений [4]. Однако до настоящего времени отсутствует общепринятая модель анестезиологического обеспечения расширенных, радикальных, реконструктивно-пластических оперативных вмешательств у пациентов с распространенным раком мочевого пузыря. Имеются лишь единичные публикации о путях модификации тактики анестезиологиче-

ского обеспечения при данной патологии. По современным представлениям наиболее целесообразным у данного контингента пациентов считается сочетание регионарной и общей анестезий [4,6].

В целом анализ проблемы анестезиологического обеспечения в периоперационном периоде у онкоурологических пациентов показал, что наиболее дискуссионными остаются вопросы выбора обоснованного сочетания компонентов и методов анестезии, в особенности объема регионарного компонента анестезии, и, в частности, вопрос целесообразности использования спинально-эпидуральной анестезии [2,5-7].

Целью исследования явилась сравнительная оценка клинической эффективности спинально-эпидурального и эпидурального компонентов в сочетании с общей анестезией на основе севофлурана у пациентов с радикальной цистэктомией и одномоментной илеоцистопластикой.

Материал и методы

Дизайн исследования – проспективное, контролируемое, нерандомизированное, одноцентровое. Исследование проведено на базе отделений онкологии и урологии Клиники БГМУ в период 2013-2015 гг. В исследовании принимали участие пациенты, которым планировалось выполнить радикальные или паллиативные оперативные вмешательства на органах малого таза с обязательным удалением мочевого пузыря с различными вариантами аутопластики. В зависимости от методики используемого анестезиологического пособия

выделены следующие клинические группы: контрольная группа (n=58) – эпидуральная анестезия (уровень пункции Th11 – Th12), сочетанная с эндотрахеальной анестезией на основе севофлурана; основная группа (n=58) – комбинированная нейроаксиальная блокада (одномоментная спинномозговая анестезия гипербарическим раствором бупивакаина 0,5% и эпидуральная анальгезия раствором ропивакаина 0,2% на уровне Th₁₀-Th₁₁), сочетанная с эндотрахеальной анестезией на основе севофлурана.

Критериями исключения являлись: наличие абсолютных противопоказаний для применения нейроаксиальных методов анестезии; в сахарного диабета в анамнезе; интраоперационной кровопотери больше 50 % ОЦК; хронической мерцательной аритмии.

Возрастной состав сравниваемых групп больных являлся сопоставимым. У пациентов контрольной группы средний возраст составил 60,4±9,7 года (от 30 до 78 лет), основной группы – 59,5±9,5 года (от 28 до 81 года) (p>0,05). Женщин в контрольной группе было 14 человек, что составило 24,2%, мужчин – 44 (75,8%). В основной группе женщин было 12 (20,7%), мужчин – 46 (79,3%).

Оценка физического состояния пациентов перед операцией проводилась по классификации Американского общества анестезиологов (ASA). Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по степени анестезиологического риска $\chi^2 = 3,064$ (p=0,87). В обеих группах больше всего пациентов было с III степенью риска по классификации ASA (табл. 1).

Таблица 1

Распределение исследуемых пациентов по физическому статусу ASA

Степень риска ASA	Группы пациентов			
	контрольная (n=58)		основная (n=58)	
	кол-во	%	кол-во	%
I	4	6,9	4	6,9
II	22	37,9	26	44,5
III	18	31,1	12	21
IV	14	24,1	16	27,6
Всего...	58	100	58	100

Всем пациентам в периоперационном периоде определяли газовый состав крови, используя газоанализатор «ABL-Kompakt» (Radiometer Medical ApS). Забор крови осуществляли из a.radialis. Исследовались следующие параметры газового состава крови: PaO₂ – парциальное давление кислорода; P/F index (индекс оксигенации) – отношение PaO₂/FiO₂. Регистрацию гемодинамических параметров осуществляли мониторами «Agilent M3046A» фирмы «Philips». Постоянно мониторировались традиционные показатели гемодинамики: артериальное давление

(АД), среднее артериальное давление (САД), частота сердечных сокращений (ЧСС). На основании эхокардиографического определения ударного объема аппаратом Sonoline SP-450 фирмы «Siemens» рассчитывался сердечный индекс (СИ), а в последующем и транспорт кислорода (DO₂). Иммуноферментным методом на аппарате "Biotek instruments, inc, Elx 800" (США) измеряли концентрацию кортизола в плазме крови.

Исследования гемодинамики, газового состава крови, уровня кортизола и глюкозы крови проводили на следующих этапах ане-

стеziологического обеспечения: 1-й этап – до начала общей анестезии; 2-й этап – во время индукции общей анестезии; 3-й этап – основной период травматичных манипуляций во время выполнения оперативного вмешательства; 4-й этап – завершение операции и анестезиологического обеспечения.

Интенсивность боли в послеоперационном периоде оценивалась с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ).

Исследование капиллярного кровотока проводилось с помощью лазерно-доплеровского анализатора капиллярного кровотока ЛАКК-01. Определялись следующие показатели: M – среднеарифметическое значение показателя микроциркуляции, измеряемое в перфузионных единицах, δ – среднее колебание перфузии относительно среднего значения потока крови M , величина K_v . Исследование проводилось в операционном поле. Изменение M (увеличение или уменьшение) характеризует повышение или снижение перфузии. Параметр δ характеризует временную изменчивость перфузии, он отражает среднюю модуляцию кровотока в микроциркуляторном русле, которая

происходит при временном изменении просвета сосудов. Чем выше δ , тем более глубокая модуляция. Увеличение величины K_v отражает улучшение состояния микроциркуляции.

Для оценки состояния микроциркуляции в неизмененных тканях была сформирована группа добровольцев из 25 пациентов с нормальными гемодинамическими показателями крови, которым производилась оценка состояния микроциркуляции в области предполагаемого операционного доступа. Нами получены следующие данные: $M = 21,8 \pm 0,7$ ед., $\sigma = 2,02 \pm 0,8$ ед., $K_v = 14,2 \pm 3,4$ ед.

Для статистического анализа применялась компьютерная программа «Excel 97» (Microsoft). Сравнение количественных признаков осуществляли с помощью критерия Манна–Уитни. Нулевую гипотезу об отсутствии различий между группами отвергали, если вероятность ошибки (p) отклонения не превышала 0,05.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования состояния гемодинамики и кислородного статуса у исследуемых пациентов представлены в табл. 2.

Таблица 2

Оценка состояния гемодинамики у исследуемых пациентов ($p < 0,05$)

Параметр	Группа	1-й этап	2-й этап	3-й этап	4-й этап
САД, мм рт. ст.	Контрольная	101,4±2,7	98,6±8,5	99,0±9,56	96,2±22,3
	Основная	102,4±3,1	91,6±12,9	87,2±13,7	97,9±14,5
ЧСС, уд/мин	Контрольная	81,5±2,7	83,4±3,7	75,76±2,47	77,4±2,9
	Основная	85,7±2,4	79,4±2,7	73,65±2,38	73,1±2,3
ИРЛЖ, г×мин/м ²	Контрольная	44,8±2,4	41,8±3,0	49,4±2,2	49,0±3,8
	Основная	43,0±3,9	41,7±3,3	54,6±3,8	52,9±4,0
РаО ₂ , мм Нg	Контрольная	84,7±11,0	129,1±13,8	117,0±15,7	106,2±8,7
	Основная	83,9±9,1	119,0±10,1	112,0±9,3	108,1±7,7
СИ, л/(мин×м ²)	Контрольная	4,07±0,20	3,94±0,2	3,79±0,11	4,01±0,17
	Основная	4,02±0,15	3,92±0,2	3,96±0,12	4,01±0,1
DO ₂ , мл/м ² /мин	Контрольная	896,0±22,9	915,0±26,2	839,9±34,6	708,6±36,3
	Основная	891,0±23,2	897,0±27,0	842,1±29,1	712,2±23,2

Интраоперационные изменения гемодинамики и транспорта кислорода (DO₂, СИ, САД, ЧСС) у пациентов двух групп носили однотипный характер, каких-либо межгрупповых различий нами выявлено не было. В то же время представляет интерес тот факт, что на этапе экстубации трахеи средние уровни САД в обеих группах практически совпадали (96±24 мм рт. ст. и 98±16 мм рт. ст. соответственно) и значимо не различались ($p > 0,71$). Однако, как видно из данных табл. 2, вариабельность САД в основной группе существенно ниже, чем в контрольной. Критерий Фишера показал, что эта разница статистически значима ($F=1,8$, $p < 0,02$). Кроме того, в контрольной группе имела место интересная особенность распределения индивидуальных значений САД, образовавших две изолированные группы: при размахе вариации 69-139

мм рт. ст. 45% значений САД оказались ниже 80 мм рт. ст., а остальные 55% больше 95 мм рт. ст. В нормативном интервале 80-95 мм рт. ст. не оказалось ни одного значения САД. Это позволяет говорить о наличии в контрольной группе двух типов реагирования организма на экстубацию. В одной типологической группе выход из наркоза сопровождается выходом САД за верхнюю границу нормы, а в другой – уходом за нижнюю ее границу.

В основной группе такая поляризация тоже имела место, но в менее резкой форме: при размахе вариации 73-122 мм рт. ст. 20% индивидуальных значений САД оказались ниже нижней границы нормы, а 60% выше верхней. Следовательно, 20% значений САД все же оказались внутри пределов вариации физиологической нормы. Можно предположить, что параметр САД позволяет более ре-

льефно, чем просто оценка систолического и диастолического давлений выявлять типологические группы пациентов с разной нормой реакции на экстубацию трахеи.

При анализе динамики изменений уровня кортизола крови у исследуемых пациентов нами выявлено, что до хирургической агрессии его уровень в контрольной группе составлял $457,70 \pm 26,99$ нмоль/л, а в основной – $451,80 \pm 18,44$ нмоль/л ($p > 0,05$). На следующем этапе измерения – мобилизация органокомплекса – в обеих группах закономерно увеличивается уровень кортизола в крови. Но в условиях, при которых афферентная импульсация прервана спинальным блоком, концентрация кортизола увеличилась на 25,9% и составила $568,85 \pm 14,72$ нмоль/л. А в группе, где использовалась эпидуральная анестезия, концентрация увеличилась на 33,16% ($684,75 \pm 12,50$ нмоль/л), что является достоверно значимым изменением ($p < 0,05$). В раннем послеоперационном периоде содержание кортизола крови продолжало нарастать в обеих группах, но более значимо в контрольной группе ($778,40 \pm 25,63$ нмоль/л против $680,30 \pm 8,12$ нмоль/л ($p < 0,05$)).

Следует отметить, что показатели ВАШ в раннем послеоперационном периоде составили для контрольной группы $32,19 \pm 8,76$ балла, а для основной – $21,53 \pm 10,60$ балла ($p > 0,05$). При таких показателях ВАШ можно утверждать, что болевой синдром практически отсутствовал, то есть отсутствие болевого синдрома не предотвращает повышения кортизола.

Исходный уровень глюкозы у сравниваемых пациентов был в норме, и статистически значимых различий не было. В период наиболее травматичного момента операции уровень глюкозы у пациентов контрольной группы составил $8,40 \pm 0,77$ ммоль/л, а основной – $5,78 \pm 0,86$ ммоль/л ($p < 0,05$). В раннем послеоперационном периоде содержание глюкозы крови снизилось в контрольной группе до $7,44 \pm 0,40$ ммоль/л, в основной до $6,72 \pm 1,23$ ммоль/л ($p > 0,05$). Скорее всего, это было связано с прекращением действия спинальной блокады. Отсутствие полного симпатического блока увеличивает патологическую импульсацию из области оперативного вмешательства, которая, несмотря на слабо выраженный болевой синдром, вероятно, способствует усилению метаболического ответа на хирургический стресс.

Данные табл. 3 указывают, что в начале оперативного вмешательства состояние микроциркуляции у обеих групп больных практически не отличалось и в целом соответствовало показателям здоровых добровольцев. К наиболее

травматичному моменту оперативного вмешательства объем перфузии в операционном поле значительно возрастал у всех больных. Однако уровень изменчивости перфузии микроциркуляторного русла был достоверно выше у тех пациентов, которым не применялась эпидуральная анестезия. Иными словами, это свидетельствовало о неравномерности функционирования капиллярного русла у них, что подтверждали и изменения величины Kv.

Таблица 3

Показатели состояния капиллярного кровотока в области операционного поля у исследуемых больных

Основная группа больных, n=30	Контрольная группа больных, n=26
Начало операции M=20,1 + 0,6 ед. $\delta=2,6 \pm 0,4$ ед. Kv=9,3+3,8 ед.	Начало операции M=22,1+1,2 ед. $\delta=2,7 \pm 0,2$ ед. Kv=10,9+2,1 ед.
Наиболее травматичный этап M=24,7+1,2 ед. $\delta=2,8 \pm 0,2$ ед. Kv=11,4+0,3 ед.	Наиболее травматичный этап M=23,3+0,9 ед. $\delta=3,2 \pm 0,9$ ед.* Kv=8,9+0,7 ед.*
Окончание операции M=18,7+1,4 ед. $\delta=1,9 \pm 0,1$ ед. Kv=14,7+0,5 ед.	Окончание операции M=22,1+0,7 ед.* $\delta=2,0 \pm 0,3$ ед. Kv=7,3+1,2 ед.*

* Уровень межгрупповой статистической значимости – $p < 0,05$.

Таким образом, наше исследование наглядно продемонстрировало несостоятельность микроциркуляции в области операционного поля у тех пациентов, которым не применялась спинально-эпидуральная анестезия.

Представленные нами данные позволяют заключить, что при анестезиологическом обеспечении расширенных, радикальных, реконструктивно-пластических оперативных вмешательств у пациентов с распространенным раком мочевого пузыря комбинированная нейроаксиальная блокада (одномоментная спинномозговая анестезия гипербарическим раствором бупивакаина 0,5% и эпидуральная анальгезия раствором ропивакаина 0,2% на уровне Th₁₀ – Th₁₁) с эндотрахеальной анестезией на основе севофлурановой анестезии является более управляемой и безопасной, чем применение изолированной эпидуральной анестезии в комбинации с общей анестезией севофлураном.

Таким образом, техническая сложность выполнения спинально-эпидурального блока компенсируется большей управляемостью и безопасностью данного вида анестезии, что ранее было отмечено в работах В.А. Корячкина [6,7]. В то же время некоторые из полученных нами данных требуют дополнительного более надежного подтверждения, в частности, выявленное нами отсутствие статистически значимых различий в гемодинамическом профиле и доставке кислорода в интраоперационном периоде могут быть обусловлены

как возможностями интраоперационного управления гемодинамикой (введение жидкости), так и кислородным статусом (искусственная вентиляция легких).

Выводы

1. При использовании сравниваемых методик комбинированной анестезии на всех этапах оперативного вмешательства у пациентов с распространенным раком мочевого пузыря отмечается приемлемое и сопоставимое состояние гемодинамического профиля и кислородного статуса.

2. У пациентов контрольной группы начиная с травматичного этапа операции отмечаются более высокое содержание кортизола, глюкозы крови и несостоятельность регу-

ляции микроциркуляторного русла. Кроме того, на этапе экстубации трахеи у пациентов контрольной группы выявляется чрезмерная вариабельность параметров среднего артериального давления.

3. При анестезиологическом обеспечении расширенных, радикальных, реконструктивно-пластических оперативных вмешательств у пациентов с распространенным раком мочевого пузыря наиболее безопасной является комбинированная нейроаксиальная блокада (одномоментная спинномозговая анестезия гипербарическим раствором бупивакаина 0,5% и эпидуральная анальгезия раствором ропивакаина 0,2% на уровне Th₁₀-Th₁₁) с эндотрахеальной анестезией на основе севофлурана.

Сведения об авторах статьи:

Сырчин Евгений Юрьевич – врач анестезиолог-реаниматолог Клиники БГМУ. Адрес: г. Уфа, ул. Шафиева, 2. Тел./факс: 8(347)223-11-35. E-mail: kotozayci@rambler.ru.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Анестезиология: национальное руководство/ под ред. А.А. Бунатяна, В.М. Мизикова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1104 с.
2. Выбор метода анестезии при длительных и травматичных операциях / В.В. Лихванцев [и др.] // Анестезиология и реаниматология. - 1997. - № 1. – С. 52—56.
3. Насырова Р.И. Эффективность спинально-эпидуральной анестезии у гериатрически-урологических больных // Урология. – 2010. – № 1. – С.43-46.
4. Шарипов, Р.А. Сравнительный анализ эффективности различных вариантов периоперационного анестезиологического обеспечения при радикальной цистэктомии с илеоцистопластикой / Р.А. Шарипов, Е.Ю. Сырчин, П.И. Миронов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2013. – Т. 10, № 4. – С. 16-21.
5. Pöpping D.M., Elia N., Van Aken H.K. [et al.]. Impact of Epidural Analgesia on Mortality and Morbidity After Surgery. Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials // Ann. Surg. – 2014. – № 6. – P. 687-694.
6. Корячкин, В.А. Регионарное обезбоживание: комбинированная спинально-эпидуральная анестезия / В.А. Корячкин, В.А. Глушченко, В.И. Страшнов. // Анестезиология и реаниматология. – 2007. – № 5. – С.72-74.
7. Корячкин, В.А. Комбинированная спинально-паравертбральная анестезия при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава / В.А. Корячкин, М.А. Лисков, М.П. Мальцев, М.И. Моханна // Анестезиология и реаниматология. – 2016. – № 5. – С. 357-360.

REFERENCES

1. Bunatjana A.A., Mizikova V.M. Anesteziologija: nacional'noe rukovodstvo (Anesthesiology: national guidelines). Moscow, Gjeotar-Media, 2011, 1104 p.
2. Lihvancev V.V., Sitnikov A.B., Subbotin V.V. et al. Vybor metoda anestezii pri dlitel'nyh i travmatichnyh operacijah (Choice of anesthesia method for long-term and traumatic operations). Russian journal of Anaesthesiology and Reanimatology, 1997, № 1, p. 52 - 56.
3. Nasirova R.I. Efficacy of spinal-epidural anesthesia in elderly urologic patients. Urologiia, 2010, № 1, p. 43-46.
4. R. A. Sharipov, E. Yu. Syrchin, P. I. Mironov. Comparative analysis of the efficiency of different variants of perioperative anesthetic maintenance during radical cystectomy with ileocystoplasty. Messenger of anaesthesiology and resuscitation, 2013, № 4, p. 16 – 21.
5. Pöpping D.M., Elia N., Van Aken H.K. [et al.]. Impact of Epidural Analgesia on Mortality and Morbidity After Surgery. Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Ann. Surg, 2014, № 6, p. 687-694.
6. Korjachkin V.A., Glushhenko V.A., Strashnov V.I. Regionarnoe obezboivanie: kombinirovannaja spinal'no-jepidural'naja anestezija (Regional anesthesia: combined spinal-epidural anesthesia). Russian journal of Anaesthesiology and Reanimatology, 2007, № 5, p.72-74.
7. Korjachkin V.A., Lis'kov M.A., Mal'cev M.P., Mohanna M.I. Combined spinal-paravertebral anesthesia in total hip arthroplasty. Russian journal of Anaesthesiology and Reanimatology. 2016, № 5, C. 357-360.

УДК 616.91

© Коллектив авторов, 2018

Г.М. Хасанова, А.С. Свирина, А.Н. Хасанова, Р.Р. Галимов, Д.А. Валишин
**ДИНАМИКА УРОВНЯ СЫВОРОТОЧНЫХ ЦИТОКИНОВ У ДЕТЕЙ
 ПРИ ГЕМОМРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа*

В статье приводятся результаты анализа показателей уровня сывороточных цитокинов у детей, больных ГЛПС. В исследовании участвовали 47 детей 5 – 17 лет, у 25 из них наблюдалась среднетяжелая форма ГЛПС, у 22 – тяжелая форма. В контрольную группу вошли 24 здоровых ребенка в возрасте от 5 до 17 лет. Содержание цитокинов IL-β, TNFα, INFα, INF-γ,

IL-10 у больных изучали в лихорадочный, олигурический, полиурический периоды и в период реконвалесценции, а также через месяц после выписки из стационара.

Установлено, что у детей при ГЛПС отмечается увеличение концентрации провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF α в начале лихорадочного периода. Пик нарастания данных цитокинов отмечается в олигурический период. Уровень INF α и INF- γ снижается, и наибольшее снижение отмечается в олигурическом периоде при тяжелой форме ГЛПС. Концентрация противовоспалительного цитокина IL-10 в лихорадочном периоде имеет тенденцию к повышению, статистически значимое повышение отмечается в олигурическом периоде и продолжает нарастать в полиурическом периоде.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, цитокины, дети.

G.M. Khasanova, A.S. Svirina, A.N. Khasanova, R.R. Galimov, D.A. Valishin
**DYNAMICS OF THE LEVEL OF SERUM CYTOKINE IN CHILDREN
 WITH HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME**

The article presents the results of analysis of serum cytokines level in children with HFRS. The study was conducted in 47 children aged 5-17, 25 of them had HFRS of medium-severe form, 22 - HFRS of severe form. Control group included 24 healthy children aged 5-17 years old. The content of cytokines IL-1 β TNF α INF α INF- γ IL-10 in patients was studied in febrile, oliguric, polyuric periods and in the period of convalescence, 1 month after discharge from the hospital.

It was determined, that HFRS children show an increase in content of anti-inflammatory cytokines IL-1 β and TNF α at the beginning of febrile period. The highest point of these cytokines is noted during oliguric period. INF α and INF- γ levels decrease and are the lowest at oliguric period in case of severe HFRS. Concentration of anti-inflammatory cytokine IL-10 during febrile period has a tendency to increase, significantly important increase is noted during oliguric period and keeps increasing at polyuric period.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome, cytokines, children.

Республика Башкортостан занимает одно из лидирующих мест по заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС) в течение многих лет при отсутствии тенденции к ее снижению. Этому способствуют сложность в диагностике данного заболевания, особенно на ранних этапах, и отсутствие эффективных способов ее профилактики. Подробное и детальное изучение механизмов патологического воздействия хантавируса на организм необходимо для точного определения объема патогенетической терапии, которая на сегодняшний день является основной в лечении ГЛПС. Известно, что ключевую роль в патогенезе ГЛПС играет повреждение эндотелия. Однако хантавирус не оказывает прямого цитопатического действия на эндотелиоциты, а служит лишь инициатором иммунного воспаления [1]. Цитокины играют ведущую роль в патогенезе многих инфекционных заболеваний, в том числе и ГЛПС [3]. В доступной нам литературе мы не встретили ни одной публикации по изучению динамики цитокинов у детей при ГЛПС.

Целью нашего исследования явилось проведение сравнительного исследования динамики провоспалительных цитокинов: интерлейкина-1 β , туморнекротизирующего фактора- α , α -интерферона и γ -интерферона у больных детей при геморрагической лихорадке с почечным синдромом.

Материал и методы

В исследование были включены 47 детей, больных ГЛПС, находившихся на стационарном лечении в инфекционной клинической больнице № 4 г. Уфы. Пациенты были распределены на 2 группы. Первая группа состояла из 25 пациентов, у которых наблюдалась среднетяжелая форма ГЛПС. Вторая группа включала 22 пациента с тяжелой фор-

мой ГЛПС. Возраст обследованных в данных двух группах составил 5–17 лет. Средний возраст в первой группе был 11,1 \pm 1,6 года, во второй группе – 11,3 \pm 1,3 года.

Для сравнения цитокинового статуса были обследованы 24 здоровых ребенка в возрасте от 5 до 17 лет, средний возраст которых составил 11,2 \pm 1,4 года.

Содержание цитокинов у больных изучали в лихорадочный, олигурический, полиурический периоды и в периоде реконвалесценции, через месяц после выписки из стационара.

Содержание цитокинов определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов реагентов ТОО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург, Россия).

Статистическую обработку полученных результатов проводили методами параметрической и непараметрической статистики с использованием пакета статистических программ Statistica 7.0. Среднее значение (M) и ошибку среднего значения (m) вычисляли в Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение

Содержание цитокинов в различные периоды ГЛПС у обследованных больных представлены в нижеследующей таблице.

При анализе динамики провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF α у обследованных детей установлено, что эти цитокины повышаются уже в лихорадочный период. Однако их повышение было статистически достоверно только при тяжелой формах ГЛПС ($p < 0,05$). В олигурическом периоде их повышение более выражено. Уровень IL-1 β повышается при среднетяжелой и тяжелой формах ГЛПС в 4 и 5 раз соответственно. Уровень TNF α при среднетяжелой форме повышается в 7 раз, а при тяжелой форме – в 9 раз. Таким образом, при

тяжелой форме ГЛПС провоспалительные цитокины IL-1 β и TNF α повышаются более выражено, чем при средней тяжести.

В период реконвалесценции, через месяц после заболевания, уровень провоспалительных цитокинов был выше, чем в контрольной группе, но достоверных различий не отмеча-

лось. Данное явление отличает динамику провоспалительных цитокинов при ГЛПС у детей от динамики провоспалительных цитокинов у взрослых, так как у детей даже в периоде реконвалесценции отмечается достоверное увеличение провоспалительных цитокинов по сравнению с группой контроля [5].

Таблица

Содержание цитокинов у детей, больных ГЛПС, в зависимости от периода и тяжести заболевания, пкг/мл

Периоды заболевания и формы тяжести	n	IL-1 β	TNF α	INF α	INF- γ	IL-10
Лихорадочный						
Среднетяжелая	25	32,5 \pm 2,9	16,2 \pm 2,7	20,8 \pm 1,3*	9,7 \pm 1,2*	12,72 \pm 0,98
Тяжелая	22	39,5 \pm 2,5*	36,7 \pm 2,8*	18,3 \pm 1,8*	7,8 \pm 1,7*	11,92 \pm 0,49
Олигоанурический						
Среднетяжелая	25	102,9 \pm 6,6*	69,5 \pm 3,9*	17,2 \pm 2,1*	7,2 \pm 1,*	39,81 \pm 2,39*
Тяжелая	22	128,4 \pm 7,*	89,4 \pm 2,6*	12,8 \pm 2,4*	5,5 \pm 1,2*	47,64 \pm 4,72*
Полиурический						
Среднетяжелая	25	74,6 \pm 3,7*	52,9 \pm 3,7	19,5 \pm 2,1*	8,6 \pm 1,4*	59,18 \pm 5,18*
Тяжелая	22	89,4 \pm 3,9*	61,3 \pm 2,8*	16,9 \pm 1,8*	7,2 \pm 2,1*	78,29 \pm 7,21*
Реконвалесцентный						
Среднетяжелая	25	28,7 \pm 2,9	17,2 \pm 3,2	25,8 \pm 1,9	10,4 \pm 2,7	16,5 \pm 2,6
Тяжелая	22	31,1 \pm 2,4	18,6 \pm 3,9	18,5 \pm 1,6*	9,4 \pm 1,3*	18,6 \pm 3,2
Контроль	24	25,5 \pm 2,4	10,2 \pm 2,1	28,4 \pm 3,5	13,2 \pm 1,2	11,29 \pm 2,4

* p<0,05.

Относительно INF α и INF- γ мы наблюдали обратную динамику, то есть достоверное снижение их уровня уже в лихорадочном периоде. Содержание INF α и INF- γ у больных с тяжелой формой ГЛПС отличалось большей динамикой, чем при среднетяжелом варианте болезни. Так, уже в лихорадочном периоде регистрировался существенный дефицит INF α и INF- γ (p<0,05). Развитие болезни сопровождалось сохранением низкого уровня INF α и INF- γ даже в периоде реконвалесценции, при тяжелой форме болезни эти различия были статистически достоверны (p<0,05).

Таким образом, в ответ на антигенную атаку происходит массивный выброс провоспалительных цитокинов, такая ситуация носит название «цитокинового шторма». Стоит отметить, что эндотелий является одновременно и источником, и мишенью для цитокинов. Происходит гиперпродукция ФНО- α , ИЛ-1 β . В частности, ФНО- α является одним из факторов увеличения проницаемости капилляров и плазмореи, развития лихорадки, усиления процессов коагуляции и стимуляции гемопоэза [6]. Однако наблюдается снижение INF α и INF- γ , что указывает на низкую активность Т-хелперов и НК-клеток [2]. Также происходит активация противовоспалительных цитокинов ИЛ-10, то есть осуществляется взаимопротивоположная иммунорегуляция, имеющая защитный характер при «цитокиновом шторме».

При изучении динамики противовоспалительного цитокина IL-10 было обнаружено, что он повышался в лихорадочном периоде ГЛПС, причем его нарастание продолжалось

до полиурического периода. У детей через месяц после выписки из стационара концентрация IL-10 была выше, чем в контрольной группе, как при среднетяжелой, так и при тяжелой формах ГЛПС, но различия были статистически не достоверны в отличие от взрослых пациентов, у которых отмечалось достоверное увеличение противовоспалительного цитокина IL-10 в периоде реконвалесценции [4].

Выводы

1. У детей при ГЛПС отмечается увеличение концентрации провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF α , начиная с лихорадочного периода. Пик нарастания данных цитокинов отмечается в олигурический период. В периоде полиурии уровень провоспалительных цитокинов снижается, а в периоде реконвалесценции их отличие от контрольной группы статистически не достоверно в отличие от взрослых пациентов, у которых в периоде реконвалесценции отмечаются достоверно повышенные концентрации провоспалительных цитокинов в сравнении с контрольной группой.

2. Уровень INF α и INF- γ у детей при ГЛПС снижается, начиная с лихорадочного периода. Наибольшее снижение отмечается в олигурическом периоде при тяжелой форме ГЛПС. В полиурическом периоде уровень INF α и INF- γ повышается, но при тяжелой форме болезни их уровень статистически достоверно выше, чем в контрольной группе, даже в периоде реконвалесценции.

3. Концентрация противовоспалительного цитокина IL-10 в лихорадочном периоде имеет тенденцию к повышению, статистиче-

ски значимое повышение отмечается в олигурическом периоде и продолжает нарастать в полиурическом периоде. В фазе реконвалесценции уровень IL-10 статистически не отли-

чается у детей контрольной группы, в то время как у взрослых пациентов уровень IL-10 в периоде реконвалесценции достоверно выше, чем в контрольной группе.

Сведения об авторах статьи:

Хасанова Гузель Миргасимовна – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)250-18-46. E-mail: nail_ufa1964@mail.ru.

Свирина Анастасия Сергеевна – аспирант кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: anastasiya-03@yandex.ru.

Хасанова Алия Наилевна – ординатор кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: nail_ufa1964@mail.ru.

Галимов Радик Рафкатович – главный врач ГБУЗ РБ «Инфекционная клиническая больница № 4». Адрес: 450015, г. Уфа, ул. Запотоцкого, 37. Тел./факс: 8(347)250-18-46.

Валишин Дамир Асхатович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинико-иммунологические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом при тяжелом течении с благоприятным и летальным исходами в приморском крае / В.А. Иванис [и др.]. //Тихоокеанский медицинский журнал. – 2010. – № 3. – С. 46-50.
2. Кетлинский, С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб.: Фолиант, 2008. – 552 с.
3. Ускова, Ю.Г. Динамика иммунологических показателей у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом различной степени тяжести / Ю.Г. Ускова, В.Ф. Павелкина // Практическая медицина. – 2016. – Т. 95, № 3. – С. 99-103.
4. Хасанова, Г.М. Актуальные аспекты иммунопатогенеза, витаминно-микроэлементного баланса и лечения геморрагической лихорадки с почечным синдромом: дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 2012. – 316 с.
5. Хасанова, Г.М. Динамика содержания цитокинов у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / Г.М. Хасанова, А.В. Тутельян, Д.А. Валишин // Инфекционные болезни. – 2011. – Т. 9, № 3. – С. 31-34.
6. Huang C. High level of tumor necrosis factor alfa activity of plasma and serum from acute phase hemorrhagic fever with renal syndrome // Chung Hua J. Chin. – 1992. – Vol. 72, № 3. – P. 151-154.

REFERENCES

1. Ivanis V.A., Maksema I.G., Afanasieva V.I., Slonova R.A. Clinical and immunological features of hemorrhagic fever with renal syndrome under severe course with favorable and lethal outcomes in primorsky krai. Pacific Medical Journal, 2010, № 3, p. 46-50.
2. Ketlinskii S.A., Simbirtsev A.S. Tsitokiny (Cytokines), SPb., Foliant, 2008, 552 p.
3. Uskova YU.G., Pavelkina V.Ph. The dynamics of immunological indicators in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome of different severity. Practical medicine, 2016, vol. 95, № 3, p. 99-103.
4. Khasanova, G.M. Aktual'nye aspekty immunopatogeneza, vitaminno-mikroelementnogo balansa i lecheniya gemorragicheskoi likhoradki s pochechnym sindromom (Actual aspects of immunopathogenesis, vitamin and trace element balance and treatment of hemorrhagic fever with renal syndrome), diss. ... d-ra med. nauk, Moscow, 2012, 316 p.
5. Khasanova G.M., Tutel'yan A.V., D.A.Valishin. Dynamics of cytokine values in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. Infectious Diseases, 2011, vol. 9, № 3, p. 31-34.
6. Huang C. High level of tumor necrosis factor alfa activity of plasma and serum from acute phase hemorrhagic fever with renal syndrome. Chung Hua J. Chin., 1992, Vol. 72, № 3, P. 151-154.

УДК 547.992:615838.7:616-073.584
© Коллектив авторов, 2018

Н.П. Аввакумова, М.А. Кривопалова, М.Н. Глубокова, А.В. Жданова, Е.Е. Катунина

ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРЫ ГУМУСОВЫХ КИСЛОТ ПЕЛОИДОВ

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Самара

Высокая биологическая активность гуминовых веществ определяет необходимость исследования гумусовых кислот низкоминерализованных иловых сульфидных грязей. Актуальность изучения гумусовых кислот как индивидуальной фракции обусловлена простотой технологического извлечения их из нативной грязи и высоким выходом конечного продукта по сравнению с отдельными фракциями гуминовых веществ (гуминовые, гиматомелановые и фульвовые кислоты). В ходе исследования предложена методика выделения гумусовых кислот пелоидов, определен их элементный состав, выполнен ИК-, ЯМР13С- спектральный анализы. Результаты элементного анализа позволяют отнести выделенный препарат к классу гуминовых. На основании спектральных характеристик выявлены некоторые особенности строения и функционально-группового состава гумусовых кислот пелоидов. Совокупность полученных данных доказывает наличие в молекулярной структуре гумусовых кислот пелоидов ароматического конгломерата, в составе которого преобладают карбоксильные, карбонильные, спиртовые функциональные группы, а также значительное число алкильных групп.

Ключевые слова: гумусовые кислоты, пелоиды, элементный состав, спектральные характеристики.

N.P. Avvakumova, M.A. Krivopalova, M.N. Glubokova, A.V. Zhdanova, E.E. Katunina

THE STUDY OF THE STRUCTURE OF HUMIC ACIDS OF PELOIDS

High biological activity of humic substances determines the need for a research of humic acids of the low-mineralized silt sulphidic mud. The relevance of study of humic acids as individual fraction is connected with simplicity of their technological extraction from native dirt and substantial output of the final product in comparison with separate fractions (humic, humatomelanolic and fulvic acids) of humic substances. According to the method proposed in the work, the humic acids of peloids are isolated, their elemental composition is determined, IR, UV, NMR13C spectral analysis is performed. The results of elemental analysis allow us to refer the selected drug to the class of humic. On the basis of spectral characteristics some features of structure and functional group composition of humic acids of peloids are revealed. The obtained data proves the presence of aromatic conglomerate in the molecular structure of humic acids of peloids. In composition of this conglomerate carboxyl, carbonyl, alcohol functional groups predominate, as well as a significant number of alkyl groups.

Key words: humic acids, peloids, elemental composition, spectral characteristics.

Иловые сульфидные грязи характеризуются низкой степенью минерализации и являются источником экологически безопасных природных лекарственных субстанций. Исследования в области разработок новых биологически активных соединений показали, что гуминовые вещества различного генеза обладают репаративным, иммуномоделирующим, противовоспалительным, антиоксидантным действием [1-3]. Доказана противогрибковая и противовирусная активности гуминовых кислот, наиболее характерные для гуматов, содержащих ионы биогенных металлов [4,5]. Гуминовые вещества представляют собой сложную систему органических высокомолекулярных соединений, включающих гумин и гумусовые кислоты. В составе гумусовых кислот (ГСК) путем щелочной, спиртовой и кислотной экстракций выделяют гуминовые, гиматомелановые и фульвовые кислоты [6,7], которые являются продуктами частичной деструкции исходной макромолекулы. Являясь индивидуальной субстанцией, ГСК пелоидов обладают уникальными физико-химическими свойствами и присущими только им биологической активностью. Актуальность детального исследования ГСК обуслов-

лена простотой их извлечения из нативной грязи с использованием менее ресурсозатратной технологии, более высоким выходом продукта по сравнению с отдельными фракциями и, следовательно, является экономически целесообразным. В литературе информация о гумусовых кислотах пелоидов представлена незначительным количеством публикаций [3].

Целью исследования явилось изучение структуры гумусовых кислот и их производных.

Материал и методы

Объектом исследования явились гумусовые кислоты низкоминерализованных иловых сульфидных грязей Самарского региона, выделенные по следующей методике: деминерализацию грязи осуществляли многократной обработкой 2 моль/л раствором хлороводородной кислоты до отрицательной реакции на сульфид-ионы (проба с ацетатом свинца). Осадок переносили на бумажный фильтр и промывали водой до отрицательной реакции на ионы кальция (проба с оксалатом аммония) и хлорид-ионы (проба с нитратом серебра). Экстракцию гумусовых кислот проводили раствором натрия гидроксида в концентрации 0,5 моль/л, промывая отмытый от ионов осадок. Полученный раствор отфильтровывали и пропускали через делитель-

ную воронку, заполненную катионитом КУ-2 в Н-форме. При этом контролировали pH элюента, который характеризовался кислой реакцией. Раствор высушивали при температуре 35–40°C с принудительной вентиляцией. Полученный образец, представляющий собой черные, блестящие, чешуйчатые кристаллы, подвергали элементному анализу на анализаторе EA-1108 (Carlo Erba, Италия) при температуре 1010°C в постоянном потоке гелия.

Спектры поглощения растворов ГСК в видимой области получены на спектрофотометре СФ-56. Пробу для анализа получали растворением сухой навески ГСК в 0,01М растворе натрия гидроксида с последующим выдерживанием на водяной бане при температуре 40–60° С. Полученные темноокрашенные растворы отфильтровывали через бумажный фильтр и нейтрализовали раствором хлороводородной кислоты до pH 7,4 и доводили дистиллированной водой до определенного объема для получения 0,001% раствора. Для сравнительной характеристики препаратов использовали соотношение поглощения при $\lambda = 465$ и $\lambda = 665$ ($E_4:E_6$).

ИК-спектры полученных образцов снимали на ИК-Фурье спектрофотометре Spectrum 100 (Perkin Elmer, Швейцария). Пробы для анализа готовили прессованием таблеток с калия бромидом.

Спектры ЯМР ^{13}C регистрировали на спектрометре «Bruker Avance-400» (100,62 МГц) (Германия) в растворе D_2O с числом накоплений $N=128$ и цифровым разрешением 0,2 Гц/т. В качестве растворителя использовали 0,1 М раствор NaOD в D_2O . Спектры электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) получали на спектрометре «Bruker EMX plus X» (Германия). В качестве эталона интенсивности и g-фактора использовали стандарт 1,1'-дифенил-2-пикрилгидразил (ДФПГ).

Результаты и обсуждение

Результаты элементного анализа ГСК, приведенные в табл. 1, показывают, что полученные образцы характеризуются низкой зольностью. Содержание углерода и водорода в составе ГСК несущественно отличается от аналогичных величин гуминовых и гиматомелановых кислот, количество углерода и водорода для всех перечисленных фракций находится в интервале 55 – 60 и 4 – 5,5% (масс.). Содержание азота и кислорода в ГСК составляет 4,16 и 34,97% (масс.), что находится на уровне общепринятых значений для фракций гумусовых кислот. Следует отметить, что количественные характеристики ГСК в целом близки по значению к аналогичным показателям гуминовых и гиматомелановых кислот, но не являются среднестатистическим значением этих параметров отдельных фракций.

Таблица 1

Элементный состав гумусовых кислот пелоидов (в массовых и мольных процентах)

Образец ГСК	Содержание элементов				Атомные соотношения	
	С	Н	N	O	H/C	O/C
% масс.	55,78±0,01	4,01±1,30	4,16±0,91	34,97±0,14	0,86	0,47
% моль.	41,60±0,74	35,88±1,42	2,66±0,58	19,56±0,07	–	–

Рассчитанное по общепринятым формулам [8] отношение содержания водорода к углероду, равное 0,86, находится в интервале значений гуминовых и гиматомелановых кислот [9, 10] и показывает наличие в составе ГСК как алифатических, так и ароматических фрагментов. Значение отношения содержания кислорода к углероду составляет 0,47, что указывает на относительно небольшое количество кислорода, и близко по значению к показателю гуминовых кислот (0,46).

Спектр поглощения выделенных ГСК в интервале от 200 до 700 нм представляет собой плоскую, ниспадающую в сторону больших длин волн кривую. Соотношение $E_4:E_6$ для исследуемого образца имеет небольшие колебания и в среднем составляет 2,38.

На ИК-спектре (см. рисунок) в интервале значений 3200–3430 cm^{-1} находится интенсивный пик, свидетельствующий о наличии ОН-групп, связанных водородными связями. Али-

фатические фрагменты (CH_3 , CH_2) обуславливают пики в области 2920 и 2850 cm^{-1} . Интенсивные полосы в области 1710 и 1600 cm^{-1} связаны с присутствием карбонильной группы как в виде свободной карбоксильной, так и в ионной карбоксилатной форме. В области 1400 cm^{-1} присутствуют пики, соответствующие деформационным колебаниям С-О, С-С. Широкая полоса в области 1300–1000 cm^{-1} относится к колебаниям С-О различной природы.

Сравнительный анализ ИК-спектров ГСК и гуминовых кислот [10] показывает, что они имеют близкое строение, структурными элементами которого являются сходные функциональные группы карбонильной, спиртовой и алифатической природы.

В спектрах ЯМР ^{13}C сигналы имеют широкий мало разрешенный профиль, что связано с перекрыванием нескольких сигналов. В силу гетерогенности и полидисперсности ГСК окружение атомов углерода, входя-

щих в структуру гумусовых кислот пелоидов, разнородно. В области 55-18 м.д. спектры характеризуются сигналами, соответствующими

атомам углерода метиленовых групп, а в области 18-21 м.д. – метильным заместителям (табл. 2).

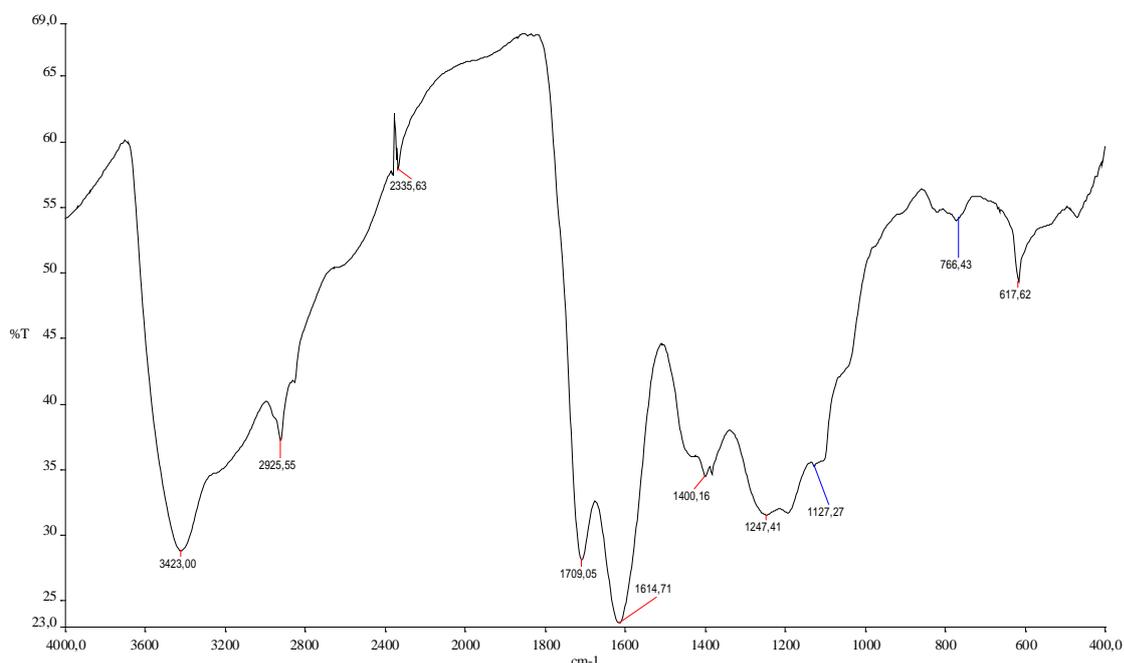


Рис. ИК-спектр гумусовых кислот пелоидов

Таблица 2

Значения химических сдвигов ЯМР ^{13}C ГСК

Показатель	Группы					
	C=O	COOH	C _{аром} -O	C _{аром}	C-O	C _{алиф}
Δ, м.д.	202,59	168,46	147,78	108,02	87,95	18,27
	204,00	174,29		115,65	68,47	
	209,83			118,67	79,71	
	218,86			119,87	56,03	
			122,69			
			125,68			

В интервале значений химических сдвигов 100–150 м.д. обычно присутствуют сигналы, которые можно отнести к атомам углерода как ароматического, так и олефинового происхождения. В диапазоне 105–144 м.д. исследуемой фракции присутствует сложный мультиплет, соответствующий атомам углерода как ненасыщенного, так и Н-замещенного ароматического характера. Карбоксильные атомы углерода характеризуются сигналом в области значений химических сдвигов 164–184 м.д., сильнополюсный сдвиг которых указывает на присутствие в α-положении электроноакцепторных заместителей типа NH₂ или OH. Пик со значением 174 м.д. можно связать с наличием атомов углерода сложноэфирных фрагментов. Пики в области 180-220 м.д. отвечают карбонильному атому углерода, связанному с алифатическим фрагментом.

Основные параметры ЭПР, такие как интенсивность, форма и ширина резонансной линии и g-фактор, позволили оценить концентрацию неспаренных электронов в образце гумусовых кислот. На спектре идентифицируется ин-

тенсивная широкая линия с g=2,003, что указывает на присутствие свободных радикалов. Содержание парамагнитных центров, которое составляет $3,66 \times 10^{15}$ спин/г, рассчитывали по известной концентрации спинов угольного пека. Высокое количество парамагнитных центров в гумусовых кислотах пелоидов характеризует наличие свободных радикалов, концентрация которых составляет 15×10^{16} спин/г.

Выводы

1. Полученные результаты элементного и спектрального анализов позволяют отнести выделенную субстанцию гумусовых кислот низкоминерализованных иловых сульфидных грязей к природному классу гуминовых веществ.

2. Гумусовые кислоты пелоидов обладают макромолекулярной структурой, включающей конденсированный ароматический агрегат, в боковых ответвлениях которого находятся фрагменты алифатического типа. Ароматический компонент, по-видимому, состоит преимущественно из колец хиноидного типа и имеет кислородсодержащие заместители различного типа.

3. Наличие парамагнитных центров в структуре гумусовых кислот определяет перспективность применения субстанции в качестве антиоксидантного природного средства с высокой биологической активностью.

Сведения об авторах статьи:

Аввакумова Надежда Петровна – д.б.н., профессор, зав. кафедрой общей, биоорганической и бионеорганической химии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Адрес: 443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171. Тел./факс: 8(846)337-56-46.

Кривопалова Мария Ариевна – к.х.н., доцент кафедры общей, биоорганической и бионеорганической химии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Адрес: 443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171. Тел./факс: 8(846)337-56-46.

Глубокова Мария Николаевна – к.фарм.н., доцент кафедры общей, биоорганической и бионеорганической химии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Адрес: 443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171. Тел./факс: 8(846)337-56-46.

Жданова Алина Валитовна – к.фарм.н., доцент кафедры общей, биоорганической и бионеорганической химии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Адрес: 443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171. Тел./факс: 8(846)337-56-46. E-mail: avzhdanova@mail.ru.

Катунина Елена Евгеньевна – к.б.н., доцент кафедры общей, биоорганической и бионеорганической химии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Адрес: 443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171. Тел./факс: 8(846)337-56-46.

ЛИТЕРАТУРА

1. Полуянова, И.Е. Биологическая активность гуминовых веществ, получаемых из торфа, и возможности их использования в лечебной практике / И.Е. Полуянова // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2017. – № 4. – С.114-122.
2. Аввакумова, Н.П. Противовоспалительная активность препаратов в ряду гумусовых кислот низкоминерализованных иловых сульфидных грязей / Н.П. Аввакумова // Международный журнал по иммунореабилитации. – 2002. – Т. 4, № 1. – С. 190-191.
3. Аввакумова, Н.П. Биохимические аспекты терапевтической эффективности гумусовых кислот лечебных грязей / Н.П. Аввакумова. – Самара: ГП Перспектива, 2002. – 124 с.
4. Пат. 2340328 РФ. Средство, обладающее противомикробным и противогрибковым действием / А.У. Зиганшин и др. Опубликовано 10.12.2008. - Булл. 34. Заявка 2007137174/15, 27.09.2007.
5. Пат. 2407535 РФ. Биологически активное средство для лечения дерматозов / В.В. Чаков. Опубликовано: 27.12.2010 Бул. № 36. Заявка: 2008144455/15, 10.11.2008
6. Пат. №2480224 РФ. Способ получения биологически активной субстанции гуминовых кислот из низкоминерализованных иловых сульфидных грязей /Н.П. Аввакумова, М.А. Кривопалова, И.В. Фомин. Опубликовано: 27.04.2013 Бул. № 12. Заявка: 2011101024/15, 12.01.2011
7. Чуков, С.Н. Структурно-функциональные параметры органического вещества почв в условиях антропогенного воздействия / С.Н. Чуков. – СПб.: СПбГУ, 2001. – 216 с.
8. Орлов, Д.С. Гумусовые кислоты почв и общая теория гумификации / Д.С. Орлов // Химия почв. – М.: МГУ, 1992. – 325 с.
9. Chilot, G. Exploring the high-mass components of humic acid by laser desorption ionization mass spectrometry /G. Gilot, O.Gilot, J.Race/ Rapid Communice. Mass spectrometry. – 2008. – №10. – pp.1528-1532.
10. 10 Аввакумова, Н.П. Некоторые особенности функционально-группового состава гумусовых кислот пелоидов / Н.П.Аввакумова, М.А.Кривопалова, И.В.Фомин, А.В.Жданова // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2010.- № 11. - С.24-27.

REFERENCES

1. Poluyanov, I.E. Biologicheskaya aktivnost' guminovykh veshchestv, poluchaemykh iz torfa, i vozmozhnosti ikh ispol'zovaniya v lechebnoy praktike (Biological activity of humic substances derived from peat, and the possibility of their use in medical practice) Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'e, 2017, № 4, p.114-122. (in Russian)
2. Avvakumova, N.P. Protivovospalitel'naya aktivnost' preparatov v ryadu gumusovykh kislot nizkomineralizovannykh ilovykh sul'fidnykh gryazei (Anti-inflammatory activity of drugs in the range of humic acids of low-mineralized silt sulfide mud) Mezhdunarodnyi zhurnal po immunoreabilitatsii, 2002, vol. 4, № 1, p. 190-191. (in Russian)
3. Avvakumova, N.P. Biokhimicheskie aspekty terapevticheskoi effektivnosti gumusovykh kislot lechebnykh gryazei (Biochemical aspects of therapeutic effectiveness of humic acids of therapeutic muds). Samara: GP Perspektiva, 2002, 124 p. (in Russian)
4. Ziganshin A.U. et al.. Sredstvo, obladayushchee protivomikrobnym i protivogribkovym deistviem (Means having antimicrobial and antifungal action) Pat. 2340328 RF. 10.12.2008, Byull. 34, Zayavka 2007137174/15, 27.09.2007. (in Russian)
5. Chakov V.V. Biologicheski aktivnoe sredstvo dlya lecheniya dermatozov (Biologically active agent for the treatment of dermatoses) Pat. 2407535 RF. 27.12.2010 Byul. № 36. Zayavka: 2008144455/15, 10.11.2008(in Russian)
7. Avvakumova N.P., Krivopalova M.A., Fomin I.V. Pat. №2480224 RF. Sposob polucheniya biologicheskii aktivnoi substantsii guminovykh kislot iz nizkomineralizovannykh ilovykh sul'fidnykh gryazei (A method for producing a biologically active substance of humic acids from low-mineralized silt sulfide mud) 27.04.2013 Byul. № 12. Zayavka: 2011101024/15, 12.01.2011(in Russian)
8. Chukov, S.N. Strukturno-funksional'nye parametry organicheskogo veshchestva pochv v usloviyakh antropogennogo vozdeistviya (Structural and functional parameters of soil organic matter under anthropogenic influence) SPb.: SPbgu, 2001, 216 p. (in Russian)
9. Orlov, D.S. Gumusovye kisloty pochv i obshchaya teoriya gumifikatsii Khimiya pochv (Soil Humus acids and the General theory of humification). Moscow, MGU, 1992, 325 p. (in Russian)
10. Chilot, G., Gilot O., Race J. Exploring the high-mass components of humic acid by laser desorption ionization mass spectrometry. Rapid Communice. Mass spectrometry, 2008, №10, pp.1528-1532. (in English)
11. Avvakumova N. P., Krivopalova M. A., Fomin I. V., Zhdanova A. V. Some features of the functional group composition of humic acids of peloids. Problems Of Biological, Medical And Pharmaceutical Chemistry, 2010, № 11, p.24-27. (in Russian)

А.В. Воронин
**ДЕНСИТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ
НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В КРОВИ**
*ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Самара*

Цель исследования – разработка методики количественного определения ряда лекарственных веществ в крови методом тонкослойной хроматографии с компьютерной денситометрией. Объектом исследования были модельные образцы крови, содержащие морфин, кодеин, верапамил, баклофен, доксиламин, амитриптилин. Определены параметры идентификации веществ методом тонкослойной хроматографии, исследованы интерференционные эффекты. Пределы обнаружения в образцах крови составили для морфина, кодеина, амитриптилина 600,0 нг/мл (5,0 мкг в пробе), для верапамила, доксиламина – 150,0 нг/мл (1,0 мкг в пробе), для баклофена – 75,0 нг/мл (0,5 мкг в пробе). Для количественного определения использовали сканирование хроматограмм, обработку изображения и построение градуировочной зависимости в компьютерной программе. Градуировочные зависимости описываются уравнениями полиномиальной (квадратичной) регрессии. Пределы количественного определения для разных веществ составили от 300,0 до 1500,0 нг/мл; правильность и сходимости в сериях параллельных определений не превышают 25%.

Таким образом, разработана методика анализа лекарственных веществ в крови методом тонкослойной хроматографии с компьютерной денситометрией. Рабочие диапазоны методики позволяют использовать ее в судебно-химической экспертизе и клиническом химико-токсикологическом анализе.

Ключевые слова: лекарственные вещества, тонкослойная хроматография, компьютерная денситометрия, количественное определение.

A.V. Voronin
**THE DENSITOMETRIC QUANTITATION
OF SOME DRUGS IN WHOLE BLOOD**

The study objective was the development of quantitation technique for some drugs in whole blood using thin-layer chromatography with videodensitometry. The study subject was model samples of whole blood containing morphine, codeine, verapamil, baclofen, doxylamine, amitriptyline. The identification parameters of drugs by thin-layer chromatography were defined, interferences of blood matrix and other drugs were studied. Limits of detection in blood samples were 600,0 ng/ml (5,0 µg/spot) for morphine, codeine, amitriptyline, 150,0 ng/ml (1,0 µg/spot) for verapamil, doxylamine, 75,0 ng/ml (0,5 µg/spot) for baclofen. For drug quantitation the chromatograms were scanned, images were processed and calibration models were designed using videodensitometry computer program. The calibration model is described by polynomial (square) regression. The limits of quantitation for different drugs were from 300,0 to 1500,0 ng/ml; accuracy and precision does not exceed 25%.

Thus, a quantitation technique for analysis of some drugs in whole blood by thin-layer chromatography with videodensitometry was developed. The ranges of quantitation allow using this technique for forensic chemistry and clinical analytical toxicology.

Key words: drugs, thin-layer chromatography, videodensitometry, quantitation.

В практике судебно-химической экспертизы и химико-токсикологического анализа актуальной задачей является получение информации о наличии токсикологически важных веществ в биологических жидкостях на этапе скрининга. Метод тонкослойной хроматографии (ТСХ) является экспрессным, высокопроизводительным и достаточно селективным. Введение в процедуру ТСХ-анализа денситометрии дает аналитику возможность количественного определения и документирования результатов [1]. Также следует отметить преимущество ТСХ перед колоночными вариантами хроматографического анализа – высокая производительность и отсутствие ложноположительных результатов, связанных с переносом анализируемых веществ из одной пробы в другую в хроматографической системе [2].

Цель исследования – разработка методики количественного определения ряда лекарственных веществ в крови методом тонкослойной хроматографии с компьютерной денситометрией.

Материал и методы

В работе использовали стандартные образцы следующих веществ: морфин (в форме сульфата), кодеин, верапамил (в форме гидрохлорида), баклофен, доксиламин (в форме сукцината), амитриптилин (в форме гидрохлорида) (LGC Standards, Великобритания).

Модельные образцы крови готовили путем добавления к образцам крови, не содержащим наркотических средств, психотропных и лекарственных веществ, расчетного количества стандартных образцов вышеуказанных веществ (в виде метанольных растворов в концентрации 10,0 мкг/мл в пересчете на соответствующее основание). Диапазоны концентраций лекарственных веществ в пробах крови составляли: морфин, кодеин, амитриптилин – 500,0-10000,0 нг/мл; верапамил, доксиламин – 100,0-5000,0 нг/мл; баклофен – 50,0-2000,0 нг/мл.

Пробоподготовку образцов крови осуществляли жидкость-жидкостной экстракцией. Объем пробы крови составлял 10 мл; условия экстракции были следующими: для

морфина, кодеина – смесь хлороформ-изопропанол (9:1) при pH 8-9; для баклофена – хлороформ-н-бутанол (6:4) при pH 4; для остальных лекарственных веществ – хлороформ при pH 9-11. Полученные экстракты упаривали до сухого остатка в токе теплого воздуха при температуре не более 40°C. Сухой остаток растворяли в 50 мкл смеси хлороформ – этанол (1:1).

Условия хроматографического разделения были следующими: пробу объемом 50 мкл наносили микрошприцем на пластины для ТСХ «Сорбфил-ПТСХ-П-А-УФ» размером 10×15 см в виде полосы толщиной не более 1 мм и шириной не более 0,5 см, при нанесении зону первичной адсорбции высушивали теплым воздухом.

В качестве систем растворителей (подвижных фаз) использовали: для морфина, кодеина, верапамила, доксиламина, amitриптилина – этилацетат-метанол-аммиак 25% (ЭМА) (17:2:1), толуол-ацетон-этанол-аммиак 25% (ТАЭА) (45:45:7:3); для верапамила, баклофена – метанол-аммиак 25% (100:1,5) (МА); для баклофена – дихлорметан-этанол-аммиак 25% (67,5:30:2,5) (ДЭА). Насыщение камеры парами растворителей проводили в течение 30 мин.

Детектирование хроматограмм проводили реактивом Драгендорфа для морфина, коде-

ина, верапамила, доксиламина, amitриптилина – реактивом Марки, для морфина, кодеина – раствором нингидрина в ацетоне 0,05%, а также в УФ-свете, при длине волны 254 нм (морфин, кодеин, верапамил, доксиламин, amitриптилин) и при 365 нм (доксиламин).

Полученные хроматограммы фиксировали путем сканирования с оптическим разрешением 900 dpi в True Color-режиме на планшетном сканере, сохраняли в виде файлов с расширением jpeg и обрабатывали с использованием программы «ТСХ-менеджер 4.0» [3, 4].

Определение пределов обнаружения и диапазона определяемых концентраций, интерференционных эффектов, правильности и прецизионности проводили в соответствии рекомендациями «Руководства по валидации аналитических методик, используемых в судебно-химическом и химикотоксикологическом анализе биологического материала» [5].

Результаты и обсуждение

В табл. 1 приведены параметры методики идентификации исследуемых лекарственных веществ в модельных образцах крови. Были использованы подвижные фазы и варианты детектирования анализируемых веществ, наиболее часто используемые в практике судебно-химической экспертизы.

Таблица 1

Параметры методики идентификации лекарственных веществ в крови

Анализируемое вещество	Подвижная фаза	R _f	Детектирование	Предел обнаружения	
				С, нг/мл	т, мкг/проба
Морфин	ЭМА	0,31±0,07	Реактив Драгендорфа УФ-свет 254 нм	600,0	5,0*
	ТАЭА	0,28±0,05	Реактив Марки	1200,0	10,0
Кодеин	ЭМА	0,41±0,05	Реактив Драгендорфа УФ-свет 254 нм	600,0	5,0*
	ТАЭА	0,33±0,04	Реактив Марки	1200,0	10,0
Верапамил	ЭМА	0,73±0,04	Реактив Драгендорфа УФ-свет 254 нм	150,0	1,0*
	МА	0,75±0,03		150,0	1,0*
Баклофен	МА	0,70±0,04	Раствор нингидрина в ацетоне 0,05%	75,0	0,5
	ДЭА	0,30±0,03		75,0	0,5*
Доксиламин	ЭМА	0,69±0,05	Реактив Драгендорфа УФ-свет 254 нм	150,0	1,0*
	ТАЭА	0,60±0,03	Реактив Драгендорфа УФ-свет 365 нм	750,0	5,0
Амитриптилин	ЭМА	0,71±0,05	Реактив Драгендорфа УФ-свет 254 нм	600,0	5,0
	ТАЭА	0,60±0,04		600,0	5,0*

* Варианты анализа, выбранные для количественного определения.

Для определения предела обнаружения исследуемых веществ были проанализированы модельные образцы крови в следующих диапазонах концентраций: для морфина, кодеина, верапамила, доксиламина, amitриптилина – 100,0-5000,0 нг/мл; для баклофена – 50,0-2000,0 нг/мл.

Для пробоподготовки использовали образцы крови объемом 10 мл, а объем пробы, наносимой на хроматографическую пластину,

составлял 50 мкл. При определении величины предела обнаружения использовали визуальную регистрацию обработанного изображения хроматограммы, для обработки изображения применяли программные средства «ТСХ-менеджер 4.0» – просмотр хроматограммы в негативе и увеличение контрастности. Наименьшие величины предела обнаружения обеспечивали детектирование в УФ-свете, проявление хроматограмм реактивом Драген-

дорфа и раствором нингидрина в ацетоне 0,05% (для баклофена).

Пределы обнаружения методом ТСХ с денситометрической регистрацией составили: для морфина, кодеина, амитриптилина – 600,0 нг/мл (5,0 мкг в пробе), для верапамила, доксиламина – 150,0 нг/мл (1,0 мкг в пробе), для баклофена – 75,0 нг/мл (0,5 мкг в пробе).

Влияние балластных веществ крови на результаты анализа учитывали путем исследования «холостых» проб крови в условиях, приведенных в табл. 1. При этом хроматографических зон в диапазоне значений R_f 0,3-0,8 на пластинках не детектировали.

Интерференционные эффекты оценивались на двух группах модельных образцов

крови: первая группа содержала морфин (1000,0 нг/мл), кодеин (1000,0 нг/мл), верапамил (200,0 нг/мл), доксиламин (200,0 нг/мл), амитриптилин (1000,0 нг/мл), вторая – баклофен (100,0 нг/мл), верапамил (200,0 нг/мл).

Полное разделение (разрешение R_s более 1,5) наблюдалось для хроматографических зон морфина, кодеина с зонами доксиламина, амитриптилина, верапамила (табл. 2). Для пар анализируемых веществ, имеющих показатель R_s менее 1,5, при совместном присутствии в пробе количественное определение невозможно.

Исследование на баклофен проводится с использованием подвижной фазы ДЭА, поэтому вышеперечисленные вещества не мешают его определению в крови.

Таблица 2

Результаты разделения образцов крови, содержащих комбинации лекарственных веществ

Анализируемое вещество	R_f	Зоны	R_s	Анализируемое вещество	R_f	Зоны	R_s
Подвижная фаза – ЭМА				Подвижная фаза – ТАЭА			
Морфин	0,31	1-2	0,89	Морфин	0,28	1-2	0,35
Кодеин	0,41	2-3	4,23	Кодеин	0,33	2-3	3,89
Доксиламин	0,69	3-4	0,15	Доксиламин	0,60	3-4	0,0
Амитриптилин	0,71	4-5	0,17	Амитриптилин	0,60		
Верапамил	0,73						

Определение характера зависимости аналитического сигнала – площади хроматографической зоны от концентрации определяемых веществ – показало, что при количестве морфина, амитриптилина свыше 10,0 мкг в пробе, верапамила, доксиламина свыше 5,0 мкг в пробе и баклофена свыше 1,5 мкг в пробе наблюдается отклонение от линейной зависимости.

Для изучаемых лекарственных веществ были определены градуировочные зависимости, которые описываются уравнениями полиномиальной (квадратичной) регрессии, а также диапазоны концентраций в крови, в которых возможно проводить количественное определение (рабочие диапазоны методики) методом денситометрии (табл. 3).

Таблица 3

Характеристика методики количественного определения лекарственных веществ в крови методом денситометрии

Анализируемое вещество	Уравнение градуировочной зависимости	Предел количественного определения, нг/мл	Диапазон определяемых концентраций, нг/мл
Морфин	$0,013 \cdot X^2 + 10,3 \cdot X - 730,5$	1200,0	1200,0-10000,0
Кодеин	$0,021 \cdot X^2 + 10,6 \cdot X - 23,8$	1400,0	1400,0-10000,0
Верапамил	$0,081 \cdot X^2 + 36,2 \cdot X - 501,3$	300,0	300,0-5000,0
Баклофен	$0,014 \cdot X^2 + 11,9 \cdot X + 37,6$	160,0	160,0-1000,0
Доксиламин	$0,010 \cdot X^2 + 30,5 \cdot X - 87,2$	300,0	300,0-5000,0
Амитриптилин	$0,011 \cdot X^2 + 10,5 \cdot X + 39,3$	1500,0	1500,0-10000,0

Диапазоны определяемых концентраций в крови для морфина, кодеина и амитриптилина соответствуют летальной концентрации, для верапамила и доксиламина – токсической и летальной концентрациям, для баклофена – терапевтической и токсической концентрациям. Это обуславливает возможность применения предложенной методики для решения задач судебно-химической экспертизы, а также клинического химико-токсикологического анализа.

Для оценки правильности и прецизионности (сходимости) методики анализировали образцы крови с известными количествами лекарственных веществ трех уровней концен-

траций в пределах рабочего диапазона методики. Определяли сходимость результатов измерений (относительное стандартное отклонение), полученных в 5 разных аналитических циклах – параллельных определений в разные дни (табл. 4).

Относительные погрешности определения морфина, кодеина, верапамила и амитриптилина в крови, используемые для оценки правильности методики, для всех уровней концентраций не превышали значения $\pm 20,0\%$. Для верхних уровней концентрации баклофена (800,0 нг/мл) и доксиламина (4000,0 нг/мл) погрешность составляет около $\pm 22,0\%$.

Результаты оценки правильности и прецизионности методики количественного денситометрического определения лекарственных веществ в крови

Анализируемое вещество	Уровни концентраций в образцах крови, нг/мл	Правильность, %	Сходимость между сериями параллельных определений, %
Морфин	Нижний 2000,0	16,8	17,1
	Средний 4000,0	14,3	7,4
	Высокий 8000,0	19,6	4,1
Кодеин	Нижний 2000,0	16,2	22,7
	Средний 4000,0	14,7	9,8
	Высокий 8000,0	16,5	5,4
Верапамил	Нижний 500,0	16,4	24,3
	Средний 2000,0	14,8	10,5
	Высокий 4000,0	20,2	5,8
Баклофен	Нижний 200,0	24,8	21,8
	Средний 400,0	20,6	9,4
	Высокий 800,0	22,3	5,2
Доксиламин	Нижний 500,0	19,8	22,6
	Средний 2000,0	18,0	9,9
	Высокий 4000,0	22,1	5,5
Амитриптилин	Нижний 2000,0	18,8	20,1
	Средний 4000,0	15,7	8,7
	Высокий 8000,0	20,4	4,8

Максимальное значение относительной погрешности определения определялось для баклофена на нижнем уровне концентрации 200,0 нг/мл и составило $\pm 24,8\%$

Сходимость результатов определений всех анализируемых лекарственных веществ на нижнем уровне концентраций была в диапазоне 17,0-24,0%, на верхнем уровне концентраций – 4,0-6,0%.

Заключение

Разработана методика количественного определения лекарственных веществ – морфина, кодеина, верапамила, баклофена, док-

силамина, amitriptilina – в крови методом тонкослойной хроматографии с использованием компьютерной денситометрии. Сканирование хроматограмм и использование специальной программы позволили количественно оценить содержание лекарственных веществ в пробах крови.

Данная методика характеризуется показателями правильности и прецизионности, не превышающими значения $\pm 25,0\%$, и может быть рекомендована для применения в судебно-химической экспертизе и экспресс-диагностике острых отравлений.

Сведения об авторе статьи:

Воронин Александр Васильевич – к.фарм.н., доцент, зав. кафедрой химии фармацевтического факультета ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89. Тел./факс: 8(846)332-29-07. E-mail: dim-mu2000@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кормишин В.А. Денситометрическое определение некоторых наркотических средств и психотропных веществ в химико-токсикологических исследованиях: автореф. дис. ... канд. фарм.наук. – Самара, 2014. – 24 с.
2. Обьедкова Е.В. Разработка схемы определения стероидных гормонов и нестероидных противовоспалительных препаратов в биологических жидкостях методом ВЭТСХ: дис. ... канд. хим. наук. – СПб., 2014. – 180 с.
3. Ренкевич, А.Ю. Разработка и валидация методики количественного определения 4-аминобутановой кислоты в таблетках алендроната натрия методом мицеллярной тонкослойной хроматографии / А.Ю. Ренкевич, А.Ю. Куликов // Методы и объекты химического анализа. – 2013. – Т. 8, № 4. – С. 199-206.
4. Разработка и валидация методики количественного определения таблеток 11-дезоксимизопропостола / А.Г. Ялкаев [и др.] // Медицинский альманах. – 2017. – Т. 48, № 3. – С. 198-202.
5. Методические рекомендации по валидации аналитических методик, используемых в судебно-химическом и химико-токсикологическом анализе биологического материала. – М., 2014. – 76 с.

REFERENCES

1. Kormishin VA. Densitometric determination of some narcotic drugs and psychotropic substances in chemical-toxicological studies: avtoref. dis. ... kand. farm.nauk, Samara, 2014, 24 p. (In Russ.).
2. Ob'edkova EV. Razrabotka shemy opredeleniya steroidnykh gormonov i nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov v biologicheskikh zhidkostyakh metodom VJeTSH (Development of a regimen for determining steroid hormones and non-steroidal anti-inflammatory drugs in biological fluids using the HETC method): dis. ... kand. him.nauk, SPb., 2014, 180 p. (In Russ.).
3. Renkevich A.Yu., Kulikov A.Yu. Development and validation 4-aminobutyric acid assay in alendronate sodium tablets using micellar thin-layer chromatography. Methods and Objects of Chemical Analysis. 2013;8(4):199-206. (In Russ.).
4. Yalkaev A.G., Kildiyarov F.Kn., Kataev V.A. [et al.] Development and validation of the procedure for the quantification of tablets of 11-deoxyimipoprostopol. Medical almanac. 2017; 48(3):198-202. (In Russ.).
5. Metodicheskie rekomendacii po validacii analiticheskikh metodik, ispol'zuemykh v sudebno-himicheskom i himiko-toksikologicheskom analize biologicheskogo materiala (Methodical recommendations on the validation of analytical techniques used in forensic and chemical toxicological analysis of biological material). Moscow, 2014, 76 p. (In Russ.).

В.А. Куркин, А.В. Куркина, А.И. Хусаинова, Т.К. Рязанова, О.В. Сазонова
**ИССЛЕДОВАНИЕ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ЭФИРНЫХ МАСЕЛ
ТИМЬЯНА ПОЛЗУЧЕГО И ДУШИЦЫ ОБЫКНОВЕННОЙ,
ПРОИЗРАСТАЮЩИХ В САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ**

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Самара

Тимьян ползучий (*Thymus serpyllum* L.) и душица обыкновенная (*Origanum vulgare* L.) широко представлены на территории Самарской области. Основной фармакологический эффект данных растений обусловлен содержанием различных групп биологически активных соединений, таких как эфирное масло, флавоноиды, жирные и органические кислоты. Качественное и количественное содержание компонентов эфирного масла во многом зависит от географических, климатических и экологических условий места произрастания и фазы вегетации растения. Таким образом, целесообразным является определение качественного и количественного состава эфирного масла тимьяна ползучего и душицы обыкновенной, произрастающих на территории Самарской области.

Исследование компонентного состава эфирных масел травы тимьяна ползучего и травы душицы обыкновенной проведено методом хромато-масс-спектрометрии. Идентифицированы основные компоненты эфирного масла травы тимьяна ползучего: тимол (54,4% суммарной площади компонентов эфирного масла на хроматограмме), гермакрен D (4,5%), β -бисаболен (3,8%); эфирного масла травы душицы обыкновенной: гермакрен D (25,6% суммарной площади компонентов эфирного масла на хроматограмме), α -кадиол (7,0%), β -кариофиллен (6,7%).

Ключевые слова: эфирное масло, хромато-масс-спектрометрия, тимьян ползучий, душица обыкновенная, трава.

V.A. Kurkin, A.V. Kurkina, A.I. Khusainova, T.K. Ryazanova, O.V. Sazonova
**THE STUDY OF COMPOSITION OF THE ESSENTIAL OILS
OF THYMUS SERPYLLUM L. AND ORIGANUM VULGARE L. GROWING
IN THE SAMARA REGION**

Thymus serpyllum L. and *Origanum vulgare* L. are common in the Samara Region. The main pharmacological effect of these plants is determined by the presence of different groups of biologically active compounds, such as essential oil, flavonoids, fatty and organic acids. Qualitative and quantitative contents of essential oil components mainly depend on geographical, climate and ecological conditions of the place of growth and vegetation phase of the plant. Thus, determination of qualitative and quantitative composition of essential oils of *Thymus serpyllum* L. and *Origanum vulgare* L., growing on the territory of the Samara Region seems to be significant.

The components of essential oils of herb of *Thymus serpyllum* L. and herb of *Origanum vulgare* L. were investigated by chromatography-mass spectrometry. The main components of *Thymus serpyllum* L. essential oil were identified. They include thymol (54.4% of the total area of the essential oil components on the chromatogram), germacrene D (4.5%), β -bisabolene (3.8%). In the essential oil of the herb of *Origanum vulgare* L. the main components were germacrene D (25.6% of the total area of the essential oil components on the chromatogram), α -cadinol (7.0%), β -carophyllene (6.7%).

Key words: essential oil, chromatography-mass spectrometry, *Thymus serpyllum* L., *Origanum vulgare* L., herb.

Трава тимьяна ползучего (*Thymus serpyllum* L.) используются в современной и народной медицине при лечении широкого спектра заболеваний. В официальной медицине препараты на основе тимьяна ползучего используются в качестве отхаркивающего и противовоспалительного средств при многих респираторных заболеваниях, сопровождающихся кашлем, и ряде других заболеваний [8]. Основным фармакологический эффект этих препаратов обусловлен содержанием различных групп биологически активных соединений, таких как эфирное масло, флавоноиды, жирные и органические кислоты. Основными компонентами эфирного масла тимьяна ползучего, обуславливающими противовоспалительное и антисептическое действие, являются тимол и карвакрол [8]. В то же время последний является основным компонентом эфирного масла душицы обыкновенной (*Origanum vulgare* L.) [4]. Однако, как известно, качественное и количественное содержание компонентов эфирного масла во многом зависит от географических, климатических и

экологических условий места произрастания и фазы вегетации растения [3, 8]. Тимьян ползучий и душица обыкновенная широко распространены на территории Самарской области [6]. Однако для рациональной заготовки указанного вида сырья целесообразно определить качественный и количественный состав эфирного масла тимьяна ползучего и душицы обыкновенной, произрастающих на территории Самарской области.

Материал и методы

Объектами исследования послужили образцы сырья: трава тимьяна ползучего (*Thymus serpyllum* L.) и трава душицы обыкновенной (*Origanum vulgare* L.), заготовленные в июне 2017 г. на территории Самарской области.

Содержание эфирного масла определяли в соответствии с ОФС 1.5.3.0010.15 (ГФ РФ XIII издания), метод 1. Анализ компонентного состава эфирных масел проводили на газовом хроматографе «МАЭСТРО 7820» с масс-спектрометрическим детектором Agilent 5975 и автоинжектором, с использованием капиллярной кварцевой колонки HP-5ms 30m

× 0,25мм × 0,25мкм (неподвижная фаза: сополимер 5%-дифенил-95%-диметилсилоксан).

Условия хроматографирования: программирование температуры термостата колонок: изотерма 40°C в течение 5 мин – нагрев до 80°C со скоростью 2°C/мин – нагрев до 150°C со скоростью 7°C/мин – нагрев до 280°C со скоростью 10°C/мин – изотерма 280°C в течение 10 мин; газ-носитель: гелий, скорость потока 1 мл/мин; температура инжектора, источника ионов, квадруполя и переходной линии – 270°C, 230°C, 150°C и 280°C соответственно; сброс 1:20; объем вводимой жидкой пробы 1 мкл.

Для идентификации компонентов определяли линейные индексы удерживания, полученные результаты и полные масс-спектры сопоставляли с библиотечными (библиотеки

масс-спектров «NIST 2.0») и литературными данными. Рассматривались только компоненты, определяемые по библиотеке, с вероятностью более 90%. Количественный анализ проводили по площадям соответствующих пиков на хроматограмме, построенной по полному ионному току.

Результаты и обсуждение

Масло тимьяна ползучего представляет собой легкоподвижную жидкость желтого или зеленовато-желтого цвета с приятным специфическим запахом. В исследуемом эфирном масле обнаружилось около 50 компонентов, при этом методом хромато-масс-спектрометрии идентифицировано 30 компонентов, составляющих 92,4% от суммы компонентов эфирного масла (табл. 1). Содержание неидентифицированных компонентов составило 7,6%.

Таблица 1

Компонентный состав эфирного масла тимьяна ползучего

Компонент	RT, мин*	Содержание, процент от цельного эфирного масла	
		тимьян ползучий	душица обыкновенная
Сабинен	14,96	–	0,79
Октен-1-ол-3	15,74	0,38	0,30
3-октанон	16,20	0,15	–
β-пинен	16,40	–	0,27
α-терпинен	17,93	0,24	0,41
п-цимен	18,50	1,99	–
п-цимол	18,50	–	2,84
Эвкалиптол	18,91	1,36	0,70
(Z)-β-оцимен	19,75	–	2,66
(E)-β-оцимен	20,44	–	3,64
γ-терпинен	20,98	3,56	5,66
Цис-сабинен гидрат	21,60	0,37	–
Линалоол	24,16	0,43	2,39
Борнеол	28,09	1,95	0,19
Терпин-4-ол	28,79	1,42	1,35
α-терпинеол	29,59	0,55	0,57
Мметиловый эфир тимола	31,81	2,42	0,42
Метилловый эфир карвакрола	32,20	1,01	–
Тимол	34,47	54,35	4,33
Карвакрол	34,75	2,77	–
γ-элемен	35,58	–	0,09
Эликсен	35,97	0,64	0,95
Копаен	37,39	–	0,16
β-бурбонен	37,71	0,22	0,63
β-элемен	38,00	–	0,80
β-кариофиллен	38,92	1,83	6,77
β-кубебен	39,27	0,28	0,43
Хумулен	40,07	–	1,33
Аромандрен	40,32	–	0,96
Гермакрен D	41,01	4,47	25,57
Бициклогермакрен	41,52	3,91	6,14
α-муурален	41,64	–	0,68
α-фарнезен	41,92	–	3,92
β-бисаболен	41,93	3,79	–
δ-кадинен	42,38	0,58	4,33
Гумулен	42,98	1,01	–
Гермакрен-D-4-ол	43,96	–	1,06
Спатуленол	44,03	1,61	–
Кариофиллен оксид	44,19	0,23	–
Глобулол	44,20	–	0,61
Мууролол	45,93	0,20	–
Тау-мууролол	45,92	–	3,71
τ-кадинол	46,06	0,36	–
α-кадинол	46,28	0,20	6,99
Леден оксид	47,17	0,14	–

RT – время удерживания.

Масло душицы обыкновенной представляет собой легкоподвижную жидкость желтого или зеленовато-желтого цвета с приятным специфическим запахом. В результате исследования на хроматограмме обнаруживаются 45 компонентов, при этом методом хромато-масс-спектрометрии идентифицировано 34 компонента, составляющие 92,0% от суммы компонентов эфирного масла (табл. 1). Содержание неидентифицированных компонентов составило 8,0%.

Как видно из данных табл. 1, основным компонентом эфирного масла тимьяна ползу-

чего, произрастающего на территории Самарской области, является тимол (54,4% суммарной площади компонентов эфирного масла на хроматограмме), содержание карвакрола составляет 2,8%. Также в достаточном количестве обнаруживаются гермакрен D, β-бисаболен, γ-терпинен. Полученные результаты по доминирующим соединениям согласуются с литературными данными по компонентному составу эфирного масла в образцах тимьяна ползучего, заготовленных в различных регионах [1,3,5] (табл. 2).

Таблица 2

Компонент	Содержание, процент от цельного эфирного масла			
	полученные данные	литературные данные		
		[1]	[3]	[5]
Тимол	54,35	2,09	0,9-8,8	0,00-3,59
Карвакрол	2,77	0,23	0,00-29,6	0,00-3,69
Гермакрен D	4,47	0,65	0,3-2,8	–
β-кариофиллен	1,83	3,24	1,0-3,1	1,12-22,64
γ-терпинен	3,56	–	0,00-17,2	–
β-бисаболен	3,79	–	0,3-1,1	0-5,14
п-цимен	1,99	–	3,8-25,20	–
Эвкалиптол	1,36	0,13	2,7-14,0	0,00-23,12
Борнеол	1,95	0,11	3,0-7,8	2,02-33,39
Линалоол	0,43	86,01	0,9-4,7	–
Терпинен-4-ол	1,42	0,04	1,3-4,4	–
Камфора	–	0,32	1,1-5,4	4,24-22,14

Основными компонентами исследуемого эфирного масла душицы обыкновенной являются гермакрен D (25,6% суммарной площади компонентов эфирного масла на хроматограмме), α-кадинол (7,0%), β-кариофиллен (6,7%),

бициклогермакрен (6,1%), δ-кадинен (4,3%), тимол (4,3%). Полученные результаты по доминирующим соединениям согласуются с литературными данными для душицы обыкновенной [2,4,9] (табл. 3).

Таблица 3

Компонент	Содержание, процент от цельного эфирного масла			
	полученные данные	литературные данные		
		[2]	[4]	[7]
Тимол	4,33	0,14	0,00-0,45	0,50
Карвакрол	–	–	0,00-1,54	0,07
Гермакрен D	25,57	10,40	3,24-22,64	9,68
α-кадинол	6,99	1,22	0,00-10,77	5,98
β-кариофиллен	6,77	13,36	5,44-25,00	12,45
Бициклогермакрен	6,14	2,34	0,59-14,80	–
γ-терпинен	5,66	2,33	0,00-16,42	2,89
δ-кадинен	4,33	2,12	–	1,88
Терпинен-4-ол	1,35	2,61	0,15-7,62	16,43
α-терпинеол	0,57	4,68	0,61-64,88	1,75

Выводы. Основными компонентами эфирного масла исследуемых образцов сырья тимьяна ползучего, заготовленных на территории Самарской области, являются тимол (54,4% суммарной площади компонентов эфирного масла на хроматограмме), гермакрен D (4,5%), β-бисаболен (3,8%), γ-терпинен (3,6%), карва-

крол (2,8%). Основными компонентами эфирного масла исследуемых образцов душицы обыкновенной являются: гермакрен D (25,6% суммарной площади компонентов эфирного масла на хроматограмме), α-кадинол (7,0%), β-кариофиллен (6,7%), бициклогермакрен (6,1%), δ-кадинен (4,3%), тимол (4,3%).

Сведения об авторах статьи:

Куркин Владимир Александрович – д. фарм. н., профессор, зав. кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89. E-mail: kurkinvladimir@yandex.ru.

Куркина Анна Владимировна – д. фарм. н., доцент кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89. E-mail: annushkae@yandex.ru.

Хусаинова Алия Ильясовна – к. фарм. н., ассистент кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89. E-mail: alia.hi@mail.ru.

Рязанова Татьяна Константиновна – к. фарм. н., старший преподаватель кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89. E-mail: ryazantatyana@mail.ru.

Сазонова Ольга Викторовна – д.м.н., доцент, зав. кафедрой гигиены питания с курсом гигиены детей и подростков ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89. E-mail: ov_2004@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айрапетян, С.А. Химический состав эфирного масла тимьяна ползучего (*Thymus serpyllum* L.), произрастающего в с. Хндзoresк Сюникского региона республики Армении / С.А. Айрапетян, Л.Р. Варданян, Р.Л. Варданян // Научно-медицинский журнал. – 2014. – № 9:2. – С. 54-59.
2. Алякин, А.А. Фракционный состав эфирного масла душицы обыкновенной Красноярского края / А.А. Алякин, А.А. Ефремов, С.В. Качин, О.О. Данилова // Химия растительного сырья. – 2010. – № 1. – С. 99-104.
3. Банаева, Ю.А. Исследование химического состава эфирного масла представителей рода *Thymus* L., произрастающих на Алтае / Ю.А. Банаева, Л.М. Покровский, А.В. Ткачев // Химия растительного сырья. – 1999. – № 3. – С. 41-48.
4. Бойко, Е.Ф. Оценка качества растительного сырья *Origanum vulgare* L. / Е.Ф. Бойко // Труды Никитского ботанического сада. – 2011. – Т. 133. – С. 28-40.
5. Бузук, А.Г. Сравнительный фармакогностический анализ травы чабреца / А.Г. Бузук, Р.А. Юрченко, В.А. Винарский, Г.Н. Бузук // Вестник фармации. – 2011. – № 3 (53). – С. 19-24.
6. Саксонов, С.В. Путеводитель по Самарской флоре (1851-2011). Флора Волжского бассейна / С.В. Саксонов, С.А. Сенатор. – Т.1. – Тольятти: Кассандра, 2012. – 511с.
7. Хазиева, Ф.М. Исследование внутривидовой изменчивости эфирного масла у душицы обыкновенной (*Origanum vulgare* L.) / Ф.М. Хазиева, В.И. Осипов, И.Н. Коротких // Химия растительного сырья. – 2016. – № 4. – С. 97-105.
8. Старчак Ю.А. Фармакогностическое изучение растений рода тимьян (*Thymus* L.) как перспективного источника получения фитопрепаратов: дис. ... д-ра фарм. наук:14.04.02 / Ю.А. Старчак. – Курск, 2016. – 432 с.

REFERENCES

1. Hayrapetyan, S.A., Vardanyan L.R., Vardanyan R.L. Chemical composition of essential oil of *Thymus serpyllum* L. growing in Khndzoresk village of Syunik region, republic of Armenia. Scientific medical journal. 2014, № 9:2, p. 54-59. (in Russian)
2. Alyakin, A.A., Efremov A.A., Kachin S.V., Danilova O.O. Fraktsionnyi sostav efirmogo masla dushitsy obyknovennoi Krasnoyarskogo kraya (Fractional composition of essential oil of oregano in Krasnoyarsk territory). Khimiya rastitel'nogo syr'ya. 2010, № 1, p. 99-104. (in Russian)
3. Banaeva, Yu.A., Pokrovskii L.M., Tkachev A.V. Issledovanie khimicheskogo sostava efirmogo masla predstavitelei roda *Thymus* L., proizrastayushchikh na Altae (Study of the chemical composition of essential oil of the genus *Thymus* L., growing in Altai). Khimiya rastitel'nogo syr'ya. 1999, № 3, p. 41-48. (in Russian)
4. Boiko, E.F. Otsenka kachestva rastitel'nogo syr'ya *Origanum vulgare* L. (Evaluation of the quality of plant raw materials *Origanum vulgare* L.) Trudy Nikitskogo botanicheskogo sada. 2011, vol. 133, p. 28-40. (in Russian)
5. Buzuk, A.G., Jurchenko R.A., Vinarskiy V.A., Buzuk G.N. Comparative pharmacognostical analysis of grass thyme. Vestnik farmatsii. 2011, № 3 (53), p. 19-24.
6. Saksonov, S.V., Senator S.A. Putevoditel' po Samarskoi flore (1851-2011). Flora Volzhskogo basseina (Guide to the flora of Samara (1851-2011). Flora of the Volga basin) vol.1, Tol'yatti: Kassandra, 2012, 511 p. (in Russian)
7. Khazieva, F.M., Osipov V.I., Korotkikh I.N. Issledovanie vnutrividovoi izmenchivosti efirmogo masla u dushitsy obyknovennoi (*Origanum vulgare* L.) (Study of intraspecific variability of essential oil in *Origanum vulgare* L.) Khimiya rastitel'nogo syr'ya. 2016, № 4, p. 97-105. (in Russian)
8. Starchak, Yu.A. Farmakognosticheskoe izuchenie rastenii roda tim'yan (*Thymus* L.) kak perspektivnogo istochnika polucheniya fitopreparatov (Pharmacognosy quality a study of plants in the genus of thyme (*Thymus* L.) as a promising source of herbal drugs), dis. ... dokt. farm. nauk, Kursk, 2016, 432 p. (in Russian)

УДК 611.428

© Д.Б. Никитюк, С.В. Шадлинская, 2018

Д.Б. Никитюк¹, С.В. Шадлинская²

ИЗМЕНЧИВОСТЬ ЛИМФОИДНЫХ СТРУКТУР ПРЕДДВЕРИЯ ВЛАГАЛИЩА В РАЗНЫЕ ФАЗЫ ОВАРИАЛЬНО-МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

¹ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии», г. Москва
²Азербайджанский медицинский университет, г. Баку

Целью исследования явился анализ морфологических особенностей лимфоидной ткани преддверия влагалища у женщин репродуктивного возраста в разных фазах овариально-менструального цикла.

Микроанатомическими методами исследованы малые железы преддверия влагалища у женщин репродуктивного возраста. Железы исследовали в зависимости от фазы овариально-менструального цикла. Фазы секреции и пролиферации дифференцировались при гистологическом исследовании яичников. На уровне средней трети преддверия влагалища выполняли поперечные срезы с дальнейшей окраской гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону.

Результаты показали, что в стенках преддверия влагалища присутствуют все морфогенетические формы лимфоидной ткани. Структурные показатели лимфоидной ткани преддверия влагалища существенно изменяются на протяжении овариально-менструального цикла. Так, в фазе секреции доля лимфоидных узелков, содержащих центр размножения больше по сравнению с фазой пролиферации и десквамации. Площадь и длина лимфоидного узелка с центром размножения в стенках преддверия влагалища в секреторной фазе больше, чем в фазу пролиферации и в фазу десквамации. Площадь центра размножения у лимфоидных узелков в фазе секреции несколько больше, чем в пролиферативной и десквамационной фазах.

Ключевые слова: преддверие влагалища, лимфоидные узелки, диффузная лимфоидная ткань.

D.B. Nikityuk, S.V. Shadlinskaya
**VARIABILITY OF LYMPHOID STRUCTURES OF THE VAGINAL VESTIBULE
 IN DIFFERENT PHASES OF THE OVARIAN-MENSTRUAL CYCLE**

The aim of the study was to analyze the morphological features of the lymphoid tissue of the vestibule of vagina in women of reproductive age in different phases of the ovarian-menstrual cycle.

Microanatomical methods have been used to study small glands of vaginal vestibule in women of reproductive age. The glands were examined depending on the phase of the ovarian-menstrual cycle. The phases of secretion and proliferation were differentiated by histological examination of the ovaries. At the level of the middle third of the vaginal vestibule transverse sections with further staining with hematoxylin-eosin, picrofuxin by van Gieson were performed.

The results showed that all the morphogenetic forms of lymphoid tissue are present in the walls of the vaginal vestibule. Structural parameters of the lymphoid tissue of the vaginal vestibule significantly change during the ovarian-menstrual cycle. Thus, in the phase of secretion, the proportion of lymphoid nodules containing the center of reproduction is larger, compared with the phase of proliferation and desquamation. The area and length of the lymphoid nodule with the center of reproduction in the vaginal vestibule walls in the secretory phase is greater than in the proliferation and desquamation phases. The area of the reproductive center at the lymphoid nodule, in the phase of secretion is somewhat larger than in the proliferative and desquamation phases.

Key words: vestibule of vagina, lymphoid nodules, diffuse lymphoid tissue

Лимфоидный аппарат преддверия влагалища у женщин с анатомической точки зрения фактически не изучен, так как нет данных о структурных и размерных особенностях лимфоидной ткани преддверия влагалища, плотности расположения клеток лимфоидного ряда и клеточном составе в слизистой оболочке разных участков преддверия влагалища женщины. Даже в обстоятельных монографиях и сведениях по вопросу морфологии лимфоидной ткани организма данные по этому вопросу полностью отсутствуют [2]. Также отсутствуют материалы об изменчивости лимфоидных образований влагалища на протяжении овариально-менструального цикла, что обуславливает необходимость изучения данного вопроса, учитывая в том числе и высокий уровень заболеваемости доброкачественной и злокачественной патологиями вульвы, не всегда благоприятными перспективами лечения этих заболеваний [3].

Целью исследования явился анализ морфологических особенностей лимфоидной ткани преддверия влагалища у женщин репродуктивного возраста в разных фазах овариально-менструального цикла.

Материал и методы

Микроанатомическими методами исследованы лимфоидный аппарат преддверия влагалища у женщин репродуктивного возраста (23 случая). Смерть женщин была вызвана случайными причинами (травмы, асфиксия), секционный анализ не выявил признаков патологии органов мочеполового аппарата. Железы исследовали в зависимости от состояния (фазности) овариально-менструального цикла (фаза секреции – 8 случаев, фаза пролиферации – 7 случаев, фаза десквамации – 8 случаев). Фазы секреции и пролиферации дифференцировались при гистологическом исследовании яичников. После фиксации фактического материала в нейтральном формалине и последующей спиртовой проводки на уровне средней трети

преддверия влагалища выполняли поперечные срезы с дальнейшей окраской гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону.

Полученные в ходе исследования цифровые данные подвергались статистической обработке. При этом соблюдались общие рекомендации для медицинских и биологических исследований. Для предварительной оценки разницы между вариационными рядами использовался параметрический критерий Стьюдента. Далее для сравнения и определения достоверности количественных различий в группах и подгруппах использовался непараметрический ранговый критерий Уилкоксона (Манна-Уитни) [1].

Результаты и обсуждение

Проведенный структурный анализ показал, что стенки преддверия влагалища имеют развитый лимфоидный аппарат. Клетки лимфоидного ряда всегда располагаются возле выводных протоков желёз (диффузная лимфоидная ткань, лимфоидные узелки), выполняющая функции «сторожевых постов», реагирующих на возможное проникновение чужеродного антигенного материала через проток в толщу слизистой оболочки, т.е. во внутреннюю среду организма [2]. Клетки лимфоидного ряда одиночные или в виде лимфоидных скоплений и лимфоидных узелков. По нашим данным почти постоянно содержатся возле начальных отделов малых желёз преддверия, а также в виде тяжей и скоплений находятся в стромах начальных отделов, в непосредственной близости от glanduloцитов (возле их базальной мембраны), где они осуществляют иммунный надзор за процессами секреции [2]. Выявленные тесные микросинтопические связи между железистым эпителием и лимфоидной тканью позволяют нам ввести термин «железисто-лимфоидные ассоциации» применительно к стенкам преддверия влагалища.

По нашим данным в стенках преддверия влагалища присутствуют все морфогенетиче-

ские формы лимфоидной ткани: от наименее зрелой (диффузная лимфоидная ткань) до лимфоидных узелков в виде компактных скоплений клеток лимфоидного ряда. При этом значительная часть лимфоидных узелков имеет центр размножения, что свидетельствует об активном воздействии антигена на лимфоидную ткань слизистой оболочки этой зоны [2]. Все лимфоидные образования стенок преддверия влагалища представлены однотипным набором клеток лимфоидного ряда с существенным преобладанием лимфоцитов (50-70% всех клеток лимфоидного ряда), многочисленными плазматическими клетками, макрофагами (по 5-12% каждого типа клеток в зависимости от возраста), ретикулярных клеток, участвующих в формировании стромального компонента лимфоидных структур. В составе лимфоидной ткани всегда определяются клетки с признаками митоза, наличие которых отражает процессы лимфоцитопоза, немногочисленные тучные клетки и клетки в состоянии дегенерации. Определяются и типичные межклеточные ассоциации –

лимфоцит в окружении макрофага, плазматическая клетка с «венчиком» из лимфоцитов, расположение лимфоцитов рядами.

Среди клеток лимфоидного ряда во всех лимфоидных образованиях стенок преддверия влагалища преобладают лимфоциты (50,5-69,1% всех клеток лимфоидного ряда, вариации зависят от возраста), постоянно присутствуют плазматические клетки (5,3-12,5%), макрофаги (3,8-13,8%), ретикулярные клетки (9,5-11,35), тучные клетки (1,3-3,8%), постоянно определяются клетки в состоянии митоза (процесс лимфоцитопоза) и дегенерации, иногда выявляются эозинофилы. Таким образом, клеточный состав лимфоидной ткани стенок преддверия влагалища неспецифичен и в целом соответствует другим периферическим органам иммунной системы [2].

Нами впервые установлено, что структурные показатели лимфоидной ткани преддверия влагалища существенно изменяются на протяжении овариально-менструального цикла (см. таблицу).

Таблица

Морфометрические показатели лимфоидной ткани стенок преддверия влагалища у юношеского и 1-го периода зрелого возраста в зависимости от фазы овариально-менструального цикла ($X \pm Sx$; min-max)

Показатель	Фаза овариально-менструального цикла		
	секреция	пролиферация	десквамация
Площадь лимфоидного узелка с центром размножения, $\times 10^{-4}$ мм ²	66,2 \pm 3,2 62,9-87,4	60,9 \pm 2,6* 53,4-70,0	55,6 \pm 1,6* 47,8-60,2
Площадь лимфоидного узелка без центра размножения, $\times 10^{-4}$ мм ²	61,0 \pm 2,9 55,4-77,4	50,9 \pm 1,2* 46,2-54,1	40,8 \pm 0,9* 37,8-45,9
Длина лимфоидного узелка без центра размножения, мкм	120,6 \pm 2,9 112,8-135,2	112,2 \pm 2,9* 99,8-118,4	108,9 \pm 1,9* 93,3-115,8
Длина лимфоидного узелка с центром размножения, мкм	130,7 \pm 2,5 126,4-145,2	122,4 \pm 2,9* 116,0-135,2	118,6 \pm 2,4** 103,3-122,4
Плотность расположения клеток лимфоидного ряда в диффузной лимфоидной ткани, ед.	30,1 \pm 0,8 28-35	26,2 \pm 0,8* 24-30	21,7 \pm 0,9*** 18-25
Плотность расположения клеток лимфоидного ряда в лимфоидных узелках без центра размножения, ед.	34,0 \pm 1,4 29-40	31,2 \pm 0,9* 28-34	28,3 \pm 0,9* 26-33
Плотность расположения клеток лимфоидного ряда с центром размножения, ед.	30,6 \pm 1,2 26-35	24,0 \pm 0,5* 22-25	23,3 \pm 0,5** 22-26
Плотность расположения клеток лимфоидного ряда в мантии лимфоидных узелков, ед.	36,1 \pm 0,8 33-39	32,7 \pm 1,1* 28-35	29,5 \pm 0,8*** 27-33

Примечание. Статистически значимая разница в качественном составе лимфоидных образований преддверия влагалища в разные фазы овариально-менструального цикла: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

В фазу секреции количество лимфоидных узелков, содержащих центр размножения, больше по сравнению с фазой пролиферации (в 1,2 раза; $p < 0,05$) и фазой десквамации (в 1,3 раза $p < 0,001$). Площадь и длина лимфоидного узелка без центра размножения в стенках преддверия влагалища в секреторную фазу больше, чем в пролиферативную и десквамационную фазы (в 1,5 и 1,1 раза соответственно, $p < 0,05$ для обоих показателей).

Общее количество клеток лимфоидного ряда в составе всех лимфоидных образований стенок преддверия влагалища также максимальное в фазу секреции, минимальное – в фазу десквамации. Так, плотность расположения этих клеток в составе диффузной лимфоидной

ткани в фазу секреции выше, чем в пролиферативную (в 1,2 раза, $p < 0,05$) и десквамационную (в 1,4 раза, $p < 0,001$) фазы, а в составе лимфоидных узелков без центра размножения – в 1,08 раза ($p < 0,05$) и с центром размножения – в 1,2 раза ($p < 0,01$) соответственно (таблица).

Плотность локализации клеток лимфоидного ряда в мантийной зоне лимфоидных узелков с центром размножения в фазу секреции выше, чем в фазу пролиферации (в 1,1 раза, $p > 0,05$) и фазу десквамации (в 1,2 раза, $p < 0,001$). Ранее при изучении лимфоидного аппарата маточной трубы у женщин репродуктивного возраста нами также установлено, что связь размерно-количественных показателей диффузной лимфоидной ткани и лимфоидных

узлов слизистой оболочки этого органа с фазностью овариально-менструального цикла. Согласно полученным данным [4] количество лимфоидной ткани (число и размеры лимфоидных узлов, плотность расположения клеток лимфоидного ряда и др.) в стенках маточной трубы гормонально зависимо: возрастает в фазу секреции, занимает промежуточное положение в фазу пролиферации и значительно уменьшается – в фазу десквамации.

Установлено, что уровень эстрогенов (эстроны и эстрадиола), определяющих активность пролиферативных процессов эндо- и миометрия и эпителия влагалища также минимален в фазу десквамации и существенно (в 1,5-2,0 раза) выше в фазу секреции [6,9]. Известно, что в фазу десквамации уровень прогестерона в крови у женщин наиболее низкий (в среднем 0,6 нг/мл), в фазу пролиферации он выше в 20 раз (14,5 нг/мл), в фазу секреции отмечается наибольший уровень прогестерона (31,4 нг/мл) [8]. Учитывая биологические эффекты прогестерона (секреторная трансформация эндометрия, его пролиферативная активность, активация секреторной деятельности желез женской половой сферы и др.) [5,7], становятся понятными и объяснимыми выявленные отличия структурных показателей лимфоидного аппарата стенок преддверия влагалища в разные фазы овариально-менструального цикла.

Таким образом, проведенный структурный количественный анализ выявил суще-

ственную изменчивость лимфоидных образований преддверия влагалища на протяжении овариально-менструального цикла.

Выводы

1. Клетки лимфоидного ряда всегда располагаются возле начальных отделов и выводных протоков желёз (диффузная лимфоидная ткань, лимфоидные узелки).

2. Лимфоидные образования стенок преддверия влагалища представлены лимфоцитами, плазматическими и ретикулярными клетками, макрофагами, клетками с признаками митоза и в состоянии дегенерации.

3. Выявлены структурные показатели лимфоидной ткани преддверия влагалища, которые существенно изменяются на протяжении овариально-менструального цикла. Так, в фазу секреции количество лимфоидных узлов, содержащих центр размножения, больше по сравнению с фазой пролиферации и десквамации. Площадь и длина лимфоидного узелка с центром размножения в стенках преддверия влагалища в секреторной фазе больше, чем в фазу пролиферации и в фазу десквамации. Площадь центра размножения у лимфоидных узлов в фазу секреции несколько больше, чем в пролиферативной и десквамационной фазах. Общее количество клеток лимфоидного ряда в составе всех лимфоидных образований стенок преддверия влагалища максимально в фазу секреции, минимально в фазу десквамации.

Сведения об авторах статьи:

Никитюк Дмитрий Борисович – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор ФГБН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи». Адрес: 109240, г. Москва, Устьинский проезд, 2/24. E-mail: dimitrynik@mail.ru.

Шадлинская Сабина Вагиф кызы – к.м.н., ст. преподаватель кафедры анатомии Азербайджанского медицинского университета. Адрес: 1078, г. Баку, ул. Самеда Вургуня 163. E-mail: medun91@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гланц С.Т. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. / под ред. Н.Е.Бузикашвили и Д.В.Самойлова. – М.: Практика, 1999. – 200 с.
2. Современные представления об общих закономерностях макромикроскопической анатомии лимфоидных органов / Д.Б. Никитюк [и др.] // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2015. – Т.4, № 2. – С. 9-13.
3. Турчак, А.В. Причины возникновения рецидивов рака вульвы и перспективы их лечения / А.В. Турчак // Онкология. – 2009. – Т.11. – Вып. 2. – С.158-160.
4. Шадлинская С.В. Функциональная морфология лимфоидного аппарата маточной трубы в норме, при контралатеральной аплазии и при трубной беременности: автореф. ... канд. мед. наук. – Баку, 2009. – 21 с.
5. Alicia A.W., Jason J.P., Madeline E.R., James W.S., Cheryl A.F. Divergent mechanisms for tropic action of estrogens in the brain and peripheral tissues // Brain Res. 2011 – V.6, N1379. – P.119-136.
6. Demir B., Kahyaoglu I., Guvenir A., Yerebasmaz N., Altinbas S., Dilbaz B., Dilbaz S., Mollamahmutoglu L. Progesterone change in the late follicular phase affects pregnancy rates both against and antagonist protocols in normoresponders: a case-controlled study in ICSI cycles Gynecological Endocrinology. – 2016. – Vol.35, N.5. – P.361-365.
7. Mauvais-Jarvis F., Clegg D.J., Hevener A.L. The role of estrogens in control of energy balance and glucose homeostasis Endocrine Reviews. – 2013. – V.34, N.3. – P.309-338.
8. Monteiro R., Teixeira D., Calhau C. Estrogen signaling in metabolic inflammation // Mediators inflammation. – 2014. – V.61. – P.17-19.
9. Patel B., Elguero S., Thakore S., Dahoud W., Bedaiwy M., Mesiano S. Role of nuclear progesterone receptors isoforms in uterine pathophysiology // Human Reproduction Update. – 2015. – V.21, N.2. – P.155-173.

REFERENCES

1. Glants S.T. Mediko-biologicheskaya statistika (Biomedical statistics) / pod red. N.E.Buzikashvili, D.V.Samoilova, Moscow, Praktika, 1999, 200 p. (in Russian)
2. Nikityuk D.B. [et al.] Sovremennye predstavleniya ob obshchikh zakonomernostyakh makromikroskopicheskoi anatomii limfoidnykh organov (Modern ideas about the General laws of macromicroscopic anatomy of lymphoid organs) Journal of Anatomy and Histopathology, 2015, vol. 4, № 2, p. 9-13. (in Russian)
3. Turchak A.V. The causes of development of vulva cancer relapses and the perspectives of their treatment. Oncology, 2009, vol.11, N. 2, p.158-160. (in Russian)

4. Shadlinskaya S.V. Funktsional'naya morfologiya limfoidnogo apparata matochnoi trubyy v norme, pri kontralateral'noi aplazii i pri trubnoi beremennosti (Functional morphology of the lymphoid apparatus of the fallopian tube is normal, while the contralateral aplasia and tubal pregnancy): avtoref. ... kand. med. nauk, Baku, 2009, 21 p. (in Russian)
5. Alicia A.W., Jason J.P., Madeline E.R., James W.S., Cheryl A.F. Divergent mechanisms for tropic action of estrogens in the brain and peripheral tissues. *Brain Res.* 2011, Vol. 6, N 1379, P.119-136. (in English)
6. Demir B., Kahyaoglu I., Guvenir A., Yerebasmaz N., Altinbas S., Dilbaz B., Dilbaz S., Mollamahmutoglu L. Progesterone change in the late follicular phase affects pregnancy rates both against and antagonist protocols in normoresponders: a case-controlled study in ICSI cycles. *Gynecological Endocrinology*, 2016, Vol.35, N.5, P.361-365. (in English)
7. Mauvais-Jarvis F., Clegg D.J., Hevener A.L. The role of estrogens in control of energy balance and glucose homeostasis. *Endocrine Reviews*, 2013, V.34, N.3, P.309-338. (in English)
8. Monteiro R., Teixeira D., Calhau C. Estrogen signaling in metabolic inflammation. *Mediators inflammation*, 2014, V.61, P.17-19. (in English)
9. Patel B., Elguero S., Thakore S., Dahoud W., Bedaiwy M., Mesiano S. Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology. *Human Reproduction Update*, 2015, V.21, N.2, P.155-173. (in English)

УДК 617.7-007.681-089-092.9:599.323.4:615.277.3

© Т.А. Жигальская, 2018

Т.А. Жигальская
**ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОНЬЮНКТИВЫ
 И СКЛЕРЫ ГЛАЗНОГО ЯБЛОКА ПРИ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ
 АППЛИКАЦИИ 0,05% РАСТВОРА ЦИКЛОСПОРИНА А**
*ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Томск*

Цель исследования – анализ гистологических изменений регенерации конъюнктивы и склеры глазного яблока после хирургического вмешательства с интраоперационной аппликацией 0,05% раствора Циклоспорина А.

Исследование было проведено на крысах породы Wistar (n=48), которые были разделены на 2 группы: основную (n=32), включающую подгруппы а (n=16) и б (n=16), и группу сравнения (n=16). Выполняли сквозной разрез конъюнктивы и поверхностных слоев склеры. На зону оперативного вмешательства накладывали гемостатическую губку, пропитанную 0,05% раствором циклоспорина А. В подгруппе а длительность аппликации составляла 3 минуты, в подгруппе б – 6 минут. В группе сравнения проводилась аппликация гемостатической губки без цитостатика.

Установлено, что шестиминутная аппликация 0,05% раствора Циклоспорина А обуславливает меньшую выраженность инфильтративных изменений, что вызвано подавлением миграции клеток к зоне хирургического вмешательства. Напротив, раннее развитие рубцовых изменений было отмечено в группе сравнения, где аппликация цитостатика не проводилась.

Таким образом, использование 0,05% раствора Циклоспорина А в виде интраоперационной аппликации на зону хирургической травмы вызывает замедление регенераторных процессов. Наибольшая эффективность наблюдается при аппликации продолжительностью 6 минут.

Ключевые слова: Циклоспорин А, рубцевание, регенерация, цитостатики, глаукома.

Т.А. Zhigal'skaya
**HISTOLOGICAL FEATURES OF THE CONJUNCTIVA
 AND THE SCLERA OF THE EYEBALL AT INTRAOPERATIVE APPLICATION
 OF 0.05% SOLUTION OF CYCLOSPORINE A**

Object is the analysis of histological changes of conjunctiva and sclera regeneration after surgical intervention with intraoperative application of 0,05% solution of Cyclosporine A.

The study was conducted on Wistar rats (n = 48), they were divided into 2 groups: the main (n = 32), including subgroups "a" (n = 16) and "b" (n = 16) and the comparison group (n = 16). We performed a through cut of the conjunctiva and the surface layers of the sclera. A hemostatic sponge impregnated with 0,05% Cyclosporine A solution was applied to the surgical intervention zone. In the subgroup "a" duration of application was 3 minutes, in the subgroup "b" – 6 minutes. In the comparison group application of the hemostatic sponge without a cytostatic was performed.

A six-minute application of 0,05% Cyclosporine A solution was found to cause a lesser degree of infiltrative changes, which is caused by the suppression of cell migration to the surgical intervention zone. In contrast, early development of fibrosis changes was noted in the comparison group, where application of cytostatic was not performed.

Using a 0,05% solution of Cyclosporine A in the form of intraoperative application to the zone of a surgical trauma causes slowing of regenerative processes. The greatest effectiveness is observed in case of 6 minutes application.

Key words: Cyclosporine A, scarring, cytostatics, regeneration, glaucoma.

Одной из актуальных проблем современной офтальмологии является лечение рефрактерной глаукомы [1,2]. Основным направлением лечения данной патологии является хирургическое вмешательство [3,4]. Однако примерно у четверти больных после хирургического лечения в отдаленном периоде возникает блокада созданных путей оттока внутриглазной жидкости вследствие рубцевания [5-7].

Разработка результативного способа оперативного вмешательства при рефрактерной глаукоме, обеспечивающего длительный гипотензивный эффект является важной задачей офтальмохирургии [8].

Цель исследования – анализ гистологических изменений конъюнктивы и склеры глазного яблока после хирургического вмешательства с интраоперационной аппликацией 0,05% раствора Циклоспорина А.

Материал и методы

Эксперимент проведен на базе лаборатории биологических моделей ФГБОУ ВО СибГМУ (руководитель – к.б.н. В.В. Иванов) (заключение этического комитета ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России № 4346 от 16.11.2015).

Экспериментальное исследование выполнено на 42 крысах породы Wistar. Животным в верхневнутреннем квадранте глаза выполнялся сквозной разрез конъюнктивы и непроникающий разрез поверхностных слоев склеры. В зависимости от дальнейшего вмешательства животные были разделены на 2 группы: основную (n=32), животным которой на зону операционной травмы накладывали гемостатическую губку, пропитанную 0,05% раствором Циклоспорина А. В подгруппе а (n=16) длительность аппликации составляла 3 минуты; в подгруппе b (n=16) – 6 минут. Животным группы сравнения (n=16) на зону хирургического разреза накладывалась гемостатическая губка без цитостатика.

На 3-и, 7-, 14- и 21-е сутки после операции из каждой подгруппы основной группы и группы сравнения выводилось по 4 животных. Все манипуляции проводились с соблюдением правил и норм, прописанных в директивах Европейского сообщества (86/609 ЕЕС) и Хельсинкской декларации. Проводились забор материала и его фиксация в 10% растворе нейтрального формалина. Подготавливались срезы, окрашивались гематоксилином и эозином, а также по методу Маллори в модификации.

В ходе статистической обработки результатов рассчитывались параметры распределений, средние значения, их ошибки (метод Колмогорова–Смирнова). Достоверность различий при сравнении средних величин оценивалась с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни (p_u). Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На 3-и сутки после хирургического вмешательства в подгруппе а основной группы в области операционной травмы конъюнктивы была истончена. Отмечались утрата бокаловидных клеток, выраженный отёк, расширение сосудов. Обнаруживались выраженные инфильтративные изменения, в которых преобладали мононуклеарные лейкоциты (76%). В склере отмечались значительное расслоение коллагеновых волокон и изменение тинкториальных свойств.

В подгруппе b основной группы в конъюнктиве также отмечалось выраженное истончение эпителия. В строме конъюнктивы

субэпителиально обнаруживались щелевидные полости. Сосуды конъюнктивы были резко расширены, большая их часть полнокровна. Плотность инфильтрата в данной подгруппе была минимальной ($p < 0,05$). Среди клеток преобладали мононуклеарные лейкоциты (80,2%). В склере отмечались нарушение ориентации пучков коллагеновых волокон, их фрагментация, тинкториальные изменения.

В группе сравнения эпителий конъюнктивы был уплощен, без признаков спонгиоза. В склере наблюдались периваскулярный отек, диффузная лейкоцитарная инфильтрация (71,7%). Формировались тонкие, короткие, извитые пучки коллагеновых волокон.

На 7-е сутки после хирургического вмешательства в подгруппе а основной группы в области 3-минутной аппликации начиналось восстановление архитектоники эпителия конъюнктивы. В глубоких слоях конъюнктивы сохранялся диффузный инфильтрат с преобладанием мононуклеарных лейкоцитов (57,4%) и фибробластов (35,2%). В склере сохранялось расслоение коллагеновых волокон.

В подгруппе b основной группы эпителий конъюнктивы оставался истонченным, однако число бокаловидных клеток увеличивалось. Соединительнотканная основа, образованная тонкими пучками разнонаправленных коллагеновых волокон, была рыхлой. Плотность инфильтрата в зоне вмешательства была в 1,7 раза меньше по сравнению с данным показателем в группе сравнения ($p < 0,05$). Преобладали мононуклеарные лейкоциты (66,1%). В склере в области аппликации цитостатика сохранялась нарушенная ориентация коллагеновых волокон с измененными тинкториальными свойствами.

В группе сравнения на 7-е сутки после операции эпителий конъюнктивы в зоне вмешательства имел нормальное строение. Сохранялись умеренный отек и диффузная клеточная инфильтрация соединительнотканной основы слизистой оболочки. При этом отмечалось увеличение численности полиморфных лейкоцитов в 2,0 раза по сравнению с 3-ми сутками. Склера была представлена рыхлой волокнистой соединительной тканью, коллагеновые волокна представляли собой тонкие короткие извитые пучки.

На 14-е сутки после оперативного вмешательства в подгруппе а основной группы эпителий конъюнктивы имел нормальное строение. В соединительнотканной основе конъюнктивы обнаруживались разных размеров щели и полости с перифокальной мононуклеарной инфильтрацией. Общая клеточная

плотность инфильтрата уменьшилась в 3,1 раза по сравнению с 7-ми сутками. В клеточном составе стали преобладать фибробласты (57,7%). Склера в зоне воздействия была представлена рыхло расположенными пучками коллагеновых волокон с измененными тинкториальными свойствами.

В подгруппе b основной группы эпителий конъюнктивы имел нормальное строение. Основу конъюнктивы составляла рыхлая соединительная ткань без полостей и щелей. Клеточная плотность в зоне вмешательства была наименьшей ($p < 0,05$). Преобладали мононуклеарные лейкоциты (44,2%) и фибробласты (50,0%). Склера была представлена рыхло расположенными пучками коллагеновых волокон.

У животных группы сравнения конъюнктивa имела нормальное строение. Отмечалось в 2,5 раза уменьшение плотности инфильтрата. Преобладали фибробласты (51,9%). Коллагеновые волокна склеры становились толще и располагались плотнее друг к другу.

На 21-е сутки после хирургического вмешательства в подгруппе a основной группы конъюнктивa имела нормальное строение, среди пучков коллагеновых волокон обнаруживались новообразованные сосуды. Общая клеточная плотность инфильтрата сократилась в 1,9 раза по сравнению с 14-ми сутками, преобладали фибробласты (68,8%). Коллагеновые пучки склеры приобретали более упорядоченный ход, однако сохранялись изменения их тинкториальных свойств.

В подгруппе b основной группы конъюнктивa также имела нормальное строение. В соединительнотканной основе конъюнктивы обнаруживались тонкостенные выстланные эндотелием каналы и щели, анастомозирующие между собой. Конъюнктивa в зоне оперативного вмешательства была отделена щелевидным пространством от подлежащей склеры. Клеточная плотность в области оперативного вмешательства в 1,1 раза превысила данный показатель группы сравнения. В клеточном составе преобладали фибробласты (52,2%) и мононуклеарные лейкоциты (41,8%). Склера была представлена расслоенными, однако более упорядоченными пучками коллагеновых волокон.

У животных группы сравнения конъюнктивa имела нормальное строение, однако была плотно спаяна с подлежащей склерой. Наблюдалось в 2,6 раза уменьшение клеточной плотности инфильтрата по сравнению с 14-ми сутками. Преобладающими были фибробласты (78,7%). Склера представляла собой плотную соединительную ткань.

Анализ полученных результатов свидетельствует о развитии воспалительно-регенераторной реакции в конъюнктиве и склере после хирургического вмешательства у животных всех экспериментальных групп. Однако отмечена разная динамика течения данного процесса. В группе сравнения в исходе отмечено развитие плотного конъюнктивально-склерального сращения в зоне хирургического вмешательства. Интраоперационная аппликация 0,05% раствора Циклоспорина А подавляет миграцию клеток к зоне хирургической травмы. Так, в группе с 6-минутной аппликацией цитостатика соотношение мононуклеарных лейкоцитов и фибробластов на 21-е сутки сходно с таковым показателем на 14-е сутки после оперативного вмешательства, в то время как у животных группы сравнения на 21-е сутки численность фибробластов в зоне вмешательства увеличилась в 1,5 раза по сравнению с данным показателем на 14-е сутки.

Интраоперационная аппликация 0,05% раствора Циклоспорина А обусловила замедление репаративной регенерации тканей, препятствуя развитию соединительной ткани и формированию конъюнктивально-склерального рубца в зоне хирургического вмешательства.

Выводы

Интраоперационная аппликация 0,05% раствора Циклоспорина А является эффективным методом профилактики рубцевания области оперативного вмешательства. Гистологическое исследование показало значительно более низкие показатели плотности клеточной инфильтрации зоны хирургической травмы при аппликации цитостатика в течение 6-ти минут по сравнению с группой сравнения (в 2,7 раза на 3-и сутки, в 1,7 раза на 14-е сутки и в 1,9 раза также на 14-е сутки).

Полученные результаты, являясь перспективными для офтальмохирургии, заслуживают дальнейшего изучения.

Сведения об авторе статьи:

Жигальская Татьяна Александровна – аспирант кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2. E-mail: 7atyana@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Медведев И.Б. Методы профилактики избыточного рубцевания при антиглаукомных операциях (обзор) / И.Б. Медведев [и др.] // Офтальмология. – 2011. – Т. 8, № 4. – С. 8-12.
2. Захарова, Е.К. Результаты хирургического лечения неоваскулярной глаукомы / Е.К. Захарова, Т.Р. Поскачина // Медицинский вестник Башкортостана. – 2015. – Т. 10, № 2. – С. 33-35.

3. Medical versus surgical interventions for open angle glaucoma / Burr J. [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2012. – Vol. 2, № 9.
4. Sharaawy T. Surgical management of glaucoma: evolving paradigms / T. Sharaawy, S. Bhartiya // Indian J. Ophthalmol. – 2011. – Vol. 59. – P. 123-130.
5. Фабрикантов О.Л. Хирургия рефрактерной глаукомы – показания, осложнения, исходы / О.Л. Фабрикантов, С.И. Николашин, Е.С. Пирогова // Медицина. – 2016. – Т. 21, № 1. – С. 204-207.
6. Bettin P. Postoperative management of penetrating and nonpenetrating external filtering procedures / P. Bettin, P.T. Khaw // Glaucoma Surgery Dev. Ophthalmol. – 2012. – Vol. 50. – P. 48-63.
7. Шмырева, В.Ф. Причины снижения отдаленной гипотензивной эффективности антиглаукоматозных операций и возможности ее повышения / В.Ф. Шмырева, С.Ю. Петров, А.С. Макарова // Глаукома. – 2010. – № 2. – С. 43-49.
8. Bettin P. Glaucoma: present challenges and future trends / P. Bettin, F. Di Matteo // Ophthalmic Res. – 2013. – Vol. 50, № 4. – P. 197-208.

REFERENCES

1. Medvedev I. B. et al. Metody profilaktiki izbytochnogo rubtsevaniya pri antiglaukomnykh operatsiyakh (obzor) (Methods of prevention of excessive scarring with antiglaucomah operations (overview)). Ophthalmology in Russia, 2011, vol. 8, № 4, p. 8-12.
2. Zakharova E.K., Poskachina T.R. Results of surgical treatment of neovascular glaucoma. Bashkortostan Medical Journal, 2015, vol. 10, № 2, p. 33-35.
3. Burr J. et al. Medical versus surgical interventions for open angle glaucoma. Cochrane Database Syst. Rev., 2012, Vol. 2, № 9.
4. Sharaawy T., Bhartiya S. Surgical management of glaucoma: evolving paradigms. Indian J. Ophthalmol., 2011, Vol. 59, P. 123-130.
5. Fabrikantov O.L., Nikolashin S.I., Pirogova E.S. Khirurgiya refrakternoi glaukomy – pokazaniya, oslozhneniya, iskhody (Surgery of refractory glaucoma – indications, complications, outcomes). Meditsina, 2016, vol. 21, № 1, p. 204-207.
6. Bettin P., Khaw P.T. Postoperative management of penetrating and nonpenetrating external filtering procedures. Glaucoma Surgery Dev. Ophthalmol, 2012, Vol. 50, P. 48-63.
7. Shmireva V.F., S.Yu. Petrov, Makarova A.S. Causes of long-term decrease of glaucoma surgery hypotensive effect and possibilities of its enhancement. National Journal glaucoma, 2010, № 2, p. 43-49.
8. Bettin P., Di Matteo F. Glaucoma: present challenges and future trends. Ophthalmic Res. 2013, Vol. 50, № 4, P. 197-208.

УДК 547.857.4.: 547.71.+615.2

© Коллектив авторов, 2018

В.А. Небогатова, М.А. Уразбаев, Е.Э. Клен, Ф.А. Халиуллин
**СИНТЕЗ И МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ИНГИБИТОРОВ ЦАМФ-
 ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 4А В РЯДУ ГИДРАЗИНОПРОИЗВОДНЫХ 2-[3-МЕТИЛ-7-
 (ТИЕТАНИЛ-3)КСАНТИНИЛ-1]УКСУСНОЙ И 2-[3-МЕТИЛ-7-(ТИЕТАНИЛ-
 3)КСАНТИНИЛ-8-ТИО]УКСУСНОЙ КИСЛОТ**

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

Исследованы реакции этиловых эфиров 2-[8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной (1) и 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислот (5) с гидразингидратом и синтезированы гидразинопроводные 2, 6, реакции которых с ароматическими карбонильными соединениями приводят к образованию ариметилиденгидразинов 3а,б и 7а,б. Строение синтезированных соединений подтверждено спектральными методами. На основании прогноза биологической активности в программе PASS среди синтезированных соединений отобраны перспективные ингибиторы цАМФ фосфодиэстеразы и проведен их молекулярный докинг с активным сайтом связывания цАМФ фосфодиэстеразы 4А. Расчетная константа ингибирования цАМФ фосфодиэстеразы 4А соединений 2 и 7а меньше, чем у пентоксифиллина, в 15 и 253 раза соответственно, что подтверждает перспективность поиска ингибиторов цАМФ фосфодиэстеразы 4А в ряду гидразинопроводных 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной и 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислот.

Ключевые слова: тиетан, ксантин, ариметилиденгидразины, прогноз биологической активности, ингибиторы цАМФ фосфодиэстеразы 4А, молекулярный докинг.

V.A. Nebogatova, M.A. Urazbaev, E.E. Klen, F.A. Khaliullin
**SYNTHESIS AND MOLECULAR MODELING OF INHIBITORS
 OF C-AMP PHOSPHODIESTERASE 4A IN SERIES OF HYDRAZINE DERIVATIVES
 OF 2-[3-METHYL-7-(THIETANYL-3)XANTHINYL-1]ACETIC AND 2-[3-METHYL-7-
 (THIETANYL-3)XANTHINYL-8-THIO]ACETIC ACIDS**

Reactions of ethyl 2-[8-bromo-3-methyl-7-(thietanyl-3)xanthinyl-1]acetate (1) and ethyl 2-[1-benzyl-3-methyl-7-(thietanyl-3)xanthinyl-8-thio]acetate (4) with hydrazine were investigated and hydrazine 2 and hydrazide 6 derivatives were synthesized. Reactions hydrazine 2 and hydrazide 6 with aromatic carbonyl compounds arylmethylenhydrazides 3a,b and 7a,b were obtained. The structure of the synthesized compounds was confirmed by spectroscopy. Based on the prediction of biological activity of the synthesized compounds in the PASS program we selected promising inhibitors of c-AMP phosphodiesterase, and their molecular docking with an active cAMP phosphodiesterase 4A binding site was performed. The calculated inhibition constant of cAMP phosphodiesterase 4A by compounds 2 and 7a is lower than that of pentoxifylline by 15 and 253 times, respectively, which confirms the prospectivity of the search for cAMP inhibitors of phosphodiesterase 4A in the series of hydrazine derivatives of 2-[3-methyl-7-(thietanyl-3)xanthinyl-1]acetic and 2-[3-methyl-7-(thietanyl-3)xanthinyl-8-thio]acetic acids.

Key words: thietane, xanthine, arylmethylenhydrazines, prediction of biological activity, inhibitors of c-AMP phosphodiesterase 4A, molecular docking.

Ингибиторы фосфодиэстеразы широко применяются в терапии цереброваскулярных расстройств, хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы, сердечно-сосудистых и многих других заболеваний [1]. Поэтому поиск высокоэффективных селективных ингибиторов фосфодиэстеразы продолжается [2].

Ксантиновый бицикл является структурным элементом ряда лекарственных препаратов ингибиторов фосфодиэстеразы – эуфиллин, дипрофиллин, холина теофиллинат, пентоксифиллин, Ргохурphylline, ксантинола никотинат [3]. Ранее нами синтезированы производные ксантина, содержащие тиетановый цикл, проявляющие высокую антиагрегантную активность, превосходящую пентоксифиллин [4]. Поэтому поиск среди производных тиетанилксантина селективных ингибиторов фосфодиэстеразы является перспективным.

Цель исследования – разработать методы синтеза гидразино- и арилметиленгидразинопроводных 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной и 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислот, провести молекулярный докинг потенциальных ингибиторов фосфодиэстеразы, выбранных по результатам прогноза в программе PASS с активным сайтом связывания цАМФ фосфодиэстеразы 4А.

Материал и методы

ИК-спектры соединений сняты на спектрометре «Инфралюм-ФТ-02» в дисках с KBr. Температура плавления измерена на приборе SMP30. Спектры ЯМР ^{13}C и ЯМР ^1H сняты на приборах «Bruker DRX-500» и «Bruker AM-300» с рабочей частотой 500.13(^1H), 125.76(^{13}C) и 300(^1H) МГц. В качестве внутреннего стандарта использованы сигналы растворителя. Индивидуальность полученных соединений подтверждена методом тонкослойной хроматографии на пластинах «Sorbfil» в системах: а (хлороформ-этанол, объемное соотношение 9:1) и б (хлороформ-метанол-аммиак, 9:1:0,1), пятна проявляли УФ-светом (254 нм) и в камере с парами йода.

Исходные соединения – этиловый эфир 2-[8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты (1) и 2-[(1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио)уксусная кислота (4) – получены по методикам [5] и [6] соответственно.

Этиловый эфир 2-[8-гидразино-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты (2). К раствору 2,42 г (6 ммоль) эфира 1 в 30 мл изо-пропанола добавляют 0,90 г (18 ммоль) гидразингидрата и кипятят 2 ч.

Реакционную смесь охлаждают, добавляют 20 мл гексана и выдерживают при температуре 5°C 10-12 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают диэтиловым эфиром, сушат. Выход 1.25 (59%), t пл. 167-168°C (PrOH-2), $R_f = 0,45^b$. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1447, 1529, 1619 (C = C, C = N), 1737, 1743 (C = O), 3327, 3350, 3384 (N–H). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д. (J, Гц): 1.31 (3H, т, J 7.1 Гц, CH_3CH_2), 3.39-3.46 (2H, м, $\text{S}(\text{CH}_2)_2$), 3.56 (3H, с, CH_3), 3.99-4.02 (2H, м, $\text{S}(\text{CH}_2)_2$), 4.20 (2H, кв, J 7.1 Гц, CH_2CH_3), 4.79 (2H, с, NCH_2), 5.72-5.79 (1H, м, NCH), 7.02 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125 МГц), δ , м.д.: 14.13 (N– CH_3), 29.94 (C CH_3), 34.24 ($\text{S}(\text{CH}_2)_2$), 42.32 (N– CH_2), 50.4 (N–CH), 61.71 (OCH_2), 103.63 (C_8), 149.3 (C_6), 151.27 (C_5), 153.20 (C_2), 154.80 (C_4), 169.20 (COO).

Этиловый эфир 2-[8-(5-бром-2-гидроксифенилметилен)-гидразино-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты (3а). К раствору 0,35 г (1 ммоль) гидразина 2 в 20 мл изо-пропанола добавляют 0,24 г (1,2 ммоль) 5-бром-2-гидроксибензальдегида, кипятят 2 часа, охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, сушат. Выход продукта составил 0,37 г (70%), t пл. 232-233°C (хлороформ - гексан), $R_f = 0,58^b$. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1388, 1426, 1449 1576, 1618, 1630 (C = C, C = N) 1680, 1703 (C = O), 3065;3233 (N–H, O–H). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м.д. (J, Гц): 1,46 (3H, т, J 7.0 Гц, CH_3CH_2), 3.21-3.26 (2H, м, $\text{S}(\text{CH}_2)_2$), 3,43 (3H, с, CH_3), 4,03-4,09 (2H, м, $\text{S}(\text{CH}_2)_2$), 4.44 (2H, кв, J 7,1 Гц, CH_2CH_3), 4,85 (2H, с, NCH_2), 5,47-5,52 (1H, м, NCH), 6,89 (1H, д, J 8.8 Гц, $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7,30-7,43 (2H, м, $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7,85 (1H, с, N=CH), 10,12 (1H, с, NH), 11,11 (1H, с, OH).

Этиловый эфир 2-[8-(4-диметиламино-фенилметилен)-гидразино-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты (3б). Получают аналогично соединению 3а из 0,36 г (2,4 ммоль) 4-(диметиламино)бензальдегида в присутствии 2-х капель концентрированной хлористоводородной кислоты. Выход 0,41 г (89%), t пл. 221-222°C (ДМФА – вода), $R_f = 0,61^b$. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1370, 1447, 1513, 1587, 1618, 1634 (C = C, C = N), 1682, 1695, 1702 (C = O), 3267 (N–H). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м.д. (J, Гц): 1,29 (3H, т, J 7.0 Гц, CH_3), 3,02 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3,35-3,41 (2H, м, $\text{S}(\text{CH}_2)_2$), 3,50 (3H, с, CH_3), 4,22-4,27 (4H, м, $\text{S}(\text{CH}_2)_2 + \text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,82 (2H, с, NCH_2), 6,26-6,44 (1H, м, NCH), 6,75 (2H, д, J 7.9 Гц, $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7,54 (2H, д, J 8.0 Гц, $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7,84 (1H, с, N=CH), 8,86 (1H, с, NH).

Этиловый эфир 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинирил-8-тио]уксусной кислоты (5). К раствору 2,1 г (5 ммоль) кислоты 4 в 50 мл этанола добавляют 2 мл концентрированной серной кислоты. Кипятят 3 ч, охлаждают при 4 °С в течение 12 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают этанолом, сушат. Выход 1,82 г (82%), *t* пл. 110-111 °С (EtOH), $R_f=0.76^a$. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1655, 1670, 1699, 1707, 1740 (C = C, C = N, C = O). Спектр ЯМР¹H (CDCl₃, 300 МГц) δ , м.д. (J, Гц): 1,27 (3H, т, J 6,2, C-CH₃), 3,29-3,5 (2H, м, S(CH₂)₂), 3,49 (3H, с, 3-CH₃), 4,06 (2H, с, SCH₂), 4,21 (2H, к, J 6,2, OCH₂), 4,35-4,41 (2H, м, S(CH₂)₂), 5,23 (2H, с, 1-CH₂), 5,93-5,99 (1H, м, NCH), 7,23-7,51 (5H, м, C₆H₅). Спектр ЯМР¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ , м.д.: 14,18 (CCH₃), 29,78 (N-CH₃), 35,03 (SCH₂), 35,03 (S(CH₂)₂), 44,68 (N-CH₂), 51,87 (N-CH), 62,20 (OCH₂), 108,81 (C₅) 127,50 (CH_{ар}), 128,36 (2CH_{ар}), 128,88 (2CH_{ар}), 137,30 (C_{ар}), 149,24 (C₄), 149,24 (C₂), 151,15 (C₈), 154,09(C₆), 167,99(COO).

Гидразид 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинирил-8-тио]-уксусной кислоты(6). К раствору 2,0 г (4,5 ммоль) эфира 5 в 50 мл этанола добавляют 1,15 г (13,5 ммоль) гидразингидрата, кипятят 4 ч, охлаждают при 4 °С в течение 12 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают этанолом, сушат. Выход 1,61 г (83%). *t* пл. 180 (EtOH), $R_f=0.40^a$. ИК-спектр, ν , см^{-1} :1660, 1667, 1683, 1707 (C = C, C = N, C = O), 3100-3400 (N - H, O - H). Спектр ЯМР¹H (CDCl₃, 300 МГц) δ , м.д. (J, Гц): 3,26-3,32 (2H, м, S(CH₂)₂), 3,51 (3H, с, 3-CH₃), 3,89 (2H, с, SCH₂), 4,31-4,37 (2H, м, S(CH₂)₂), 5,22 (2H, с, N-CH₂), 5,83-5,89 (1H, м, NCH), 7,22-7,48 (5H, м, C₆H₅), 8,27 (1H, с, NH).

3-Метокси-4-оксифенилметилиденгидразид 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинирил-8-тио]уксусной кислоты (7а). К раствору 0,44 г (1 ммоль) гидразида 6 в 20 мл этанола добавляют 0,23 г (1,5 ммоль) ванилина, 2 капли концентрированной хлористоводородной кислоты, кипятят 15 мин, охлаждают, выпавший

осадок отфильтровывают, промывают этанолом, сушат. Выход 0,46 г (80%), *t* пл. 230-231 °С, $R_f=0.60^a$. ИК-спектр, ν , см^{-1} :1650, 1661, 1968 (C = C, C = N, C = O), 3050-3400 (N - H, O - H).

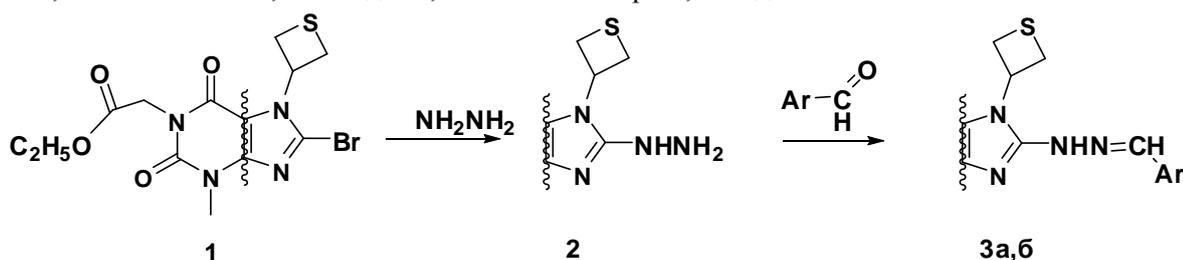
1-(4-Бромфенил)этилиденгидразид 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)-ксантинирил-8-тио]уксусной кислоты (7б). Получают аналогично 7а. Выход 0,55 г (85%), *t* пл. 230-231 °С (гексан-хлороформ), $R_f=0.62^a$. ИК-спектр, ν , см^{-1} :1661, 1681, 1706 (C = C, C = N, C = O), 2800-3200 (N - H, O - H).

Прогноз биологической активности выполнен с помощью веб-ресурса PASSOnline [7]. Прогноз токсичности и «drug-likeness» синтезированных соединений проведен в программе «Osiris DataWarrior» [8].

Молекулярное моделирование выполнено с помощью программного обеспечения Autodock 4.2.6 [9]. Построение 3D-моделей соединений и минимизация их энергии методом молекулярной механики MM2 проводилась с помощью программного обеспечения ChemBioOffice 10.0. Визуализация взаимодействия лиганд – рецептор проводилась в Discovery Studio Vizualizer v. 17.2.0.16349. Файл комплекса белок-лиганд получен из базы данных PDB под шифром 3tvx [10]. Параметры докинга: куб задочивания 64*64*64, единица пространства 0,375 ангстрем. Координаты центра куба: x 16.082, y 44.173, z - 16.034. Размер популяции – 150 особей, максимальное число вычислений – 2500000, количество запусков генетического алгоритма – 20, степень мутации гена – 0,02.

Результаты и обсуждение

Синтез 2-[8-гидразино-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинирил-1]уксусной кислоты (2) проводился при нагревании эфира 1 с гидразингидратом в изо-пропаноле (рис. 1). Установлено, что гидразинолиза сложноэфирной группы не происходит. В ЯМР ¹H-спектре гидразина 2 присутствуют сигналы протонов при 1,31 и 4,24 м.д., принадлежащие этоксигруппе, а в области слабых полей регистрируется синглет NH протона гидразина при 7,02 м.д.



Ar = 2-ОН-5-Br-C₆H₃ (3 а), 4-N(CH₃)₂-C₆H₄ (3 б)

Рис. 1. Синтез гидразинпроизводных 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинирил-1]уксусной кислоты

Реакциями гидразина 2 с бензальдегидами синтезированы арилметиленгидразины 3а,б (схема 1) с хорошими выходами (рис. 1).

Появление в слабopольной области ЯМР¹H спектров синглетов протонов азoметиновой группы около 7,84 м.д. и мультиплетов ароматических протонов свидетельствует об образовании арилметиленпроизводных 3 а,б.

Синтез илиденгидразидов 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (7а,б) осуществлялся последовательно из кислоты 4 (рис.2). Сначала синтезировали этиловый эфир 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (5) кипячением кислоты 4 в этаноле. В ЯМР¹H-спектре эфира 5 регистрируются сигналы протонов этоксигруппы при 1.27 м.д. и 4.21 м.д., а в ИК-спектре

отсутствует полоса поглощения валентных колебаний связи О-Н-группы. Гидразид 6 синтезирован кипячением эфира 5 с 3-кратным мольным избытком гидразингидрата в этаноле с выходом 83%.

Образование гидразида 6 также подтверждается спектральными методами: в ИК-спектре появляются характеристические полосы поглощения N-H-связи при 3100-3400 см⁻¹, в ЯМР¹H-спектре – уширенный синглет протона NH-группы гидразина при 8.27 м.д. поглощения в области 3100-3400 см⁻¹ и в области отпечатков пальцев.

Илиденгидразиды 7а,б получены кипячением гидразида 6 с ванилином и бромцетофеноном в присутствии кислоты хлористоводородной. В ИК-спектрах соединений 7а,б изменяется характер.

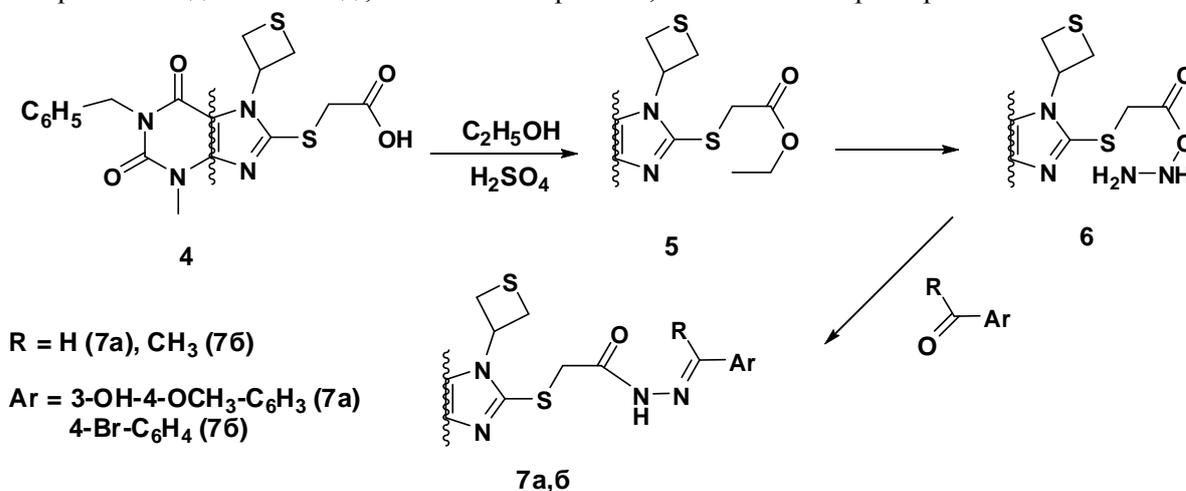


Рис. 2. Синтез гидразинопроводных 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты

Безопасность полученных соединений оценена с помощью программы «Osiris DataWarrior» [7], которая позволяет рассчитать токсические риски соединений. Результаты прогноза показывают отсутствие у соединений мутагенного и раздражающего эффектов, а также от-

сутствие влияния на репродуктивную функцию (табл. 1). Канцерогенный эффект может появиться у соединений 2, 4, 6 и 7а. Показатель «drug – likeness» соединений 2, 4 и 6 отрицательный, что свидетельствует об отсутствии лекарственных препаратов, сходных по строению.

Таблица 1

Прогноз токсичности «drug-likeness» и биологической активности соединений 2, 3а,б, 5, 7а,б и пентоксифиллина

Соединение	Drug-likeness	Мутагенный	Канцерогенный	Репродуктивная функция	Раздражающий	Прогнозируемая активность (Pa/Pi)		
						Ингибитор цАМФ фосфодиэстеразы	Ингибитор цГМФ фосфодиэстеразы	Ингибитор цАМФ фосфодиэстеразы 4A
2	-4,1753	(-)	(+)	(-)	(-)	0,754/0,004	0,242/0,046	-
3а	-1,2459	(-)	(-)	(-)	(-)	0,493/0,028	0,242/0,046	-
3б	0,7960	(-)	(+)	(-)	(-)	0,591/0,014	0,226/0,068	-
6	-1,9493	(-)	(+)	(-)	(-)	0,212/0,19	0,226/0,07	-
7а	6,6361	(-)	(±)	(-)	(-)	0,04/0,056	-	0,055/0,05
7б	4,0767	(-)	(-)	(-)	(-)	-	0,234/0,056	-
Пентоксифиллин	-	-	-	-	-	0,980/0,002	0,414/0,004	0,167/0,0018

Примечание. (-) – риск отсутствует; (±) – средняя степень риска; (+) – высокая степень риска.

Drug-likeness – степень подобия лекарству; Pa – вероятность наличия активности; Pi – вероятность отсутствия активности.

Прогноз биологической активности в программе PASSOnline [8] показал, что все прогнозируемые соединения и пентоксифил-

лин могут ингибировать фосфодиэстеразу (табл. 1). Значительная доля вероятности появления ингибирующей активности прогнози-

руется для пентоксифиллина и гидразинопроизводных ксантинил-1-уксусной кислоты 2, 3а,б в отличие от гидразинопроизводных ксантинил-8-тиоуксусной кислоты 6, 7а,б. Кроме того, для пентоксифиллина и соединения 7а с небольшой вероятностью прогнозируется ингибирование ц-АМФ фосфодиэстеразы 4А.

Для 3D-докинга отобраны по одному наиболее активному соединению из каждого класса производных – гидразин 2, или денгидразид 7а и препарат сравнения – пентоксифиллин. В качестве белка рецептора использовалась цАМФ-фосфодиэстераза 4А, связанная в активном сайте с молекулой пентоксифиллина. Подготовка белка к докингу осуществлялась удалением лигандов и молекул воды, добавлением полярных водородов и формированием заряда по Гастьеру. Молекулярные модели лигандов 2, 7а и пентоксифил-

лина были построены в ChemBioDraw 12.0, минимизация энергии проводилась методом молекулярной механики с использованием силового поля MM2. Докинг проводили в активный сайт в аминокислотной цепи В, где по данным [11] происходит связывание пентоксифиллина с GLN В:581 водородной связью. Из полученных моделей выбраны модели с наименьшей константой ингибирования.

В результате докинга для пентоксифиллина наблюдается хорошая корреляция с исследованиями *in vitro* [11], так константа ингибирования оказалась того же порядка (табл. 2). Расчетная эффективность лиганда также близка к экспериментально полученному значению. Расчетное положение пентоксифиллина в активном центре хорошо соотносится с данными рентгеноструктурного анализа [11] – кислород кетогруппы и кислород ксантинового цикла связываются водородной связью с GLN В:581.

Таблица 2

Результаты докинга соединений 2, 7а и пентоксифиллина

Соединение	Энергия связывания, ккал/моль	Эффективность лиганда	Константа ингибирования, нМ
Пентоксифиллин	-6,68	-0,33/-0,28*	12650/72000*
2	-8,31	-0,35	807,67
7а	-9,96	-0,26	50,43

* Данные *in vitro* из работы [11].

Поскольку расчетные энергии связывания соединений 2 и 7а ниже, чем у пентоксифиллина, они должны проявлять большую ингибирующую активность в отношении ц-АМФ фосфодиэстеразы 4А. Это отражается и в расчетных константах ингибирования, которые меньше, чем у пентоксифиллина, в 15 и 253 раза соответственно.

Гидразин 2, встроившись в активный центр, образует водородные связи с GLN В:581, THR В:545, ASP В:530. Связи *pi-pi* и гидрофобное взаимодействие с TYR В:371, ILE В:548, PHE В:584, PRO В:534 (рис. 3, 4). Соединение 7а в активном центре образует водородные связи с ASN В:421, ASP В:484,

TYR В:371, HIS В:416, SER В:486, HIS В:372. Связи *pi-pi* и гидрофобное взаимодействие с TYR В:371, ILE В:548, PHE В:584, PHE В:552, PRO В:534, ILE В:548 (рис. 3, 4).

Пентоксифиллин и соединение 2 имеют общность в отношении связывания с аминокислотными остатками: GLN В:581, ILE В:548, PHE В:584, MET В:569, что говорит о схожем заполнении кармана активного центра этими молекулами. Соединение 7а имеет гидрофобное взаимодействие с PHE В:584, PHE В:552 и ILE В:548 только с одного конца молекулы, тогда как большинство связей – с другими аминокислотами, что говорит о другом заполнении кармана.

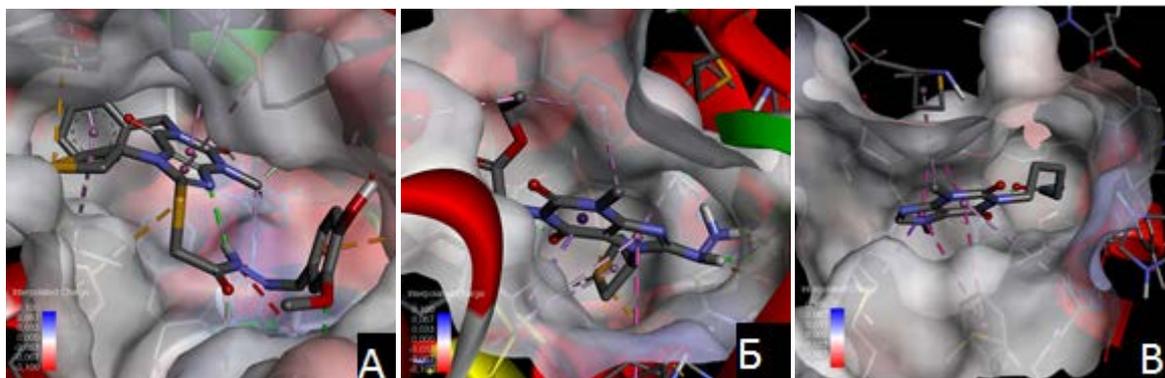


Рис. 3. Положение лиганда в активном сайте: А – соединение 7а; Б – соединение 2; В – пентоксифиллин

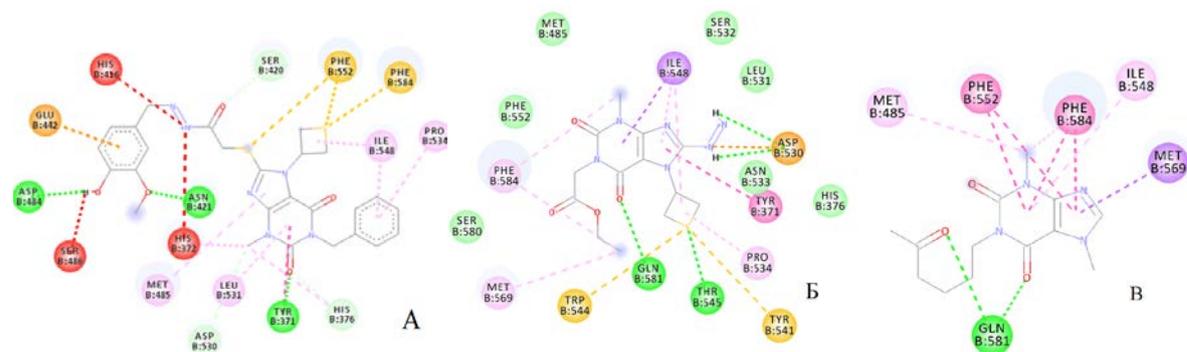


Рис. 4. 2D-модель взаимодействия лигандов с аминокислотами активного центра: А – соединение 7а; Б – соединение 2; В – пентоксифиллин

Заключение

1. Разработаны методы синтеза гидраинопроизводных 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной и 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислот, изучены их физико-химические свойства и спектральные характеристики.
2. Синтезированные соединения должны иметь удовлетворительные фармако-

- токсикологические характеристики и с разной вероятностью ингибировать фосфодиэстеразу.
3. Соединения 2 и 7а по данным молекулярного докинга перспективны для поиска селективных ингибиторов цАМФ фосфодиэстеразы 4А и требуют дальнейшего исследования их биологической активности как *in vitro*, так и *in vivo*.

Сведения об авторах статьи:

Небогатова Вероника Андреевна – аспирант кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: neb-veronika@inbox.ru.

Уразбаев Максат Азатович – аспирант кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Клен Елена Эдмундовна – д.фарм.н., профессор кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Халиуллин Феркат Адельзянович – д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gresele, P. Anti-platelet therapy: phosphodiesterase inhibitors/ P. Gresele, [et al.] // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2011. – 72(4). – P. 634-46.
2. Spina, D. PDE4 inhibitors: current status/ D. Spina // Br. J. Pharmacol. – 2008. – Vol. 155, № 3. – P. 308-315.
3. Drugs. com [Электронный ресурс]. URL: <https://www.drugs.com/> (дата обращения 1.04.2018).
4. Синтез и гемореологическая активность 8-аминозамещенных 3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3)-1-этилксантинов / Ю.В. Шабалина [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2014. – № 5. – С. 20-23.
5. Небогатова, В.А. Взаимодействие 8-замещенных 3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинов с этилхлорацетатом / В.А. Небогатова [и др.] // Тезисы докладов II Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений». – Уфа, 2017. – С.90-91.
6. Халиуллин, Ф.А. Синтез солей 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)-ксантинил-8-тио]уксусной кислоты / Ф.А. Халиуллин, М.А. Уразбаев // Башкирский химический журнал. – 2016. – Т. 23, № 3. – С. 53-55.
7. PassOnline [Электронный ресурс]. URL: www.pharmaexpert.ru/passonline/ (дата обращения 1.04.2018).
8. Osiris Datawarrior [Электронный ресурс]. URL: www.organic-chemistry.org/prog/peo/ (дата обращения 1.04.2018).
9. AutoDock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility/ G.M. Morris [et al.] // J. Comput. Chem. – 2009. – Vol. 30. – P. 2785-2791.
10. Protein Data Bank [Электронный ресурс]. URL: <http://www.rcsb.org/structure/3TVX> (дата обращения 1.04.2018)
11. Reicht M. I. [et al.] Fragment-Based Screening for Inhibitors of PDE4A Using Enthalpy Arrays and X-ray Crystallography/ M. I. Reicht [et al.] // Journal of Biomolecular Screening. – Vol. 17, №4. – P. 469-480.

REFERENCES

1. Gresele P. [et al.] Anti-platelet therapy: phosphodiesterase inhibitors. Br. J. Clin. Pharmacol., 2011, Vol.72, №4, P.634-646.
2. Spina, D. PDE4 inhibitors: current status. Br. J. Pharmacol., 2008, Vol. 155, № 3, P. 308-315.
3. Drugs. com. URL: <https://www.drugs.com/> (reference date 1.04.2018)
4. Shabalina Yu.V. [et al.] Synthesis and hemorheological activity of 8-amino-substituted 1-ethyl-3-methyl-7-(1,1-dioxothietanyl-3)xanthines. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry, 2014, № 5, P. 20-23.
5. Nebogatova V.A. [et al.] Vzaimodejstvie 8-zameshennyh 3-metil-7-(tietanil-3)ksantinov s jetilhloraacetatom. Tezisy dokladov II Vserossijskoj molodezhnoj konferencii «Problemy i dostizhenija himii kislorod- i azotsoderzhashih biologicheski aktivnyh soedinenij», Ufa, 2017, P.90-91.
6. Khaliullin, F.A. [et al.] Synthesis of salts 2-[1-benzyl-3-methyl-7-(thietan-3-yl)xanthinyl-8-thio]acetic acid. Bashkir chemistry journal, 2016, Vol. 23, № 3, P. 53-55.
7. PassOnline. URL: www.pharmaexpert.ru/passonline/ (reference date 1.04.2018).
8. Osiris Datawarrior. URL: www.organic-chemistry.org/prog/peo/ (reference date 1.04.2018).
9. Morris G.M. [et al.] AutoDock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility J. Comput. Chem., 2009, Vol. 30, P. 2785-2791.
10. Protein Data Bank. URL: <http://www.rcsb.org/structure/3TVX> (reference date 1.04.2018)
11. Reicht M. I. [et al.] Fragment-Based Screening for Inhibitors of PDE4A Using Enthalpy Arrays and X-ray Crystallography. Journal of Biomolecular Screening, Vol. 17, № 4, P. 469-480.

Э.Н. Бекболатова¹, З.Б. Сакипова¹, Л.Н. Ибрагимова¹,
А.С. Келеке¹, А.Ш. Икласова¹, К.А. Турдиева², А.Н. Жумагалиев²

ВАЛИДАЦИЯ ПРОЦЕССА ПОЛУЧЕНИЯ ЖИДКОГО ЭКСТРАКТА ИЗ ПЛОДОВ БОЯРЫШНИКА АЛМААТИНСКОГО (*CRATAEGUS ALMAATENSIS* POJARK)

¹Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

²Назарбаев интеллектуальная школа химико-биологического направления, г. Алматы

В статье представлены результаты валидационных испытаний критических операций технологического процесса получения экстракта из плодов боярышника алмаатинского (*Crataegus almaatensis*) методом мацерации с воздействием ультразвука в опытно-промышленных условиях в ТОО «ФитОлеум». Анализ оценки валидации процесса производства трех опытно-промышленных серий показал статистическую управляемость применяемых операций: относительное стандартное отклонение (RSD) не превышает 2 %, в контрольных картах Шухарта (изменение параметров процесса) отклонения отсутствуют, все значения находятся в диапазоне 3σ, нормальность Андерсона–Дарлинга (P) не превышает 1,0, индексы возможности процесса находятся в пределах регламентируемых норм. Установлено, что исследуемые критические параметры технологического процесса подтверждают его валидность, стабильность, непрерывность и эффективность от серии к серии и пригодность к выпуску продукции гарантированного качества.

Ключевые слова: боярышник, *Crataegus almaatensis*, производство, валидация, опытно-промышленные серии, технологический процесс.

E.N. Bekbolatova, Z.B. Sakipova, L.N. Ibragimova,
A.S. Keleke, A.Sh. Iklasova, K.A. Turdieva, A.N. Zhumagaliev

VALIDATION OF THE PROCESS OF PRODUCTION OF LIQUID EXTRACT FROM THE FRUIT OF THE ALMA-ATA HAWTHORN (*CRATAEGUS ALMAATENSIS* POJARK)

The results of validation of critical stages of technological process of obtaining *Crataegus almaatensis* fruits extract by means of maceration method applying ultrasound exposure under a pilot scale conditions at LLP "FitOleum" are described in the article. The analytical evaluation of validation process of three pilot scale batches production have revealed the statistical controllability of applied operations: relative standard deviation (RSD) is not more than 2%, in the Shewhart control charts (the change of process parameters) deviations are not present, all values are within 3σ, Anderson–Darling test results do not exceed 1.0, the indexes of process possibility are within accepted criteria. The analyzed critical parameters have shown the validity, stability, continuity and effectiveness of the technological process from batch to batch and its suitability for the release of guaranteed quality product.

Key words: hawthorn, *Crataegus almaatensis*, production, validation, pilot scale bathes, technological process.

Согласно государственной программе индустриально-инновационного развития на 2015-2019 годы перед Республикой Казахстан поставлены задачи по повышению конкурентоспособности страны путем развития собственной промышленности [1].

В рамках Государственной программы интеграции образования, науки и практики в Казахском национальном медицинском университете имени С.Д.Асфендиярова совместно с Trinity College Dublin, Ireland и Medical University of Lublin, Poland по инициативному проекту «Разработка этнофармацевтической карты флоры Казахстана» ведутся работы по изучению эндемического вида боярышника алмаатинского (*Crataegus almaatensis* Pojark) в качестве перспективного источника БАДов для создания новых фармацевтических продуктов. Разработан способ получения экстракта из плодов боярышника алмаатинского жидкого (далее – экстракт *C. almaatensis*) [2]. Технология переведена в условия производства в рамках пилотных серий на предприятии ТОО «ФитОлеум» [3-5]. Для получения продукта гарантированного качества необходимо, чтобы

технологический процесс (критические операции), оборудование и система были стабильными, непрерывными и эффективными. [6].

Целью работы является проведение валидации критических операций технологического процесса получения экстракта *C. almaatensis*.

Материал и методы

Экстракт *C. almaatensis* получен методом мацерации с воздействием ультразвука с использованием высушенных фрагментированных плодов *C. almaatensis* и 70% спирта этилового фармакопейного качества [2]. Для подтверждения валидности технологического процесса получения экстракта *C. almaatensis* произведено три опытно-промышленные серии готового продукта.

Результаты и обсуждение

План валидации технологического процесса разработан в соответствии с оценкой рисков критических стадий переносимой технологии, определены технологические параметры, критерии приемлемости, и результаты валидации технологического процесса представлены в нижеследующей таблице.

План валидации и результаты валидации технологического процесса производства экстракта *C. almaatensis*

Стадии процесса	Параметры	Регламентируемые нормы	Кол-во отбора проб в одной серии	Результаты исследования			
				RSD, %	Cp	Cpk	ККШ
Стадия 1 Подготовка сырья экстрагента (спирт этиловый 96% и вода очищенная)	Качество исходного сырья	В соответствии с ТИ	1	Исследованы все показатели качества			
	Масса (объем) используемого сырья, кг	±0,05	1	≤ 2	≥ 1,3	≥ 1,3	В пределах 3σ
	Время смешивания, мин	30	1	-			
	Скорость смешивания, об/мин	15	Каждые 10 мин	0	-	-	-
	Концентрация этанола, %	69–71	9 точек*	0,57	1,61	1,61	В пределах 3σ
	Количество спирта этилового, кг	±0,05	1	-			
Стадия 2 Подготовка ЛРС (измельчен-ные плоды)	Качество сырья	В соответствии с ТИ	9 точек*	≤ 2	≥ 1,3	≥ 1,3	В пределах 3σ
	Масса используемого сырья, кг	±0,05	1	-			
Стадия 3 Получение извлечения из ЛРС	Температура экстракции, °С	20±2 25±2 30±2	Каждые 30 мин	0,51 0,84 0,47	3,07 1,55 1,31	3,07 1,55 1,31	В пределах 3σ
	Время экстракции: замачивание, ч настаивание, ч обработка ультразвуком	4 24 Реглам. время	1	-	-	-	-
	Частота колебаний, кГц	20-40	Каждые 30с	0 0 0	-	-	-
	Идентификация биологически активных веществ (БАВ)	В соответствии с СП	9 точек*	0	-	-	-
	Концентрация спирта этилового	В соответствии с СП	9 точек*	0,52	2,04	1,64	В пределах 3σ
	Количественное определение	В соответствии с СП	9 точек*	0,76 0,49 0,49	1,74 1,54 1,50	1,74 1,54 1,50	В пределах 3σ
Стадия 4 Предварительная очистка	Скорость центрифугирования, об/мин	5000±50	Каждые 10 мин	0	-	-	-
	Время центрифугирования, мин	30	1	-	-	-	-
Стадия 5 Фильтрация	Размер пор фильтров, мкм	1,0; 0,5; 0,65/0,45	1	-	-	-	-
	Концентрация спирта этилового, %	В соответствии с СП	9 точек*	0,71	1,87	1,87	В пределах 3σ
	Количественное определение	В соответствии с СП	9 точек*	0,89 0,64 0,54	1,73 1,99 2,8	1,73 1,99 2,8	В пределах 3σ
	Качество полупродукта	В соответствии с СП	9 точек*	≤ 2	≥ 1,3	≥ 1,3	В пределах 3σ
Стадия 6 Подготовка флаконов, пробок и крышек	Качество упаковочных материалов	В соответствии с СП	9 проб	0	-	-	-
	Микробиологическая чистота	В соответствии с СП	9 «	0	-	-	-
Стадия 7 Фасовка, маркировка и упаковка в пачки готовой продукции	Объем заполнения упаковки, мл в начале в середине в конце	50±5 В соответствии ТИ, СП	9 « 9 « 9 «	0,07	4,19	4,02	В пределах 3σ
	Комплектность: в начале в середине в конце	В соответствии с СП	9 « 9 « 9 «	0	-	-	-
	Качество маркировки: в начале в середине в конце	В соответствии с СП	9 « 9 « 9 «	0	-	-	-
Стадия 8 Упаковка в картонные коробки	Комплектность	В соответствии с СП	1	0	-	-	-
	Маркировка	В соответствии с СП	1	0	-	-	-

* Отбор проб осуществляли с верхней и средней частей и со дна емкости. ККШ – контрольные карты Шухарта; СП – спецификация качества фирмы; ТИ – технологическая инструкция.

Квалификация оборудования проведена и время смешивания реактора, температура на этапе PV (валидация процесса). Установлена его валидность. Подверглись квалификации экстрагирования, частота колебаний, скорость центрифугирования, размер пор фильтров, следующие параметры оборудования: скорость и объем заполнения флаконов. На основании

исследования контрольных карт вышеуказанных параметров установлено, что значительные отклонения отсутствуют, RSD не превышает 1%, индексы \bar{C}_p и \bar{C}_{pk} находятся в пределах регламентируемых норм (см. таблицу).

Стадия подготовки ЛРС: сырье измельчали до размеров 1-3 мм, на 9 образцах проведено определение степени измельчен-

ности ЛРС. Результаты исследования измельченности ЛРС представлены на рисунке. Исследования показали, что количество сырья, не прошедшего сквозь сито с отверстиями диаметром 3 мм, составляет менее 3,0%, а количество сырья, прошедшего сквозь сито с отверстиями размером 1 мм, составляет не более 4,0 %.

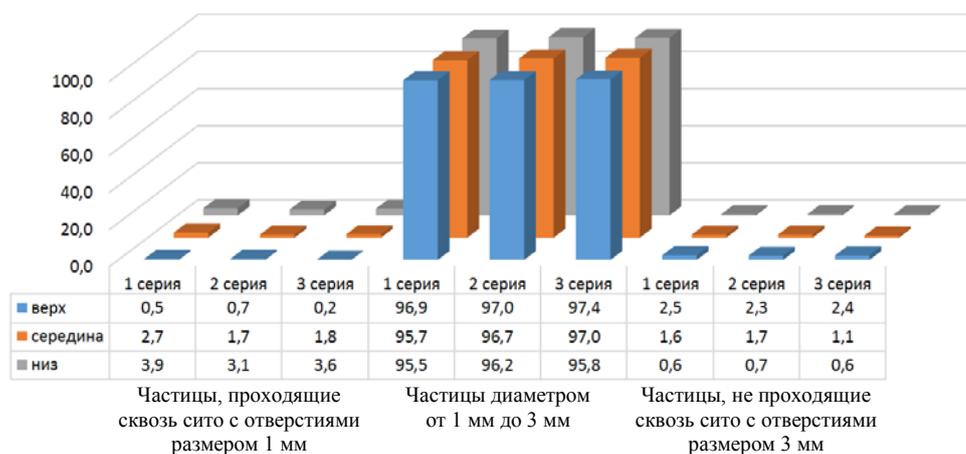


Рис. Диаграмма дисперсности частиц измельченного ЛРС

При оценке качества полученного полупродукта на стадии «Получение извлечения» все образцы представляли собой жидкость коричневого цвета с запахом и вкусом, свойственными боярышнику. При идентификации обнаружены антоцианидины, флавоноиды, сахара, гиперозид и рутин, содержание этанола варьируется от 68,5 до 69,7, количественное определение флавоноидов во всех образцах находится в пределах регламентируемых норм (таблица).

При трехступенчатой фильтрации полупродукт исследовали по следующим показателям качества: относительная плотность, сухой остаток, тяжелые металлы, микробиологическая чистота. Качество полупродукта сопоставимо с таковым предыдущей стадии, при этом количество тяжелых металлов находилось в пределах регламентируемых норм (Государственная фармакопея РК I), относительная плотность варьировалась в диапазоне от 0.929 до 0.931, сухой остаток составлял не менее 8%, микробиологическая чистота извлечения соответствовала требованиям ГФ РК I (категория 3В).

Экстракт *C. almaatensis* фасовали во флаконы из оранжевого стекла по 50 мл, укупоривали полиэтиленовыми крышками, маркировали и упаковывали в картонные пачки. Оценку качества маркировки и упаковки проводили в начале, середине и конце процесса. Укупорка флаконов и их маркировка соответ-

ствуют проекту АНД «Боярышника алмаатинского плодов экстракт жидкий» [3,7].

Выводы

Проведена валидация критических стадий технологического процесса получения экстракта *C. almaatensis*.

1. Установлено, что в технологическом процессе получения экстракта к критическим стадиям относятся: подготовка ЛРС и экстрагента, получение извлечения из ЛРС, предварительная очистка, фильтрация, фасовка, маркировка и упаковка готовой продукции.

2. Определены представленные в таблице параметры и объем отбираемых проб/исследований при валидации технологического процесса.

3. Доказано, что на протяжении всего технологического процесса микробиологическая чистота сырья, полупродуктов и продукта, а также используемого оборудования и воздуха неизменна, что подтверждает валидность процесса по данному показателю.

4. Постоянство во времени показателей качества указывает на стабильность критических стадий, производственного процесса в целом и гарантирует получение однородного продукта. На основании проведенных исследований был утвержден опытно-промышленный регламент на производство экстракта из плодов боярышника алмаатинского жидкого на предприятии ТОО «ФитОлеум».

Сведения об авторах статьи:

Бекболатова Эльмира Нышанбаевна – PhD докторант кафедры организации, управления и экономики фармации и клинической фармации КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова. Адрес: 050012, г. Алматы ул. Толе би 88. E-mail: elmirajumagulova@gmail.com.

Сакипова Зуриадда Бектемировна – д.фарм.н., профессор, декан Школы Фармации КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова Адрес: 050012, г. Алматы ул. Толе би 88. E-mail: sakipova.z@kaznmu.kz.

Ибрагимова Лилия Николаевна – к.фарм.н., ст. преподаватель кафедры технологии лекарств и инженерных дисциплин Школы Фармации КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова. Адрес: 050012, г. Алматы ул. Толе би 88. E-mail: pln_19@mail.ru.

Келеке Анель Сатжанкызы – студент 4 курса Школа Фармации КазНМУ, им. С.Д. Асфендиярова. Адрес: 050012, г. Алматы ул. Толе би 88. E-mail: nusha_an96@mail.ru.

Икласова Асем Шанжарканова – магистрант 1 курса Школы Фармации КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова. Адрес: 050012, г. Алматы ул. Толе би 88. E-mail: asema28_92@mail.ru.

Турдиева Ксения Асхатовна – обучающийся 11 класса Назарбаев интеллектуальной школы химико-биологического направления. Адрес: 050051, г. Алматы, мкр-н. Калкаман-2, ул. Елибаева, 2.

Жумагалиев Алмаз Нуланович – обучающийся 11 класса Назарбаев интеллектуальной школы химико-биологического направления. Адрес: 050051, г. Алматы, мкр-н. Калкаман-2, ул. Елибаева, 2. E-mail: almaz_annel@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

2. Указ Президента Республики Казахстан "Об утверждении Государственной программы индустриально-инновационного развития Республики Казахстан на 2015 – 2019 годы" от 1 августа 2014 г. № 874 [электронный ресурс]/URL: <http://adilet.zan.kz/rus/docs/U1400000874> (дата обращения: 5.02.2017)
3. Технология получения экстрактов из плодов боярышника алматинского (*Crataegus almaatensis* Pojark) / Э.Н. Бекболатова [и др.]// Сборник научных трудов VI международной научно-практической конференции «Современные достижения фармацевтической технологии и биотехнологии». – Харьков, 2017. – Вып. 3. – С. 22-27.
4. Приказ МЗСР РК «Об утверждении надлежащих фармацевтических практик» от 27 мая 2015 г. № 392 [электронный ресурс] / URL: <http://adilet.zan.kz/rus/docs/V1500011506> (дата обращения: 5.02.2017)
5. Technology Transfer. Good Practice Guide. [электронный ресурс]/URL:http://www.fptl.ru/biblioteka/transfer/ISPE_Technology-transfer_2003.pdf (дата обращения: 5.02.2017).
6. WHO Guidelines on transfer of technology in pharmaceutical manufacturing. WHO Technical Report Series. No. 961. 2011. [электронный ресурс]. URL:http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/TransferTechnologyPharmaceuticalManufacturingTRS961Annex7.pdf (дата обращения: 5.02.2017).
7. Валидация: общие понятия, проведение и документирование на примере производства препарата этодин форт/ А.У. Тулегенова [и др.]// Фармация Казахстана. – 2010. – Вып. 3. – С. 5-9.
8. Приказ МЗСР РК «Об утверждении Правил маркировки лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» от 16 апреля 2015 г. № 227 [электронный ресурс]/URL: <http://adilet.zan.kz/rus/docs/V1500011088> (дата обращения: 5.02.2017).

REFERENCES

1. Ukaz Prezidenta Respubliki Kazakhstan "Ob utverzhenii Gosudarstvennoi programmy industrial'no-innovatsionnogo razvitiya Respubliki Kazakhstan na 2015 – 2019 gody"(Decree of the President of the Republic of Kazakhstan " on approval Of the state program of industrial and innovative development of the Republic of Kazakhstan for 2015-2019") № 874. URL: <http://adilet.zan.kz/rus/docs/U1400000874> (5.02.2017) (in Russian)
2. Bekbolatova E.N. [et al.] Tekhnologiya polucheniya ekstraktov iz plodov boyaryshnika almatinskogo (*Crataegus almaatensis* Pojark) (Technology for obtaining extracts from the fruits of Almaty hawthorn (*Crataegus almaatensis* Pojark)). Sbornik nauchnykh trudov VI mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii «Sovremennye dostizheniya farmatsevticheskoi tekhnologii i biotekhnologii», Khar'kov, 2017, Vol. 3, p. 22-27. (in Russian)
3. Prikaz MZSR RK «Ob utverzhenii nadlezhashchikh farmatsevticheskikh praktik» № 392 (The order of MHSD of the RK "On approval of the appropriate pharmaceutical practices»). URL: <http://adilet.zan.kz/rus/docs/V1500011506> (available at: 5.02.2017) (in Russian)
4. Technology Transfer. Good Practice Guide. URL:http://www.fptl.ru/biblioteka/transfer/ISPE_Technology-transfer_2003.pdf (available at: 5.02.2017) (in English)
5. WHO Guidelines on transfer of technology in pharmaceutical manufacturing. WHO Technical Report Series. No. 961. 2011. URL:http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/TransferTechnologyPharmaceuticalManufacturingTRS961Annex7.pdf (available at: 5.02.2017). (in English)
6. Tulegenova A.U. [et al.] Validatsiya: obshchie ponyatiya, provedenie i dokumentirovanie na primere proizvodstva preparata etodin fort (Validation: general concepts, conducting and documenting on the example of drug production etodin fort). Farmatsiya Kazakhstana, 2010, Vol. 3, p. 5-9. (in Russian)
7. Prikaz MZSR RK «Ob utverzhenii Pravil markirovki lekarstvennykh sredstv, izdelii meditsinskogo naznacheniya i meditsinskoi tekhniki» (The order of MHSD RK " on approval of the rules of labeling of medicines, medical devices and medical equipment») № 227 /URL: <http://adilet.zan.kz/rus/docs/V1500011088> (available at: 5.02.2017). (in Russian)

УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ

УДК 616-085:618.3

© М.Р. Дударенкова, Е.С. Горбунова, 2018

М.Р. Дударенкова, Е.С. Горбунова

АНАЛИЗ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК И ФАРМАКОТЕРАПИЯ ЖЕНЩИН С ДИАГНОЗОМ НЕРАЗВИВАЮЩАЯСЯ БЕРЕМЕННОСТЬ

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

В настоящее время неразвивающаяся беременность (НБ) является наиболее частой формой невынашивания беременности, причем данный показатель имеет тенденцию к увеличению. В статье приведены результаты ретроспективного анализа 137 карт беременных и родильницы с диагностированной НБ за период с 2012 по 2015 гг. (генеральная выборка). С применением статистической обработки данных проанализированы основные медико-социальные характеристики женщин (симптомы, возраст, менструальная функция, возраст начала половой жизни, характеристика настоящей и предыдущей беременности, экстрагенитальные и гинекологические патологии) на момент диагностирования НБ, профилактирующая лекарственная помощь и фармакотерапия при наличии отдельных и сочетанных заболеваний. Показано, что к наиболее значимым медико-социальным характеристикам женщин с диагностированной впоследствии НБ можно отнести первую беременность, бессимптомное протекание беременности, активный репродуктивный возраст, нормальную менструальную функцию, социальный статус (служащие). Большинство из обследуемых женщин проживают в городе, имеют 1-2 сочетанные экстрагенитальные патологии и 1 гинекологическое заболевание.

В результате анализа лекарственной помощи беременным женщинам была установлена тождественность фактических лечебных мероприятий регламентируемым мероприятиям.

Ключевые слова: медико-социальные характеристики, фармакотерапия, неразвивающаяся беременность.

M.R. Dudarenkova, E.S. Gorbunova

ANALYSIS OF MEDICAL AND SOCIAL CHARACTERISTICS AND PHARMACOTHERAPY OF WOMEN DIAGNOSED WITH «NON-DEVELOPING PREGNANCY»

At present, non-developing pregnancy (NDP) is the most common form of miscarriage, and this parameter tends to increase. The article presents the results of a retrospective analysis of 137 medical cards of pregnant women and maternity patients diagnosed with NDP for the period from 2012 to 2015 (general sample). We have analyzed the main medical and social characteristics of women (symptoms, age, menstrual function, age of onset of sexual activity, characteristics of present and previous pregnancies, extragenital and gynecological pathologies) at the time of diagnosis of NDP, drug treatment and pharmacotherapy in the presence of individual and associated diseases with the use of statistical data processing. The study shows that the most significant medical and social characteristics of women with subsequently diagnosed NDP include asymptomatic course of pregnancy, active reproductive age, normal menstrual function, social status (employees). Most of the patients live in the city, they have the first pregnancy, 1-2 combined extragenital pathology, 1 gynecological disease.

The analysis of medical care for pregnant women established the identity of the actual therapeutic and regulated measures.

Key words: medical and social characteristics, pharmacotherapy, non-developing pregnancy.

Невынашивание беременности является одной из приоритетных проблем современной репродуктологии [2]. Среди различных форм невынашивания беременности особое место занимает несостоявшийся выкидыш (missed abortion), или неразвивающаяся беременность (НБ), ранее называемая замершей, т.е. гибель эмбриона или плода на раннем сроке с длительной задержкой его в полости матки [4]. НБ является наиболее частым осложнением беременности и составляет 10-20% от всех клинических случаев [5], причем данный показатель имеет тенденцию к увеличению [2]. Причины НБ многочисленны и нередко комплексны [1], однако этиология и механизмы остановки развития беременности окончательно не ясны [7]. Несмотря на многочисленные исследования причин НБ, 15-20% из них остаются неизвестными [2]. Основными задачами диспансерного наблюдения женщин в период беременности

являются предупреждение прерывания беременности при отсутствии медицинских и социальных показаний, профилактика и ранняя диагностика возможных осложнений беременности, родов, послеродового периода и патологии новорожденных [8].

Цель исследования – анализ медико-социальных характеристик и фармакотерапии женщин с диагностированной НБ.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи: провести ретроспективный анализ карт беременных и родильниц; проанализировать основные медико-социальные характеристики женщин на момент диагностирования НБ, мероприятия профилактической лекарственной помощи и фармакотерапии при наличии отдельных и сочетанных заболеваний.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 137 карт беременных и

родильниц женской консультации ГАУЗ «Оренбургская областная клиническая больница № 2» с диагностированной НБ за период с 2012 по 2015 гг. (генеральная выборка). Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием электронных таблиц «Excel 2007».

Результаты и обсуждение

За период с 2012 по 2015 гг. в женскую консультацию ГАУЗ «Оренбургская областная клиническая больница № 2» для постановки на учет по беременности обратились 4732 женщины, из которых у 137 (2,90%) была впоследствии диагностирована НБ.

Анализ диагностирования НБ относительно случаев самопроизвольных выкидышей за исследуемый период показал, что в структуре невынашивания беременности преобладает НБ (64,62% от всех случаев невынашивания), что подтверждает общероссийскую статистику.

В исследуемой группе женщин НБ диагностировалась с 4 по 18 недели беременности. Наибольший удельный вес наблюдался на сроке от 6 до 11 недель (110 женщин из 137; 80,29%).

Чаще всего НБ протекала бессимптомно. Только 4 из 137 (2,92%) женщин имели жалобы на тянущие боли внизу живота и (или) мажущие кровянистые выделения. В остальных случаях диагноз НБ был поставлен врачами во время первого скринингового исследования после прохождения ультразвукового исследования (УЗИ). В 22 (16,06%) случаях наблюдалось несоответствие размеров матки гестационному сроку беременности, что также подтверждалось результатами УЗИ. В 30 (21,90%) случаях врач диагностировал угрозу прерывания беременности.

Возраст женщин с НБ варьировал от 17 до 44 лет и в среднем составил $28,4 \pm 5,3$ года. В активном репродуктивном возрасте находилось большинство женщин – 91 (66,42%), в раннем репродуктивном – 31 (22,63%), в позднем репродуктивном – 15 (10,95%), наибольший удельный вес отмечен в возрасте 23 – 34 года (75,18%). В городе проживала 81 (59,12%) женщина, в сельской местности – 56 (40,88%) женщин. Среди обследованных 104 (75,91%) женщины были служащими, 20 (14,60%) – домохозяйками, 13 (9,49%) – учащимися.

Анализ менструальной функции у женщин с диагностированной НБ показал, что средний возраст наступления менархе составил $13,8 \pm 1,5$ года, у большинства женщин и начало менструации отмечалось в 13 (31,39%) и 14 (21,90%) лет. Нарушение регулярности

менструального цикла было отмечено у 6 (4,78%) женщин, причем возраст наступления менархе у данных женщин оценивается как поздний (16 – 18 лет). Длительность менструации у исследуемых женщин от 2 до 8 дней, что в среднем составило $4,7 \pm 1,3$ дня. У подавляющего большинства женщин (83 человека, 60,58%) длительность менструации составила 4-5 дней.

Возраст начала половой жизни у женщин с НБ варьировал от 15 до 25 лет. Большинство женщин начинали половую жизнь в 16-20 лет (86,86%), наиболее частый показатель – 18 лет (37 женщин, 27,01%).

Беременность была первой у 67 (48,91%) женщин, второй – у 26 (18,98%) женщин, третьей – у 19 (13,87%) женщин, четвертой – у 18 (13,14%) женщин, пятой – у 3 (2,19%) женщин, шестой – у 4 (2,20%) женщин. Роды в срок без осложнений в анамнезе были у 50 (36,50%) женщин, медицинские аборт – у 34 (24,82%) женщины, НБ – у 13 (9,49%) женщин, самопроизвольные выкидыши – у 5 (3,65%) женщин, антенатальную гибель плода – у 2 (1,46%) женщин. Диагноз привычное невынашивание беременности был поставлен врачами в 2 (1,46%) случаях.

В исследуемой группе у 59 (43,07%) женщин наблюдались экстрагенитальные патологии. У 31 (52,54%) женщины было диагностировано 1 заболевание, у 24 (40,68%) – 2 сочетанных заболевания, у 3 (5,08%) – 3 заболевания, у 1 (1,69%) – 4 заболевания. В числе наиболее частых заболеваний отмечены: хроническая железодефицитная анемия всех степеней тяжести (15 женщин, 25,42%), избыточная масса тела (11 женщин, 18,64%), миопия слабой степени (8 женщин, 13,56%), хронический гастрит (7 женщин, 11,86%), вегетососудистая дистония (6 женщин, 10,17%), артериальная гипертензия (5 женщин, 8,47%), вазомоторный ринит (5 женщин, 8,47%). Закономерностей по сочетанному влиянию определенных заболеваний не выявлено, т.к. в анамнезе у женщин присутствуют различные комбинации патологий.

Гинекологические заболевания в анамнезе имели место у 60 из 137 (43,80%) женщин. Число диагностируемых заболеваний у одной женщины варьировало от 1 до 4. Однако в отличие от экстрагенитальных патологий прослеживается более четкая зависимость влияния гинекологических заболеваний на развитие НБ – у 48 из 60 (80,00%) женщин было диагностировано только 1 заболевание, у 8 (13,33%) женщин – 2 заболевания, у 3 (5,00%) женщин – 3 заболевания, у 1 (1,67%) женщины

– 4 заболевания. У 27 (45,00%) женщин выявлена эрозия шейки матки, у 9 (15,00%) – хронический аднексит, у 8 (13,33%) – бактериальная инфекция мочевыводящих путей. В числе гинекологических заболеваний отмечены также кольпит (6 человек, 10,00%), киста яичника, пиелонефрит, микоплазменная инфекция (по 5 человек, по 8,33%).

Сочетанные генитально-экстрагенитальные патологии имели место у 26 (18,98%) женщин. У 43 (31,39%) женщин, наоборот, не наблюдалось ни генитальных, ни экстрагенитальных патологий. Следует отметить, что в этой группе 22 (51,16%) женщины были беременны впервые. У остальных же женщин, чья беременность не была первой, в анамнезе имели место аборт по желанию (7 женщин, 16,28%), НБ (5 женщин, 11,63%), самопроизвольные выкидыши (4 женщины, 9,30%), антенатальная гибель плода (1 женщина, 2,33%). Только у 4 (9,30%) женщин, не имеющих вышеуказанных патологий, все предыдущие беременности заканчивались родами в срок без осложнений, у этих женщин данная беременность была второй.

Следует отметить, что медико-социальные аспекты, характеризующие женщин с определенными патологиями во время беременности, в том числе с НБ, из года в год повторяются с небольшими количественными отклонениями, что подтверждается результатами проведенных ранее исследований [6]. Результаты настоящих исследований с наиболее значимыми характеристиками приведены на рисунке.



Рис. Контур наиболее значимых медико-социальных характеристик женщин с диагностированной впоследствии НБ

Как показали результаты, за анализируемый период профилактическая лекарственная помощь женщинам с впоследствии диагностированной НБ осуществлялась в виде назначений витаминно-минеральных ком-

плексов с одинаковыми торговыми наименованиями: Био-Макс, Ангиовит, Компливит триместрум 1 триместр, Витрум Пренатал, Элевит Пронаталь, а также биологически активной добавки к пище Фемибион Наталкер. При первичном обследовании женщин и постановке их на учет в соответствии с требованиями приказа Минздрава России от 01.11.2012 № 572н назначались фолиевая кислота и калия йодид [3].

Дополнительно к профилирующим мероприятиям в случае сочетанной патологии женщинам с железодефицитной анемией назначались препараты железа, с генетической тромбофилией – антиагреганты и антикоагулянты. При отягощенном акушерском анамнезе или при видимой угрозе прерывания беременности назначались препараты магния, гестагены, спазмолитики [3].

Выводы

НБ – серьезная многофакторная патология, являющаяся универсальным интегрированным ответом женского организма на любую проблему, связанную с состоянием здоровья матери и плода или воздействием окружающей среды. Показано, что к наиболее значимым медико-социальным характеристикам женщин с диагностированной впоследствии НБ можно отнести первую беременность, бессимптомное протекание беременности, активный репродуктивный возраст, нормальную менструальную функцию, социальный статус (служащие). Большинство из обследованных женщин проживают в городе, имеют 1-2 сочетанные экстрагенитальные патологии и 1 гинекологическое заболевание.

В результате анализа лекарственной помощи беременным женщинам была установлена тождественность фактических лечебных мероприятий регламентируемым мероприятиям. По нашему мнению, врачи женской консультации должны быть заинтересованы в выборе эффективных лекарственных препаратов из регламентированных приказом 572н фармакотерапевтических групп для оказания качественной лекарственной помощи, поэтому требуются регулярный мониторинг назначений в схемах, а также проведение статистического анализа по исходам беременности и маркетингового исследования рынка назначаемых препаратов по международным непатентованным наименованиям с оценкой их эффективности и безопасности.

Сведения об авторах статьи:

Дударенкова Марина Рудольфовна – к.фарм.н., доцент кафедры управления и экономики фармации, фармацевтической технологии и фармакогнозии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: 460019, г. Оренбург, ул. Советская, 6. E-mail: dfarm88@mail.ru.

Горбунова Екатерина Сергеевна – ст. преподаватель кафедры управления и экономики фармации, фармацевтической технологии и фармакогнозии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: 460019, г. Оренбург, ул. Советская, 6. E-mail: gorbunova_ekaterina_sergeevna@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аманова, А.М. Замершая беременность (обзор литературы) / А.М. Аманова // *Здоровье матери и ребенка*. – 2014. – Т. 6, № 2. – С. 43-48.
2. Аманова, А.М. Клинико-морфологические аспекты замершей беременности / А.М. Аманова, А.А. Аскеров // *Здоровье матери и ребенка*. – 2014. – Т. 6, № 2. – С. 40-42.
3. Анализ лекарственного обеспечения женщин в период беременности / М.Р. Дударенкова [и др.] // *Известия Самарского научного центра РАН, Тематический выпуск*. – 2015. – Т. 17, № 5 (2). – С. 355-361.
4. Анализ причин неразвивающейся беременности / А.Р. Абжалилова [и др.] // *Новые задачи современной медицины: материалы Международной научной конференции, г. Пермь, январь 2012 г.* – Пермь: Меркурий, 2012. – С. 52-57.
5. Замершая беременность как актуальная проблема клинической репродуктологии при проведении программ ЭКО и ПЭ / Е.Б. Рудакова [и др.] // *Лечащий врач*. – 2015. – № 3. – С. 58.
6. Медико-социальные аспекты невынашивания беременности / М.Р. Дударенкова [и др.] // *Известия Самарского научного центра РАН, Тематический выпуск*. – 2015. – Т. 17, № 2 (3). – С. 512-517.
7. Неразвивающаяся беременность: методические рекомендации МАРС / В.Е. Радзинский [и др.]. – М.: StatusPraesens, 2015. – 48 с.
8. Приказ Минздрава России от 01.11.2012 № 572н (ред. от 12.01.2016) «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий).

REFERENCES

1. Amanova, A.M. Zammershaya beremennost' (obzorg literatury) / A.M. Amanova // *Zdorov'e materi i rebenka: periodicheskii nauchno-prakticheskii meditsinskii zhurnal*. – 2014. – Т. 6. – № 2. – С. 43-48. (in Russ).
2. Amanova, A.M. Kliniko-morfologicheskie aspekty zamershei beremennosti / A.M. Amanova, A.A. Askerov // *Zdorov'e materi i rebenka: periodicheskii nauchno-prakticheskii meditsinskii zhurnal*. – 2014. – Т. 6. – № 2. – С. 40-42. (in Russ).
3. Analiz lekarstvennogo obespecheniya zhenshchin v period beremennosti M.R. / Dudarenkova [i dr.] // *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra RAN, Tematicheskii vypusk*. – 2015. – Т. 17. – № 5 (2). – С. 355-361. (in Russ).
4. Analiz prichin nerazvivayushchey beremennosti / A.R. Abzhalilova [i dr.] // *Novye zadachi sovremennoi meditsiny: materialy Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii, g. Perm', yanvar' 2012 g.* – Perm': Merkurii, 2012. – С. 52-57. (in Russ).
5. Zammershaya beremennost' kak aktual'naya problema klinicheskoi reproduktologii pri provedenii programm EKO i PE / Rudakova E.B. [i dr.] // *Lechashchii vrach*. – 2015. – №3. – С. 58. (in Russ).
6. Mediko-sotsial'nye aspekty nevnashivaniya beremennosti / Dudarenkova [i dr.] // *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra RAN, Tematicheskii vypusk*. – 2015. – Т. 17. – № 2 (3). – С. 512-517. (in Russ).
7. Nerazvivayushchayasya beremennost'. Metodicheskie rekomendatsii MARS (Mezhdistsiplinarnoi assotsiatsii spetsialistov reproduktivnoi meditsiny) / [avt.-sost. V.E. Radzinskii i dr.]. – М.: Redaktsiya zhurnala StatusPraesens. – 2015. – 48 s. (in Russ).
8. Prikaz Minzdrava Rossii ot 01.11.2012 № 572n (red. ot 12.01.2016) «Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya meditsinskoi pomoshchi po profilu «akusherstvo i ginekologiya (za iskl'yucheniem ispol'zovaniya vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii)». (in Russ).

УДК 615.12:614.27.007

© И.К. Петрухина, Р.И. Ягудина, 2018

И.К. Петрухина¹, Р.И. Ягудина²

МОНИТОРИНГ КАДРОВОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ ПРИВОЛЖСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Самара

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

Цель исследования – провести анализ кадровой обеспеченности фармацевтическими специалистами аптечных организаций Приволжского федерального округа (ПФО), а также оценить перспективы насыщения розничного сектора фармацевтического рынка провизорами и фармацевтами в период с 2016 по 2020 гг.

Установлено, что в розничном секторе фармацевтического рынка ПФО на 01.01.2016 г. трудоустроено около 54 тыс. сотрудников, около 85% из которых осуществляют свою деятельность в частном секторе. Общая численность сотрудников в государственных аптечных организациях регионов округа составляет около 11,7 тыс. человек, из них 60,3% имеют фармацевтическое образование. В структуре общей численности фармспециалистов госсектора преобладают фармацевты (61%), на долю провизоров приходится около 39%. Около 44% специалистов госсектора находятся в возрасте 50 лет и старше, в частном секторе фармрынка данный показатель варьирует от 19 до 90%. Учитывая, что фактический приток кадров в розничный сектор фармацевтического рынка ПФО в период с 2016 по 2010 гг. составит около 6,0 – 6,5 тыс. человек, можно сделать прогноз о сохранении кадрового дефицита в аптечных организациях округа.

Ключевые слова: аптечные организации, фармацевтические специалисты, кадровая обеспеченность аптечных организаций, фармацевтический рынок.

I.K. Petrukhina, R.I. Yagudina

MONITORING OF STAFFING OF PHARMACY ORGANIZATIONS OF THE PRIVOLZHISKY FEDERAL DISTRICT

The purpose of the study is to analyze the staffing of pharmaceutical companies in the Privolzhsky Federal District (PFD) with pharmaceutical specialists, and also to evaluate the perspective of satiety of retail market with pharmacists and pharmaceutical chemists during 2016-2020.

It is established that in the retail sector of the pharmaceutical market of the PFD as of 01.01.2016, about 54 thousand of graduates are employed, about 85% of which work in the private sector of the pharmaceutical market. The total number of employees in the state pharmacy organizations of the regions of the district is about 11.7 thousand of people, 60.3% of them have pharmaceutical education. In the structure of the total number of pharmaceutical specialists in the public sector, pharmacists (61%) prevail, and pharmaceutical chemists account for 39%. About 44% of public sector specialists are aged 50 years and over, in the private sector of the pharmaceutical market this indicator varies from 19% to 90%. Given that the actual inflow of personnel into the retail sector of the pharmaceutical market in the Privolzhsky Federal District in the period from 2010 to 2016, will make about 6.0-6.5 thousand of people, it is possible to make the forecast about preservation of personnel deficit in the pharmacy organizations of the district.

Key words: pharmaceutical organizations, pharmaceutical specialists, staffing of pharmacy organizations, pharmaceutical market.

Приволжский федеральный округ (ПФО), объединяющий в своем составе 14 субъектов РФ, является одним из наиболее плотно населенных территорий нашей страны [1,2]. В настоящее время в регионах ПФО лицензии на право осуществления фармдеятельности и деятельности, связанной с оборотом наркотических средств и психотропных веществ, имеют около 14,5 тыс. аптечных организаций. Концентрация в розничном секторе фармрынка округа за предшествующие годы заметно увеличилась. Так, за период с 2005 по 2015 гг. прирост числа аптечных организаций составил около 33% [3].

Важной составляющей эффективной и бесперебойной деятельности системы лекарственного обеспечения населения является кадровая обеспеченность фармотрасли. В настоящее время в РФ работают около 415 тыс. специалистов с фармообразованием, 255 тыс. из которых осуществляют деятельность в аптечных организациях, около 120 тыс. – в фармацевтических компаниях [4]. Вместе с тем на фоне активного развития розничного сектора проблема кадровой обеспеченности остается одной из ключевых проблем отрасли [5,6].

Цель исследования – провести анализ кадровой обеспеченности фармацевтическими специалистами аптечных организаций Приволжского федерального округа, а также оценить перспективы насыщения розничного сектора фармацевтического рынка провизорами и фармацевтами в период с 2016 по 2020 гг.

Материал и методы

Результаты работы основаны на данных сравнительного, структурно-логического, ретроспективного и маркетингового анализов, данных анкетирования и экспертного опроса. В качестве материалов исследования использованы: базы данных федеральной службы государственной статистики (Росстата) за период с 2013 по 2015 гг. [7]; опросные листы экспертов фармацевтического рынка; данные о штатной численности аптечных организаций государственной и частной форм собственности субъектов РФ ПФО; данные вузов и ссузов о количестве выпускников фармфакультетов и фармотделений.

Результаты и обсуждение

Мониторинг кадровой обеспеченности фармацевтических организаций показал, что в

регионах ПФО персонифицированный системный учет специалистов с фармацевтическим образованием не осуществляется. Таким образом, органы управления здравоохранением и фармацевтической службой субъектов РФ, территориальные управления Росздравнадзора, а также областные, республиканские и краевые информационно-аналитические центры полной и достоверной информации о кадровой обеспеченности фармацевтических организаций не имеют.

Как показал проведенный нами экспертный опрос специалистов фармацевтических управлений региональных Минздравов проблема кадрowego учета в отрасли обусловлена следующими факторами: 1) отсутствием регистра фармацевтических специалистов, имеющих фармацевтическое образование; 2) несовершенством действующего законодательства, вследствие чего фармацевтические организации негосударственной формы собственности не заинтересованы в предоставлении сторонним лицам (в т.ч. специалистам региональных Минздравов и территориальных управлений Росздравнадзора) информации о кадровом составе своих организаций; 3) привлечением в отдельных случаях к розничной реализации лиц, не имеющих фармообразования.

Установлено, что Росстат ведет ежегодный учет численности работников предприятий фармпромышленности и организаций розничной торговли фармрынка, однако статистика федеральной службы включает лишь общую численность работников без выделения специалистов, имеющих фармообразование. Анализ базы данных Росстата показал, что в розничном секторе фармрынка ПФО на 01.01.2016 г. представлено около 54 тыс. сотрудников (рис. 1), 85% из которых осуществляют деятельность в частном секторе фармрынка, при этом в отдельных регионах (Пермском крае, Саратовской и Пензенской областях, Республике Татарстан) доля занятых в госсекторе составляет от 3,4 до 11,5%. Стоит заметить, что данный показатель напрямую коррелирует с показателем «Доля аптечных организаций государственной формы собственности в структуре аптечных организаций субъекта РФ ПФО». Во всех пере-

численных регионах доля аптечных организаций госсектора минимальна – от 3 до 13%.



Рис. 1. Кадровый состав аптечных организаций субъектов РФ ПФО (без учета внешних совместителей)

В ходе исследования нами проанализированы показатели кадровой обеспеченности государственных и частных аптечных организаций ПФО. Установлено, что общая численность сотрудников в государственных аптечных организациях регионов округа составляет около 11,7 тыс. человек, из них 60,3% имеют фармообразование. В структуре численности фармацевтов госсектора преобладают фармацевты (61%), на долю провизоров приходится 39%. Таким образом, соотношение провизоров и фармацевтов в государственных аптечных организациях составляет 1:1,6, что соответствует среднероссийским показателям. Около 44% специалистов госсектора находятся в возрасте 50 лет и старше. Анализ кадровой обеспеченности аптечных организаций частной формы собственности показал, что доля лиц старшей возрастной группы (в возрасте 50 и более лет) составляет от 19 до 90%. Так, в Ульяновской области в данном секторе работают около 1,3 тыс. фармацевтов, 38% из которых – лица старшей возрастной группы.

Результаты анализа позволяют сделать вывод о том, что в ближайшие годы потребность в фармацевтах в аптечных организациях всех секторов фармрынка ПФО сохранится. Для оценки перспектив кадровой обеспеченности отрасли нами проведен анализ численности выпускников фармацевтических вузов ПФО. Установлено, в период с 2016 по 2020 гг. дипломы по специальности «Фарма-

ция» получают около 13,8 тыс. человек (из них 7,1 тыс. провизоров и 6,7 тыс. фармацевтов).

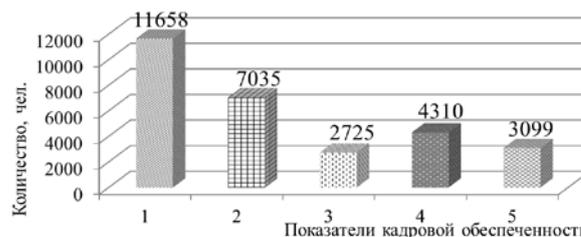


Рис. 2. Показатели кадровой обеспеченности аптечных организаций государственной формы собственности субъектов РФ ПФО: 1 – общая численность сотрудников аптечных организаций; 2 – общая численность фармацевтов; 3 – в т.ч. количество провизоров; 4 – в т.ч. количество фармацевтов; 5 – общее количество фармацевтов в возрасте 50 лет и старше

Учитывая тенденцию миграции фармацевтов из ПФО в другие территории, а также тот факт, что многие старшекурсники уже работают в аптечных организациях, можно предположить, что приток кадров в розничный сектор ПФО в период с 2016 по 2010 гг. составит около 6,0-6,5 тыс. человек. Поскольку в настоящее время в аптечных организациях ПФО работают около 35,0 тыс. фармацевтов, не менее 30% из которых находятся в возрастной группе от 50 лет и старше, можно сделать вывод о том, что проблема кадрового дефицита в розничном секторе фармрынка ПФО сохранится.

Выводы

В розничном секторе фармрынка ПФО на 01.01.2016 г. трудоустроено около 54 тыс. человек, около 85% из которых работают в частном секторе. Общая численность сотрудников в государственных аптечных организациях округа составляет около 11,7 тыс. человек, из них 60,3% имеют фармацевтическое образование. Около 44% специалистов госсектора находятся в возрасте 50 лет и старше, в частном секторе данный показатель варьирует от 19 до 90%. Учитывая, что фактический приток кадров в розничный сектор фармрынка ПФО в период с 2016 по 2010 гг. составит около 6,0-6,5 тыс. человек, можно сделать прогноз о сохранении кадрового дефицита в аптечных организациях округа.

Сведения об авторах статьи:

Петрухина Ирина Константиновна – д.фарм.н., доцент, зав. кафедрой управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89. E-mail: ditrich@samaramail.ru.

Ягодина Роза Исмаиловна – д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет). Адрес: 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2. E-mail: yagudina@inbox.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Приволжский федеральный округ [Электронный ресурс] / Полномочный представитель Президента РФ в ПФО. – Режим доступа: <http://pfo.gov.ru/district/>.
2. Стратегия социально-экономического развития ПФО на период до 2020 года [Электронный ресурс] / Минэкономразвития России. – Режим доступа: <http://economy.gov.ru/>.
3. Петрухина И.К. Построение структурно-функциональной модели лекарственного обеспечения населения (на примере субъектов РФ Приволжского федерального округа): автореф. дис. ... д-ра фарм. наук. – М., 2017. – 48 с.

4. Пудриков, К.А. Рынок трудовых ресурсов в фармацевтической отрасли России / К.А. Пудриков, Е.А. Максимкина // Фармация. – 2012. – № 5. – С. 31-35.
5. Тельнова, Е.А. Фармацевтическая отрасль: диагностика и лечение [Электронный ресурс]: доклад / Е.А. Тельнова // Всероссийский съезд фармацевтических работников, Москва, 28 апреля 2014 г. – Режим доступа: <http://pharmcongress.ru/material/>.
6. Оценка кадрового потенциала фармацевтического рынка Приволжского федерального округа // И.К. Петрухина [и др.] // Аспирантский вестник Поволжья. – 2015. – № 5-6 (часть 2). – С. 338-341.
7. Статистическая информация: здравоохранение [Электронный ресурс] / Росстат. – Режим доступа: <http://www.gks.ru/>

REFERENCES

1. Privolzhskii federal'nyi okrug [Elektronnyi resurs] / Polnomochnyi predstavitel' Prezidenta RF v PFO. – URL: <http://pfo.gov.ru/district/> (In Russian).
2. Strategiya sotsial'no-ekonomicheskogo razvitiya Privolzhskogo federal'nogo okruga na period do 2020 goda (Strategy for socio-economic development of the Volga Federal district for the period up to 2020) Ministerstvo ekonomicheskogo razvitiya Rossii. – URL: <http://economy.gov.ru/minec/activity/sections/StrategTerPlanning/kompISTPlanning/strategSTPlanning/> (In Russian).
3. Petrukhina, I.K. Postroenie strukturno-funksional'noi modeli lekarstvennogo obespecheniya naseleniya (na primere sub"ektov RF Privolzhskogo federal'nogo okruga) (Construction of a structural and functional model of drug provision of the population (by the example of the subjects of the Russian Federation of the Volga Federal district): avtoref. dis. ... dokt. farm. nauk, Moscow, 2017, 48 p. (In Russian).
4. Pudrikov K.A., Maksimkina E.A. The labor market in the pharmaceutical industry of Russia. Farmatsiya, 2012, № 5, p. 31-35. (In Russian).
5. Tel'nova, E.A. Farmatsevticheskaya otrasl': diagnostika i lechenie (Pharmaceutical industry: diagnostics and treatment). Vserossiiskii s"ezd farmatsevticheskikh rabotnikov, 28 aprelya 2014 g. URL: <http://pharmcongress.ru/material/>. (In Russian).
6. Petrukhina, I.K. [et al.] Otsenka kadrovogo potentsiala farmatsevticheskogo rynka Privolzhskogo federal'nogo okruga (Assessment of personnel potential of the pharmaceutical market of the Volga Federal district) Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya, 2015, № 5-6, p. 338-341. (In Russian).
7. Statisticheskaya informatsiya: zdavookhranenie (Statistical information: health) Federal'naya sluzhba gosudarstvennoi statistiki. URL: <http://www.gks.ru/> (In Russian).

УДК 615.2

© Коллектив авторов, 2018

И.К. Петрухина, Т.К. Рязанова, А.В. Егорова, А.И. Хусаинова
**АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ ЗАТРАТ НА ЛЕКАРСТВЕННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ
 ФЕДЕРАЛЬНЫХ ЛЬГОПОЛУЧАТЕЛЕЙ**

*ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Самара*

Отечественный фармацевтический рынок активно развивается под воздействием экономических, социальных, демографических, политических и иных факторов. Значимый вклад в его развитие вносят программы льготного лекарственного обеспечения населения, финансируемые за счет средств бюджетов различных уровней.

На примере Самарской области – одного из крупнейших по численности населения в Приволжском федеральном округе регионов – проведен анализ реализации программы обеспечения необходимыми лекарственными препаратами (ОНЛП) за период с 2014 по 2016 гг. В работе использованы методы сравнительного, структурного, логического, ретроспективного, маркетингового и контент-анализов. Установлено, что наибольшую долю в структуре затрат при реализации программы ОНЛП занимают лекарственные препараты, влияющие на пищеварительный тракт и обмен веществ, противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы, препараты для лечения заболеваний нервной системы и для лечения заболеваний респираторной системы (в частности, препараты для лечения obstructивных заболеваний дыхательных путей).

Ключевые слова: лекарственное обеспечение, обеспечение необходимыми лекарственными препаратами, федеральные льготополучатели, лекарственные препараты.

I.K. Petrukhina, T.K. Ryazanova, A.V. Egorova, A.I. Khusainova
**ANALYSIS OF THE COST STRUCTURE OF MEDICINE ASSISTANCE PROGRAMS
 FOR BENEFIT RECIPIENTS**

Domestic pharmaceutical market is actively developing under the influence of economic, social, demographic, political and other factors. A great contribution into its development is made by budget-financed programs of medicine assistance.

On the example of the Samara region - one of the largest in terms of population in the Privolzhsky Federal District – an analysis of the implementation of the program of provision of necessary medicinal products for the period from 2014 to 2016 was carried out. In the study there were used the methods of comparative, structural, logical, retrospective, marketing and content analyzes. It is determined that a significant proportion in the cost structure during the implementation of the this program is presented by the medicines that affect the alimentary tract and metabolism (in particular, insulins), antineoplastic and immunomodulating medicines, medicines for the treatment of diseases of the nervous system and for the treatment of respiratory diseases (in particular, medicines for the treatment of obstructive airways diseases).

Key words: medicine assistance, program "Provision of necessary medicinal products", federal benefit recipients, medicines.

Отечественный фармацевтический рынок активно развивается под воздействием экономических, социальных, демографических, политических и иных факторов. Значимый вклад в его развитие вносят программы льготного лекарственного обеспечения населения, финансируемые за счет средств бюджетов различных уровней. В условиях ограниченного бюджетного финансирования, роста числа льготополучателей федерального и регионального уровней ответственности и снижения платежеспособности населения за-

дача повышения эффективности расходования бюджетных средств, предусмотренных на реализацию различных программ льготного лекарственного обеспечения, является весьма актуальной [1-4].

В Приволжском федеральном округе (ПФО) право на льготное лекарственное обеспечение имеют 11,6% граждан (около 3,5 млн. человек). Самарская область входит в ТОП-5 субъектов ПФО по численности населения, находится на втором месте по объему выделяемых средств на реализацию программы ОНЛП и на третьем месте по количеству федеральных льготополучателей. В этой связи актуальным является интерес к изучению особенностей льготного лекарственного обеспечения населения данного региона, а также структуры затрат, предусмотренных на закупку лекарственных препаратов [5].

Цель исследования – анализ реализации программы обеспечения необходимыми лекарственными препаратами федеральных льготополучателей Самарской области за период с 2014 по 2016 гг.

Материал и методы

Результаты работы основаны на данных сравнительного, структурного, логического, ретроспективного, маркетингового и контент-анализов. В качестве материалов исследования использованы данные Министерства здравоохранения Самарской области, отделения Пенсионного фонда России по Самарской области, территориального управления Росздравнадзора по Самарской области, регионального медицинского информационного центра.

Результаты и обсуждение

По итогам 2016 г. из федерального бюджета на реализацию программы ОНЛП в Самарской области выделено 988,57 млн. руб., при этом, как показал анализ, показатель обращаемости федеральных льготополучателей за получением лекарственных препаратов (ЛП) по программе ОНЛП составил 66%. Фактические затраты на одного обратившегося федерального льготополучателя (с учетом затрат на организационные мероприятия) составили 1488 руб. в месяц. Для сравнения в 2014 и 2015 гг. обращаемость составила 66,0 и 71,0%, фактические затраты в месяц на одного обратившегося льготополучателя – 1211 и 1436 руб. соответственно. Следовательно, показатель обращаемости в течение рассматриваемого периода сохранялся на одном уровне, при этом отмечена тенденция к увеличению фактических затрат на одного обратившегося льготополучателя.

При анализе структуры финансовых затрат на реализацию программы ОНЛП уста-

новлена доля расходов на лекарственное обеспечение отдельных групп населения. Установлено, что максимальные расходы направляются на лекарственное обеспечение инвалидов I и II групп. Совокупная доля затрат на категории льготополучателей «Инвалиды I, II, III групп» и «Дети-инвалиды» в течение 2014-2016 гг. варьировала от 90 до 98%, при этом в рамках программы ОНЛП на долю инвалидов I, II, III групп приходилось примерно 83-90% всех затрат.

В 2014 г. для удовлетворения потребности в ЛП федеральных льготополучателей Самарской области приобретено 668 номенклатурных позиций (266 МНН) ЛП. Соответствующие значения для 2015 и 2016 гг. составили 753 (246 МНН) и 812 (234 МНН) соответственно.

Лидирующие позиции по объему потребления в суммовом/денежном выражении занимают инсулины, в частности, инсулины и их аналоги длительного действия. Кроме того, существенную долю затрат составляют противоопухолевые лекарственные средства (инфликсимаб, трастузумаб, ритуксимаб, гефитиниб). В ТОП-20 также входят препараты для лечения бронхиальной астмы, а также иммуномодулирующие препараты.

При изучении ценовых характеристик закупаемых за счет средств федерального бюджета лекарственных препаратов выявлена следующая тенденция: в течение 2014 – 2016 гг. средняя стоимость большинства номенклатурных позиций ЛП находилась в ценовом диапазоне до 1000 руб. В течение рассматриваемого периода отмечена тенденция к снижению количества номенклатурных позиций со стоимостью не более 50 руб. Доля номенклатурных позиций со средней стоимостью более 10 тыс. руб. за анализируемый период возросла с 9,14 до 15,7%. Доля номенклатурных позиций со средней ценой свыше 1 тыс. руб. в рассматриваемом периоде увеличилась с 31,5 до 43,7%.

При анализе распределения МНН ЛП в зависимости от принадлежности к группам по анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификации выявлено, что большинство МНН относятся к группам N «Препараты для лечения заболеваний нервной системы» (54 МНН), С «Препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы» (28 МНН), А «Препараты, влияющие на пищеварительный тракт и обмен веществ» (40 МНН) и L «Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы» (35 МНН).

При изучении доли каждой группы анатомо-терапевтическо-химической классифи-

кации (АТХ-группа) в общем объеме потребления в денежном выражении выявлено, что наибольший вклад вносят ЛП групп А «Препараты, влияющие на пищеварительный тракт и обмен веществ», L «Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы», N «Препараты для лечения заболеваний нервной систе-

мы» и R «Препараты для лечения заболеваний респираторной системы» (см. таблицу). В течение 2014 – 2016 гг. сократилась доля лекарственных препаратов групп А, С, G, S, в то время как отмечается увеличение затрат на приобретение лекарственных препаратов групп L, N, V.

Таблица

Доля АТХ-групп в общем объеме потребления* ЛП федеральными льготополучателями Самарской области за период с 2014 по 2016 гг.

Код и название АТХ-группы	Доля АТХ-групп, %		
	2014 г.	2015 г.	2016 г.
Код А. Препараты, влияющие на пищеварительный тракт и обмен веществ	35,86	35,19	27,58
Код В. Препараты, влияющие на кроветворение и кровь	3,14	2,34	3,50
Код С. Препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы	4,00	2,84	2,37
Код D. Препараты для лечения заболеваний кожи	0,02	0,00	0,02
Код G. Препараты для лечения заболеваний урогенитальных органов и половые гормоны	1,46	0,94	0,68
Код H. Гормональные препараты для системного использования (исключая половые гормоны)	3,75	3,40	6,12
Код J. Противомикробные препараты для системного использования	2,98	2,24	4,34
Код L. Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы	22,12	28,95	26,23
Код M. Препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы	1,25	1,40	1,38
Код N. Препараты для лечения заболеваний нервной системы	11,32	11,57	12,04
Код R. Препараты для лечения заболеваний респираторной системы	10,48	7,58	9,63
Код S. Препараты для лечения заболеваний органов чувств	0,62	0,11	0,28
Код V. Прочие лекарственные препараты	3,00	3,43	5,83

* В денежном выражении.

При анализе объема потребления в натуральном выражении в зависимости от принадлежности к АТХ-группе тенденция к снижению потребления препаратов группы А не столь очевидна, несмотря на то что в 2016 г. их доля существенно сократилась. Отмечено увеличение доли ЛП группы N (с 24,2% в 2014 г. до 28,2% в 2016 г.). Следует отметить, что доля ЛП группы L в общем объеме потребления в натуральном выражении невелика (около 2,5%), в то время как затраты на их приобретение составляют примерно 25% от общего объема потребления в денежном выражении. Во многом это обусловлено высокой стоимостью противоопухолевых и иммуномодулирующих ЛП. Данная тенденция прослеживается и в группе V «Прочие лекарственные препараты».

В течение 2014-2016 гг. выявлено значительное снижение доли МНН группы С (с 18,3% в 2014 г. до 11,9% в 2016 г.). На фоне уменьшения абсолютного количества наименований сократилась доля МНН групп М «Препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы» (с 4,5% в 2014 г. до 3,8% в 2016 г.), В «Препараты, влияющие на кроветворение и кровь» (с 4,1% в 2014 г. до 3,4% в 2016 г.) и S «Препараты для лечения заболеваний органов чувств» (с 3,0% в 2014 г. до 2,1% в 2016 г.). Количество и доля МНН

группы V «Прочие лекарственные препараты» увеличились за счет приобретения в 2015-2016 г. ЛП «Деферазирокс».

Снижение количества МНН группы С преимущественно связано с уменьшением наименований, относящихся к бета-адреноблокаторам, препаратам, влияющим на ренин-ангиотензинную систему, и гиполипидемическим препаратам.

Выводы

На примере Самарской области изучена структура затрат на лекарственное обеспечение федеральных льготополучателей в рамках программы ОНЛП. Установлено, что значительную долю составляют ЛП, влияющие на пищеварительный тракт и обмен веществ (в частности, инсулины), противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы, препараты для лечения заболеваний нервной системы и препараты для лечения заболеваний респираторной системы (в частности, препараты для лечения заболеваний дыхательных путей), что коррелирует с информацией по распространенности заболеваний льготополучателей (сахарных диабет, онкозаболевания, бронхиальная астма). Анализ структуры затрат на лекарственное обеспечение лиц, имеющих право на льготы при получении ЛП, позволяет определять перспективную потребность в ЛП и планировать расходы на реализацию программы ОНЛП.

Сведения об авторах статьи:

Петрухина Ирина Константиновна – д.фарм.н., доцент, зав. кафедрой управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89. E-mail: ditrich@samaramail.ru.

Рязанова Татьяна Константиновна – к.фарм.н., ст. преподаватель кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89.

Егорова Анна Владимировна – к.фарм.н., ассистент кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89.
Хусанова Алия Ильясовна – к.фарм.н., ассистент кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89.

ЛИТЕРАТУРА

1. Даутов, С.Б. Обеспечение необходимыми ЛС отдельных категорий граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи, в Республике Башкортостан / С.Б. Даутов, Р.А. Ганиева, А.Ф. Загирова // Вестник Росздравнадзора. – 2010. – № 4. – С. 72-74.
2. Петрухина И.К. Построение структурно-функциональной модели лекарственного обеспечения населения (на примере субъектов РФ Приволжского федерального округа): автореф. дис. ... д-ра фарм. наук. – М., 2017. – 48 с.
3. Петрухина, И.К. Анализ реализации программ льготного лекарственного обеспечения в субъектах РФ Приволжского федерального округа: информационно-методические рекомендации / И.К. Петрухина, Р.И. Ягудина, В.А. Куркин. – Самара, 2016. – 70 с.
4. Тельнова, Е.А. Фармацевтическая отрасль: диагностика и лечение: доклад [Электронный ресурс] / Е.А. Тельнова // Всероссийский съезд фармацевтических работников, Москва, 28 апреля 2014 г. – Режим доступа: <http://pharmcongress.ru/material/>.
5. Приволжский федеральный округ [Электронный ресурс] / Полномочный представитель Президента РФ в ПФО. – Режим доступа: <http://pfo.gov.ru/district/>.

REFERENCES

1. Dautov S.B., Ganiyeva R.A., Zagirova A.F. Obespecheniye neobkhodimymi lekarstvennymi sredstvami otdel'nykh kategoriy grazhdan, imeyushchikh pravo na polucheniye gosudarstvennoy sotsial'noy pomoshchi, v Respublike Bashkortostan (Categories of collateral required and individual citizens entitled to receive state social assistance in the Republic of Bashkortostan) Vestnik Roszdravnadzora, 2010, № 4, p. 72-74 (In Russian).
2. Petrukhnina, I.K. Postroeniye strukturno-funktsional'noi modeli lekarstvennogo obespecheniya naseleniya (na primere sub'ektov RF Privolzhskogo federal'nogo okruga) (Construction of a structural and functional model of drug provision of the population (by the example of the subjects of the Russian Federation of the Volga Federal district): avtoref. dis. ... dokt. farm. nauk, Moscow, 2017, 48 p. (In Russian).
3. Petrukhnina I.K., Yagudina R.I., Kurkin V.A. Analiz realizatsii programm l'gotnogo lekarstvennogo obespecheniya v sub'yektakh RF Privolzhskogo federal'nogo okruga: informatsionno-metodicheskiye rekomendatsii (Analysis of the implementation of preferential drug provision programs in the regions of the Volga Federal district: information and methodological recommendations), Samara, 2016, 70 p. (In Russian).
4. Tel'nova, E.A. Farmatsevticheskaya otrasl': diagnostika i lechenie (Pharmaceutical industry: diagnostics and treatment). Vserossiiskii s'ezd farmatsevticheskikh rabotnikov, 28 aprelya 2014 g. URL: <http://pharmcongress.ru/material/>. (In Russian).
5. Privolzhskiy federal'nyy okrug. Polnomochnyy predstavitel' Prezidenta RF v PFO. URL: <http://pfo.gov.ru/district/>. (In Russian).

УДК 615.1:004.413

© Коллектив авторов, 2018

А.О. Егорова¹, О.И. Кныш¹, Д.Б. Егоров¹, Ж.В. Мироненкова²

РАЗРАБОТКА ПРОГРАММНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ДЛЯ РАЦИОНАЛИЗАЦИИ АССОРТИМЕНТА ЛЬГОТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Тюмень

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

В статье представлена разработка алгоритма работы Автоматизированной информационной системы (АИС) «Фарм-Оптим» и её клиентского приложения, предназначенных для рационализации ассортимента льготных лекарственных препаратов (ЛП) для лечения больных сахарным диабетом (СД) с учётом фоновой и сопутствующей заболеваемости. Представлены структура, интерфейс и функционал разработанной АИС, которые позволяют проводить сравнительный анализ различных нормативно-правовых перечней лекарственных препаратов, формировать анкеты для экспертной оценки по выявлению эффективных, безопасных и часто назначаемых ЛП, проводить анкетирование в сетевом и автономном режимах и осуществлять статистическую обработку экспертизы. Конечным продуктом работы программы является перечень ЛП для оптимизации лекарственной помощи больным СД, имеющим право на меры социальной поддержки в части лекарственного обеспечения, для включения данных ЛП в льготные перечни ЛП Территориальных программ государственных гарантий. Программа может быть востребована у организаторов здравоохранения, руководителей и специалистов медицинских и фармацевтических организаций, занятых оказанием медицинской и лекарственной помощи больным СД.

Ключевые слова: сахарный диабет, льготное лекарственное обеспечение, рационализация ассортимента лекарственных препаратов, информатизация здравоохранения, программное обеспечение.

A.O. Egorova, O.I. Knysh, D.B. Egorov, Zh.V. Mironenkova

SOFTWARE DEVELOPMENT FOR OPTIMIZATION OF THE RANGE OF SUBSIDIZED MEDICINES FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH DIABETES

The article presents the development of an algorithm for the Automated information system (AIS) "Pharm-Optima" and its client application designed to optimize the range of subsidized medicines (SM) for the treatment of patients with diabetes mellitus (DM), taking into account the background and related morbidity. The paper presents the structure, interface and functionality of the developed AIS, which allows to conduct a comparative analysis of various regulatory lists of medicines, to form questionnaires for

expert evaluation to identify effective, safe and frequently prescribed drugs, to conduct a survey in the network and Autonomous modes and to carry out statistical processing of the examination. The final product of the program is the list of pharmaceuticals to optimize pharmaceutical care to patients with diabetes eligible for social support measures in the part of the medical plan, to include these SM in the preferential list of drugs to the Territorial programs of state guarantees. The program can be useful for health professionals, managers and specialists of medical and pharmaceutical organizations engaged in the provision of medical and pharmaceutical care to patients with diabetes.

Key words: diabetes mellitus, subsidized pharmaceutical provision, optimization of assortment of medicines, IT support of health care, software.

На протяжении многих лет одной из серьёзных проблем современного здравоохранения (ЗО) является нерациональное использование лекарственных средств (ЛС), следствием которого становятся снижение их доступности, рост заболеваемости и смертности граждан, а также увеличение расходов финансовых средств на лекарственное обеспечение (ЛО) [5]. При этом наиболее значимые проблемы возникают в области организации ЛО граждан необходимыми ЛС и гарантируемыми государством в соответствии с законодательством Российской Федерации (РФ) [1]. К числу таких граждан относятся больные сахарным диабетом (СД), обеспечиваемые ЛС бесплатно при оказании им медицинской помощи (МП) в амбулаторных условиях в соответствии с льготными перечнями лекарственных препаратов (ЛП), разрабатываемых в каждом субъекте РФ самостоятельно и утверждаемых органами исполнительной власти в сфере ЗО. При организации ЛО граждан данной категории необходимо учитывать наличие высокого риска развития у них множественных осложнений и возможность сопутствующих заболеваний, оказывающих значительное влияние на их трудоспособность, качество и продолжительность жизни [2,3]. Среди ключевых положений, содействующих рациональному использованию ЛС, ВОЗ определила использование клинических руководств и применение перечня жизненно необходимых и важнейших (ЖНВ) ЛП [4]. Кроме этого при разработке льготных перечней ЛП целесообразно руководствоваться стандартами медицинской помощи (СМП), необходимыми для использования при организации и оказании МП. Однако постоянное изменение нормативно-правового поля ведет к трудоёмкости процесса разработки льготных перечней ЛП, соответствующих данным требованиям, и диктует необходимость автоматизации процедуры по их пересмотру и формированию.

Цель исследования – разработать программное обеспечение для выполнения процедуры по разработке и формированию Перечня лекарственных препаратов для оптимизации лекарственной помощи больным СД, имеющим право на медико-санитарную помощь в Тюменской области в автоматическом режиме.

Материал и методы

В ходе исследования нами было разработано программное обеспечение для рационализации ассортимента льготных ЛП, применяемых для лечения больных СД на уровне региона. Программное обеспечение было разработано в среде программирования DelphiXE 7. База данных создана с помощью системы управления базами данных Firebird 2.5, которая обеспечивает стабильность, безопасность и многопользовательский доступ к базе данных.

Результаты и обсуждение

В ходе проводимой нами исследовательской работы были разработаны научные подходы к созданию следующего программного обеспечения: автоматизированная информационная система (АИС) «ФармОптима», предназначенная для разработки и формирования перечней ЛП для оптимизации ЛО больных СД и рекомендуемых в дальнейшем для включения в льготные перечни ЛП Территориальных программ государственных гарантий субъектов РФ; клиентское приложение АИС «ФармОптима», предназначенное для проведения экспертной оценки ЛП в сетевом и автономном режимах.

В основу работы АИС положен алгоритм проведенного нами комплексного исследования по формированию научно обоснованного перечня ЛП для оптимизации лекарственной помощи больным СД, имеющим право на меры социальной поддержки (МСП) в Тюменской области (рис. 1). В соответствии с данным алгоритмом при формировании списков ЛП для оптимизации ЛО больных СД учитывается не только наличие ЛП сразу в нескольких нормативно-правовых документах и сопутствующая заболеваемость больных, но и предусмотрена оценка отобранных ЛП высококвалифицированными специалистами по критериям: эффективность, безопасность и частота назначения.

Разработанная АИС «ФармОптима» состоит из шести блоков, соответствующих названию пунктов главного меню (рис. 2).

Блок «Справочная информация» представлен информацией о ЛП, содержащихся в регламентированных перечнях ЛП: перечни ЖНВ ЛП для медицинского применения; льготные перечни ЛП, СМП, реестры льготных рецептов и международная класси-

фикация болезней (МКБ-10). Данная информация импортируется в АИС «ФармОптима» из внешней среды и хранится в базе данных.

Среди доступного функционала данного блока: просмотр, редактирование и импорт нового документа.



Рис. 1. Этапы комплексного исследования по формированию перечня ЛП для оптимизации лекарственной помощи больным СД

Блок «Анализ справочной информации» располагает функционалом по анализу информации, содержащейся в блоке «Справочная информация», что позволяет систематизировать, сортировать и сопоставлять данные о ЛП и заболеваемости, содержащиеся в различных документах блока. Кроме этого, данный блок АИС открывает пошаговую процедуру формирования листа экспертной оценки. «Шаг 1» позволяет разделить СМП на фоновые и сопутствующие заболевания, имеющиеся в анамнезе больных СД. Данная процедура осуществляется путем выбора кода льготы и кода болезни в поле «Реестр рецептов на льготные ЛП и медицинские изделия (МИ)», а также вида, условий оказания МП и года утверждения СМП в поле «Стандарты медицинской помощи» (рис. 3). Следующий за ним «Шаг 2» подразумевает отбор нормативных документов и критерии сопоставления меж-

дународных непатентованных наименований (МНН) ЛП, входящих в них. Далее в зависимости от выявленной фоновой и сопутствующей заболеваемости у больных СД, в соответствии с которой были отобраны СМП на данные заболевания, производится выбор специализации экспертизы и формирование листов экспертной оценки для каждой специальности экспертов («Шаг 3»). На каждом из этапов данной процедуры существует возможность просмотра промежуточных результатов.

Блок «Анкетирование» позволяет провести анкетирование медицинских специалистов и получить индивидуальные экспертные оценки для отобранных ЛП. В этом блоке проводится заполнение регистрационной карты экспертом для последующей оценки его компетентности и выставление баллов ЛП по заданным критериям в соответствии с инструкцией (рис. 4).



Рис. 2. Блок – схема АИС «ФармОптима»

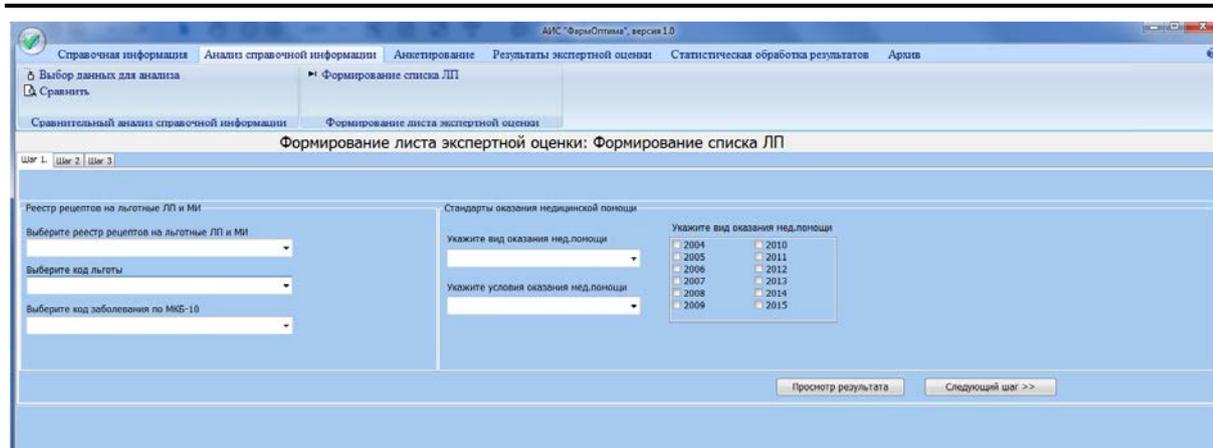


Рис. 3. Окно «Формирование листа экспертной оценки: Шаг 1»

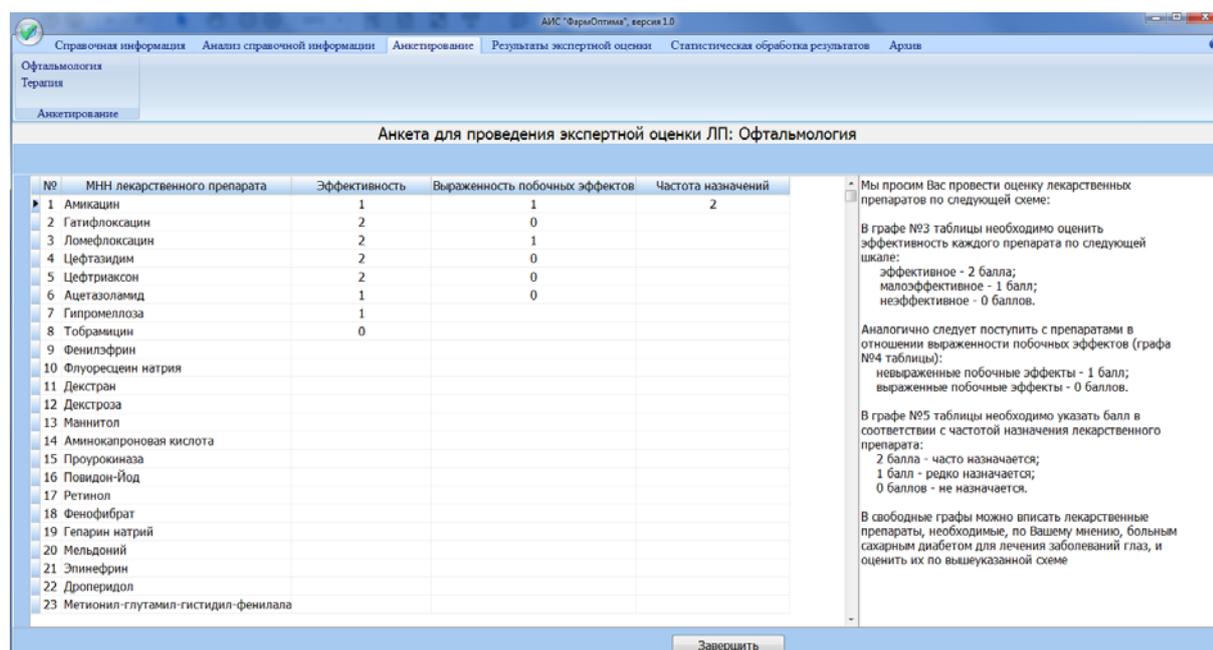


Рис. 4. Вид окна «Анкета для проведения экспертной оценки ЛП»

К данному блоку АИС «ФармОптим» разработано клиентское приложение, которое может работать в двух режимах: сетевом и автономном. При работе в сетевом режиме эксперты осуществляют экспертную оценку ЛП на персональных компьютерах, имеющих доступ к основной базе данных в рамках одной локальной сети. Автономный режим позволяет использовать приложение и проводить экспертную оценку изолированно от основной базы данных на любом персональном компьютере.

Блок «Результаты экспертной оценки» позволяет просмотреть результаты промежуточных и итоговых расчётов компетентности каждого эксперта, а также информацию отдельно по каждому МНН ЛП, полученную в ходе их экспертизы каждым экспертом.

Блок «Статистическая обработка результатов» отражает промежуточные и итоговые результаты статистической обработки данных, полученных в ходе проведения экспертной оценки ЛП медицинскими специали-

стами: определение согласованности суждений экспертов; расчёт средневзвешенных оценок; расчёт суммарной средневзвешенной оценки; итоговые результаты экспертной оценки.

Блок «Архив» предназначен для хранения информации, полученной на разных этапах анализа: результаты сравнительного анализа справочной информации, листы экспертной оценки, анкеты, свод анкет (файлы с обобщённой информацией по всем анкетам в рамках одного исследования), итоговые результаты экспертной оценки, перечни ЛП для оптимизации. Данный блок отличает возможность установления активности файла, определяющего приоритет его использования в ходе анализа данных. Кроме этого, данный блок имеет функционал по формированию перечней ЛП для оптимизации лекарственной помощи больным СД, имеющим право на МСП в Тюменской области, осуществляемый в соответствии с разработанным нами алгоритмом принятия решений о включении ЛП в данный перечень

(рис. 5). Включаемый в формируемый перечень ЛП должен соответствовать следующим критериям: отсутствовать в перечне ЛП, отпускаемых населению на льготных условиях; присутствовать в СМП на фоновые и сопутствующие заболевания, встречающиеся в анамнезе больных СД, и в Перечне ЖНВЛП; по результатам экспертизы иметь суммарную

средневзвешенную оценку более 2,5 балла. Решение о включении ЛП, получивших по результатам экспертизы суммарные средневзвешенные оценки от 2,0 до 2,5 балла, в перечень ЛП для оптимизации лекарственной помощи больным СД, имеющим право на МСП в Тюменской области, осуществляется ответственными за это лицами.

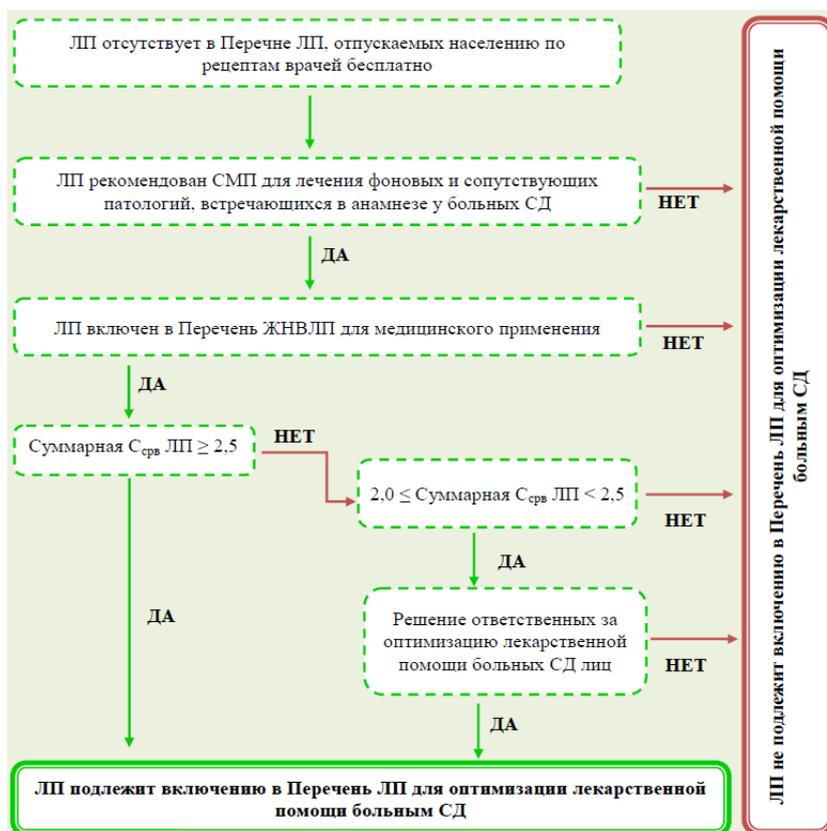


Рис. 5. Алгоритм принятия решений о включении ЛП в Перечень ЛП для оптимизации лекарственной помощи больным СД

Таким образом, разработанная АИС «ФармОптим» и её Клиентское приложение базируются на совокупности упорядоченных и стандартных процедур, способствующих получению достоверных данных об эффективности и безопасности ЛП, регламентированных действующими редакциями нескольких нормативно-правовых документов. Простая в эксплуатации автоматизированная информационная система позволит:

- сократить время проведения процедуры формирования льготных перечней ЛП, уменьшить нагрузку на кадровый ресурс, исключить возможность ошибок учёта анализируемых данных;
- оперативно оценивать уровень ЛО больных СД;

- повысить доступность больных СД, имеющих право на МСП в регионах к высокоэффективным ЛП;

- способствовать рациональному расходованию финансовых средств, выделяемых на ЛО больных СД в регионах.

Внедрение разработанного программного обеспечения в практическое здравоохранение социально значимо. Рационализация ассортимента льготных ЛП, применяемых для лечения больных СД, на основе алгоритма, заложенного в работу АИС, будет способствовать снижению хронизации фоновой и сопутствующей заболеваемости граждан данной категории и, как следствие, снижению их инвалидизации и смертности.

Сведения об авторах статьи:

Егорова Александра Олеговна – к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтических дисциплин ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. Адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54. E-mail: alexa_kizim@mail.ru.

Кныш Ольга Ивановна – д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой фармацевтических дисциплин ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. Адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54. E-mail: knysho@mail.ru.

Егоров Дмитрий Борисович – старший преподаватель кафедры медицинской и биологической физики с курсом медицинской информатики ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. Адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54. E-mail: dmdel@mail.ru.

Мироненкова Жанна Викторовна – д.фарм.н., профессор кафедры управления и экономики фармации с курсом медицинского и фармацевтического товароведения ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: dsv90@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисова, О.А. Оптимизация лекарственного обеспечения в формулярной системе с использованием методов ABC-, VEN-анализов / О.А. Борисова, И.А. Джупарова // Медицина и образование в Сибири. – 2014. – № 6. – С.15-20.
2. Егорова, А.О. Разработка методического подхода к исследованию структуры отпуска лекарственных препаратов больным сахарным диабетом / А.О. Егорова, О.И. Кныш, Л.Н. Задираченко // Медицинская наука и образование Урала. – 2014. – Т.15, № 3. – С.89-92.
3. Лаврова, Д.И. Сахарный диабет в России: заболеваемость, инвалидность, смертность / Д.И. Лаврова // Успехи современной науки. – 2016. – Т. 5, №12. – С. 160-162.
4. Ростова, Н.Б. Рекомендации ВОЗ по рациональному использованию лекарственных препаратов / Н.Б. Ростова, А.И. Кудряшова // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2015. – Т. 23, № 3. – С.29-32.
5. Ушкалова, Е.А. Проблема рационального использования лекарственных средств / Е.А. Ушкалова // Фармацевтическое обозрение. – 2003. – № 6. – С. 27.

REFERENCES

1. Borisova O.A., Dzhuparova I.A. Optimizaciya lekarstvennogo obespecheniya v formulyarnoj sisteme s ispol'zovaniem metodov AVS-, VEN-analizov. Medicina i obrazovanie v Sibiri, 2014, № 6, p.15-20. (In Russ).
2. Egorova, A.O., Knysh O.I., Zadirachenko L.N. Razrabotka metodicheskogo podhoda k issledovaniyu struktury otpuska lekarstvennyh preparatov bol'nym saharным diabetom. Medicinskaya nauka i obrazovanie Urala, 2014, vol.15, № 3, p.89-92. (In Russ).
3. Lavrova, D.I. Saharnyj diabet v Rossii: zabolevaemost', invalidnost', smertnost'. Uspekhi sovremennoj nauki, 2016, vol. 5, № 12, p. 160-162. (In Russ).
4. Rostova, N.B., Kudryashova A.I. Rekomendacii VOZ po racional'nomu ispol'zovaniyu lekarstvennyh preparatov. Problemy social'noj gigieny, zdravoohraneniya i istorii mediciny, 2015, vol. 23, № 3, p. 29-32. (In Russ).
5. Ushkalova, E.A. Problema racional'nogo ispol'zovaniya lekarstvennyh sredstv. Farmaceuticheskoe obozrenie, 2003, № 6, p. 27. (In Russ).

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 616.3

© О.В. Кошелева, М.А. Качковский, 2018

О.В. Кошелева^{1,2}, М.А. Качковский²

АНОМАЛЬНОЕ ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ ЩЕЛОЧНОЙ ФОСФАТАЗЫ У БЕРЕМЕННОЙ ЖЕНЩИНЫ С ХОЛЕСТАТИЧЕСКИМ ГЕПАТОЗОМ

¹ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», г. Самара

²ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз», г. Самара

Хolestатический гепатоз беременных (ХГБ) является многофакторным заболеванием, ведущими факторами которого являются гормональные и генетические факторы. Данная патология развивается на фоне несоответствия возрастающей метаболической нагрузки во время беременности и адаптационной возможности печени. В результате нарушаются процессы желчеобразования и оттока желчи по внутридольковым желчным протокам. Основным клиническим симптомом ХГБ является кожный зуд, который может иметь локальный или генерализованный характер. Реже встречаются желтуха и боли в правом подреберье. Лабораторная диагностика заключается в определении маркеров холестаза у беременной, таких как повышенный уровень холестерина, щелочной фосфатазы, гаммаглутамилтранспептидазы, а в более тяжелых случаях повышение аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы. Наиболее часто встречающиеся осложнения при ХГБ: преждевременные роды, кровотечения, гипоксия плода. В статье представлен случай осложненного течения ХГБ с аномально высоким уровнем щелочной фосфатазы.

Ключевые слова: холестатический гепатоз, беременность, щелочная фосфатаза, клинический случай.

O.V. Kosheleva, M.A. Kachkovskiy

AN ABNORMAL RISE IN THE LEVEL OF ALKALINE PHOSPHATASE IN PREGNANT WOMEN WITH CHOLESTATIC HEPATOSIS

Cholestasis of pregnancy (CP) is multifactorial disease, the leading factors of which are hormonal and genetic factors. This pathology develops due to mismatch of increasing metabolic load during pregnancy and the adaptive abilities of the liver. This results in disrupted process of bile formation and bile flow in the intracranial bile ducts. The main clinical symptom of CP is skin itching, which may be local or generalized. Jaundice and pain in the right hypochondrium are less common. Laboratory diagnosis is to identify markers of cholestasis in pregnant women, such as high level of cholesterol, alkaline phosphatase, gammaglutamyltranspeptidase, and in more severe cases-increased alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase. The most common complications of CP are premature birth, bleeding, fetal hypoxia. The article presents a case of complicated course of CP with abnormally high levels of alkaline phosphatase.

Key words: cholestatic hepatitis, pregnancy, alkaline phosphatase, clinical case.

Хolestатический гепатоз беременных (ХГБ) – заболевание печени, возникающее исключительно во время беременности на фоне возрастающей метаболической нагрузки, обусловленной повышенным содержанием женских половых гормонов, продуктов жизнедеятельности плода, а также необходимостью обеспечения пластическим материалом будущего ребенка [1].

Ведущая роль отводится генетической предрасположенности организма женщины к холестатической реакции печени на эстрогены и прогестерон на фоне конституциональной неполноценности транспортных мембран гепатоцита [2,3].

В пользу влияния гормональных факторов свидетельствует возможность развития ХГБ у женщин, принимавших оральные контрацептивы до беременности, а также при многоплодной беременности [4-6]. При использовании экстракорпоральных способов репродукции женщины принимают гормональные препараты, начиная с момента подготовки к беременности. В связи с этим частота возникновения ХГБ среди беременных увеличилась [7,8].

Несмотря на благоприятное течение и прогноз, ХГБ имеет ряд серьезных осложнений, требующих своевременной диагностики и профилактики. Наиболее частым из них являются преждевременные роды, встречающиеся от 1,2 до 20-44% случаев [9,10]. Возможно развитие у новорожденного респираторного дистресс-синдрома [11]. Мекониальное окрашивание околоплодных вод – это косвенный признак внутриутробной гипоксии плода, составляющей до 27% случаев у женщин с ХГБ [12]. Нарушение синтеза К-зависимых факторов коагуляции приводит к развитию послеродовых кровотечений в 10-20% случаев [10]. Самым опасным осложнением является внутриутробная гибель плода, частота которой составляет в среднем 4,7% [9].

Основным постоянным симптомом ХГБ является кожный зуд, который имеет локальный или генерализованный характер. Появление кожного зуда во время беременности может свидетельствовать не только в пользу ХГБ, но и быть симптомом первичного билиарного цирроза, первичного склерозирующего холангита, лекарственного поражения печени,

наблюдаться при некоторых эндокринных заболеваниях [13]. Желтуха является не постоянным клиническим симптомом ХГБ, появляется через 1-4 недели после зуда при повышении уровня билирубина более 27 – 34 мкмоль/л [14]. В тяжелых случаях при ХГБ могут появиться тупые боли в правом подреберье, изжога, тошнота, рвота, нарастающие с увеличением срока беременности [10].

Лабораторная диагностика ХГБ сводится к выявлению повышенного уровня желчных кислот более 10 мкмоль/л, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), которая может увеличиваться до 7-10 раз. Повышение билирубина в 2-5 раз, как правило, коррелирует с тяжестью ХГБ. Активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) остается нормальной или слегка повышенной. Согласно нашим наблюдениям уровень АЛТ может увеличиваться в 2 – 3 раза, в некоторых случаях, повышаясь в 8-10 раз, коррелирует с тяжестью заболевания, что совпадает с данными научной литературы [15].

Отсутствие единых подходов в диагностике ХГБ, а также своевременная профилактика осложнений у матери и ее будущего ребенка, встречающихся при данной патологии, актуализируют изучение проблемы.

Приводим описание клинического случая ХГБ у женщины с беременностью, индуцированной при помощи экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Беременная О., 28 лет, 14.02.17 поступила в Перинатальный центр Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина (СОКБ) с жалобами на изжогу, кожный зуд в течение 2-х недель, тянущие боли внизу живота.

По данным анамнеза настоящая беременность первая, индуцированная с помощью ЭКО по причине бесплодия в течение 4-х лет. За 2 месяца до планируемой беременности принимала утрожестан (препарат прогестерона) в дозе 200 мг в сутки в течение 8-ми недель. Первая половина беременности протекала без осложнений. На 22-23-й неделях была госпитализирована в стационар по поводу угрозы преждевременных родов. На 30-31-й неделях было обострение хронического пиелонефрита с повышением температуры тела до 38°C. Лечилась амбулаторно, принимала антибактериальную терапию (амоксциллина клавуланат в течение 7 дней), фитоуросептики (канефрон в течение 14 дней). С 32-33-й недель беременности пациентку беспокоит кожный зуд умеренной интенсивности в обла-

сти ладоней и живота, преимущественно в ночное время. По данным обменной карты биохимические показатели крови в первом триместре (в скобках указаны показатели нормы): ЩФ – 78 Е/л (30-120 Ед/л), ГГТП – 18 Ед/л (0-38 Ед/л), АЛТ – 12 Ед/л (0-35 Ед/л), АСТ – 18 Ед/л (0-35 Ед/л), фибриноген – 3,74 г/л (1,8-3,6 г/л) г/л, глюкоза – 3,62 ммоль/л (4,1-5,9 ммоль/л); во втором триместре: ЩФ – 94 Е/л, ГГТП – 13,3 Ед/л, АЛТ – 5 Ед/л, АСТ – 18 Ед/л, фибриноген – 2,2 г/л, глюкоза – 4,2 ммоль/л. За весь период беременности женщина принимала в общей сложности 5 препаратов курсами (поливитамины, курантил, амоксициллина клавуланат, канефрон, утрожестан), из которых наиболее длительно – утрожестан (4 месяца).

14.02.17. утром обратилась в женскую консультацию по месту жительства с жалобами на изжогу, тянущие боли внизу живота. С диагнозом беременность 35 – 36 недель, угроза преждевременных родов, холестатический гепатоз была направлена на госпитализацию в Перинатальный центр СОКБ.

Anamnesis vitae: сопутствующие заболевания: хронический пиелонефрит в течение 3-х лет, обострение 0 – 1 раз в год. Инфекционные заболевания отрицает. Операций, гемотрансфузий не было. Вредных привычек нет. Прибавка в весе за беременность 15 кг. Муж здоров.

Status praesens objectives: рост – 165 см, вес – 80 кг, индекс массы тела – 27,7 кг/м². Общее состояние удовлетворительное. В области кистей, предплечий и живота следы от расчесов, высыпаний нет. Отеков нет, стопы слегка пастозны. Дыхание свободное, через нос. Частота дыхательных движений 18 в минуту. Аускультативно дыхание везикулярное, хрипов нет. Область сердца визуально не изменена. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Частота сердечных сокращений 86 в минуту. Пульс удовлетворительного наполнения и напряжения, 86 ударов в минуту. Артериальное давление 120 и 80 мм рт. ст. на обеих руках. Язык влажный, чистый. Зев чистый, высыпаний, налета нет. Живот увеличен за счет беременности, безболезненный при пальпации. Печень и селезенка не пальпируются. Стул не нарушен. Область почек визуально не изменена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание не нарушено, рези нет, диурез достаточный, учащен. Осмотр акушера-гинеколога: матка в гипертонусе, возбудима при пальпации. Шейка матки центрирована, сглажена. Маточный зев пропускает палец до внутреннего зева.

Выставлен предварительный диагноз: беременность 35 недель и 3 дня. ЭКО. Угроза преждевременных родов. Холестатический гепатоз беременных. Хронический пиелонефрит, фаза ремиссии. Хроническая болезнь почек I стадия.

Данные лабораторных и инструментальных методов исследования при поступлении: общий анализ крови от 14.02.17.: эритроциты – $4,06 \times 10^{12}/л$ ($3,7-4,7 \times 10^{12}/л$), гемоглобин – 122 г/л (120-140 г/л), лейкоциты – $6,5 \times 10^9/л$ ($4-8 \times 10^9/л$), тромбоциты – $261 \times 10^9/л$ ($180-320 \times 10^9/л$), СОЭ 32 мм/ч (до 15 мм/ч). Общий анализ мочи от 14.02.17.: цвет – желтый, прозрачная, удельный вес – 1015 (1006-1026), pH – нейтральный, белок не обнаружен, глюкоза не обнаружена, лейкоциты 3-4 в поле зрения (1-3), эпителий плоский 2-3 в поле зрения (1-3), эритроциты отсутствуют (1-3). Биохимический анализ крови от 14.02.17.: общий белок – 58,8 г/л (66-83 г/л), глюкоза – 3,82 ммоль/л, мочевины – 2,4 ммоль/л (2,8-7,2 ммоль/л), креатинин – 76,3 мкмоль/л (58-96 мкмоль/л), холестерин – 3,59 ммоль/л (3,5-5,2 ммоль/л), общий билирубин – 5,2 мкмоль/л (5-21 мкмоль/л), АЛТ – 36 Ед/л, АСТ – 15,9 Ед/л, ЩФ – 1752,9 Ед/л. Коагулограмма от 14.02.17.: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – 28,8 с. (29,0-35,0 с.), фибриноген – 3,23 г/л, протромбиновый индекс (ПТИ) – 99 (> 70 %), растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) – 21 мг% (0-4 мг%), время свертывания по Сухареву – 5 с. (0-5 с.), длительность кровотечения – 3 мин. (1,3-4 мин.).

УЗИ печени и желчного пузыря от 14.02.17.: печень расположена обычно. Контуры ровные. Размеры по среднеключичной линии – 117 мм, по средней линии – 57 мм, косяй вертикальный размер правой доли (КВР) – 160 мм. Эхоструктура паренхимы диффузно-неоднородная. Диаметр воротной вены – 10 мм. Желчный пузырь расположен обычно. Стенки не утолщены. Размеры 65 × 25 мм. Содержимое однородное. Общий желчный проток и долевые протоки не расширены. Поджелудочная железа расположена обычно, контуры ровные. Размеры: головка – 27 мм, тело – 12 мм, хвост – 21 мм. Эхоструктура однородная. Заключение: диффузные изменения печени.

УЗИ плода 14.02.17. Заключение: беременность 35 недель 5 дней по фетометрии. Головное предлежание. Размеры плода соответствуют сроку гестации. Признаки преждевременного старения плаценты. Околоплодные воды с взвесью. УЗДГ и ЦДК фетопла-

центарного кровотока от 14.02.17.: маточно-плацентарный кровоток в пределах нормы, фетоплацентарный кровоток снижен незначительно. Кардиотокография от 14.02.17.: оценка по критериям Фишера 6-7 баллов. Электрокардиограмма от 14.02.17.: синусовый ритм. Тахикардия. Частота сердечных сокращений 92 удара в минуту. Горизонтальное положение оси сердца.

Осмотр гастроэнтеролога 15.02.17.: язык влажный, обложен у корня. Живот при пальпации безболезненный. Печень у края реберной дуги. Диагноз: холестаз беременных. Рекомендовано дообследование: контроль печеночных проб, анализ крови на маркеры вирусных гепатитов, анализ крови на наличие антимитохондриальных антител (АМА), для исключения дебюта первичного билиарного цирроза. Лечение: урсосан по 500 мг 2 раза в сутки, ремоксол внутривенно капельно по 400 мл в течение пяти дней. Осмотр окулиста от 15.02.17.: ангиопатия сосудов сетчатки с признаками умеренного ангиоспазма.

С учетом результатов обследования и рекомендаций гастроэнтеролога назначено лечение: урсосан по 500 мг 2 раза в сутки, в обед и вечером; ремоксол 400 мл внутривенно капельно 1 раз в сутки; курантил 25 мг 3 раза в сутки; папаверин 2% 2 мл внутримышечно 1 раз в сутки; хлоропирамин 20 мг внутримышечно на ночь.

17.02.17. пациентка чувствует себя лучше, болей внизу живота не отмечает, изжога незначительная, кожный зуд несколько уменьшился, но сохраняется в ночное время.

Биохимический анализ крови от 17.02.17.: общий белок – 51,9 г/л (66-83 г/л), глюкоза – 4,2 ммоль/л (4,1-5,9 ммоль/л), мочевины – 2,8 ммоль/л (2,8-7,2 ммоль/л), креатинин – 76,3 мкмоль/л (58-96 мкмоль/л), холестерин – 3,4 ммоль/л (3,5-5,2 ммоль/л), общий билирубин – 6,8 мкмоль/л (5-21 мкмоль/л), АЛТ – 46 Ед/л (0-35 Ед/л), АСТ – 26,4 Ед/л (0-35 Ед/л), ЩФ – 1612,9 Ед/л (80-120 Ед/л). Анализ крови на маркеры к вирусным гепатитам от 17.02.17.: НВ_sА_g – отрицательный, Anti-НВс_{ог} – отрицательный, Anti-НВЕ – отрицательный, Anti-НВ_s – отрицательный, Anti-НВс – отрицательный. Анализ крови на наличие АМА от 17.02.17. – 0,35 Ед/мл (до 10 Ед/мл).

Клинический диагноз: беременность 35 недель 6 дней. ЭКО. Угроза преждевременных родов. Холестатический гепатоз беременных.

17.02.17. пациентка в 15.40 ч почувствовала интенсивные схваткообразные боли внизу живота. После осмотра акушера-гинеколога пе-

реведена в родовое отделение. В 23.10 отошли воды зеленоватого цвета. 18.02.17. в 6.30 ч самопроизвольные роды в головном предлежании. Родился мальчик, вес 2850 г, рост 54 см, оценка по шкале Апгар 6-7 баллов. Ранний послеродовой период осложнился маточным кровотечением. Общая кровопотеря составила 680 мл (12% объема циркулирующей крови). После внутривенного введения утеротонических средств (окситоцин) кровотечение успешно остановлено. Согласно данным, предоставленным неонатологом, ребенок родился с признаками недоношенности, внутриутробной гипоксии и синдромом метаболических нарушений.

В 1-е сутки после родов пациентка была осмотрена терапевтом. Назначено лечение: продолжить прием урсосана по 500 мг вечером, добавить препараты железа – сорбифер дурулес по 1 таблетке 2 раза в день. На 2-е сутки после родов пациентку кожный зуд и изжога не беспокоили. Динамика лабораторных показателей крови в послеродовом периоде представлена в таблице.

Заключительный диагноз: роды первые преждевременные, самопроизвольные, в головном предлежании. ЭКО. Холестатический гепатоз беременных. Хронический пиелонефрит, фаза ремиссии. ХБП 1 ст.

Таблица

Показатели крови в послеродовом периоде пациентки О.

Показатель	1-е сутки после родов	3-и сутки после родов	5-е сутки после родов
ЩФ, Ед/л	1119,2	831,2	596,2
АЛТ, Ед/л	97,3	64,4	48,4
АСТ, Ед/л	68,2	48,3	46,2
Гемоглобин, г/л	98	109	110
Протромбиновый индекс, %	112	114	105
Общий белок, г/л	52,4	58,9	62,1

На 6-е сутки после родов пациентка и ребенок были выписаны из Перинатального центра под наблюдение участкового терапевта и неонатолога.

Представленный клинический случай интересен тем, что на фоне характерной для ХГБ клинической картины, включая развитие таких осложнений, как преждевременные роды, послеродовое кровотечение и внутриутробная гипоксия плода, отмечается несоответствие клиники и лабораторных показателей крови. Кроме аномального повышения уровня ЩФ более чем в 14 раз остальные маркеры холестаза (холестерин, АЛТ, АСТ, билирубин, ГГТП) остаются в пределах нормы.

Выводы

1. При планировании беременности с использованием высокотехнологичных методов репродукции, в частности ЭКО, необхо-

димо учитывать потенциальный риск развития патологии печени, отягощающей течение беременности. Поэтому требуется более частый, чем при физиологически протекающей беременности, контроль показателей крови – маркеров холестаза, в частности ЩФ.

2. Препараты, применяемые для лечения ХГБ, в основном уменьшают клинические проявления и не всегда эффективны для профилактики развития осложнений при данном заболевании. Актуальной является разработка новых схем лечения, направленных на предупреждение осложнений гестации, связанных с ХГБ.

3. Необходимы дальнейшее изучение механизмов развития ХГБ и поиск новых методов диагностики данной патологии, особенно у женщин с искусственно индуцированной беременностью.

Сведения об авторах статьи:

Кошелева Ольга Владимировна – терапевт перинатального центра ГБУЗ «Самарская областная больница им. В.Д. Середявина», аспирант кафедры клинической медицины ЧУОО ВО Медицинский университет «Реавиз». Адрес: 443001, г. Самара, ул. Чапаевская, 227. Тел./факс 8(846)270-49-47. E-mail: koshel-olga@ya.ru.

Качковский Михаил Аркадьевич – д.м.н., доцент, зав. кафедрой клинической медицины ЧУОО ВО Медицинский университет «Реавиз». Адрес: 443001, г. Самара. Ул. Чапаевская, 227.

ЛИТЕРАТУРА

1. Внутрипеченочный холестаз беременных: современное состояние проблемы / И.В. Маев [и др.] // Клиническая медицина. – 2015. – № 6. – С. 25-30.
2. Lee, N.M. Liver disease in pregnancy / N.M. Lee, C.W. Brady // World J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 15, № 8. – P. 897-906.
3. Успенская, Ю.Б. Современное состояние проблемы холестаза беременных / Ю.Б. Успенская, Н.В. Гончаренко // Проблемы женского здоровья. – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 70-76.
4. Трухан, Д.И. Патология желчевыводящей системы у женщин: особенности патогенеза, течения, коррекции и профилактики / Д.И. Трухан, Л.В. Тарасова // Consilium medicum. – 2013. – № 6. – С. 51-54.
5. Good pregnancy outcome despite intrahepatic cholestasis / K. Turunen [et al.] // Scand. J. Prim. Health Care. – 2010. – Vol. 28, № 2. – P.102-107.
6. Машарова, А.А. Внутрипеченочный холестаз у беременных / А.А. Машарова, Е.Ю. Еремина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 6. – С. 87-91.
7. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy in Women With Twin Pregnancy / D. Shan [et al.] // Twin Res. Hum. Genet. – 2016. – Vol. 19, №6 – P. 697-707.

8. The impact of assisted reproductive technology and chorionicity in twin pregnancies complicated by obstetric cholestasis / G. Pacella [et al.] // *Matern Fetal Neonatal Med.* – 2016. – Vol. 29, № 9. – P.1481-1484.
9. Диагностика и лечение внутрипеченочного холестаза беременных: клинические рекомендации / Н.И. Клименченко [и др.] // *Акушерство и гинекология.* – 2017. – № 1. – С. 112-119.
10. Еремينا, Е.Ю. Внутрипеченочный холестаз беременных / Е.Ю. Еремينا // *Медицинский алфавит.* – 2015. – № 7. – С. 36-40.
11. Холестаз у беременных / Э.Б. Яковлева [и др.] // *Университетская клиника.* – 2017. – Т. 13, № 1. – 86-90.
12. Relationship between early onset severe intrahepatic cholestasis of pregnancy and higher risk of meconium-stained fluid / M.C. Estiu [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12, № 4. – 15 p.
13. Тарасова, Л.В. Дифференциальная диагностика кожного зуда в практике гастроэнтеролога / Л.В. Тарасова, Д.И. Трухан, Т.Н. Прокопьева // *Дневник казанской медицинской школы.* – 2016. – Т. 2, № 12 – С. 66-70.
14. Медведь, В.И. Эксклюзивные сложности гестации / В.И. Медведь // *StatusPraesens.* – 2013. – Т. 2, № 13. – С. 24-31.
15. Жесткова, Н.В. Холестатический гепатоз беременных (патогенез, клиника, лечение) / Н.В. Жесткова // *Журнал акушерства и женских болезней.* – 2010. - № 1. – С.91-97.

REFERENCES

1. Maev I.V., Andreev Dmitriy N., Dicheva D.T., Kaznacheeva T.V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: the state-of-the-art. *Klinicheskaya meditsina.* 2015;(6):25-30. (In Russ.).
2. Lee N.M., Brady C.W. Liver disease in pregnancy. *World J. Gastroenterol.* 2009;15(8):897-906. (In English) doi: 10.3748/wjg.15.897.
3. Uspenskaya Yu.B., Goncharenko N.V. Sovremennoe sostoyanie problemy kholestaza (The current state of the problem of cholesterol in pregnant women). *Problemy zhenskogo zdorov'ya.* 2013;8(3):70-76. (In Russ.).
4. Trukhan D.I., Tarasova L.V. Patologiya zhelchevyvodyashchei sistemy u zhenshchin: osobennosti patogeneza, techeniya, korrektsii i profilaktiki (Pathology of biliary system in women: peculiarities of pathogenesis, course, correction and prevention). *Consilium medicum.* 2013;(6):51-54. (In Russ.).
5. Turunen K., Sumanen M., Haukilahti R., Kirkinen P., Mattila K. Good pregnancy outcome despite intrahepatic cholestasis. *Scandinavian Journal of Primary Health Care.* 2010;(28):102-107. (In English) doi: 10.3109/02813431003784001.
6. Masharova A.A., Eremina E. Ju. Of the article intraliver pregnancy cholestasis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2011;(6):87 – 91.(In Russ.).
7. Shan D., Hu Y., Qiu P., Mathew B.S., Chen Y., Li S., Hu Y., Lin L., Wang Z., Li L. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy in Women With Twin Pregnancy. *Twin Research and Human Genetics.* 2016;19(6): 697-707. (In English) doi:10.1017/thg.2016.74.
8. Pacella G., Salsi G., Arcangeli T., Youssef A., Farina A., Bacchi-Reggiani M., Bellussi F., Mazzella G., Azzaroli F., Porcu E., Rizzo N., Ghi T. The impact of assisted reproductive technology and chorionicity in twin pregnancies complicated by obstetric cholestasis. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* 2016;29(9):1481-1484. (In English) doi: 10.3109/14767058.2015.1051954.
9. Klimenchenko N.I., Khodzhaeva Z.S., Shmakov R.G., Fedorova T.A., Ivanets T.Yu., Baev O.R., Pavlovich S.V., Kan N.E., Tyutyunnik V.L., Zubkov V.V., Esayan R.M., Kartseva V.S. Diagnosis and treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clinical recommendations. Akusherstvo i ginekologiya.* 2017;(1):112 – 119. (In Russ.).
10. Eremina E.Yu. Vnutriphechenochnyi kholestaz beremennykh (Intrahepatic cholestasis of pregnant women). *Meditsinskii alfavit.* 2015; (7):36-40. (In Russ.).
11. Yakovleva E.B., Trubnikova I.O., Chernnykh S.V., Govorukha I.T., Vustenko V.V. Cholestasis in pregnant women. *Universitetskaya klinika.* 2017;13(1):86-90. (In Russ.).
12. Estiu M., Frailuna M., Otero C., Dericco M., Williamson C., Marin J., Macias R. Relationship between early onset severe intrahepatic cholestasis of pregnancy and higher risk of meconium-stained fluid. *PLoS One.* 2017;12(4): 1-15. (In English) doi.org/10.1371/journal.pone.0176504.
13. Tarasova L.V., Prokopyeva T.N., Trukhan D.I. The differential diagnosis of pruritus ingastroenterology practice. *Dnevnik kazanskoi meditsinskoi shkoly.* 2016;2(12):66-70. (In Russ.).
14. Medved' V.I. Eksklyuzivnye slozhnosti gestatsii (Exclusive difficulties of gestation). *Status Praesens.* 2013;2(13):24-31. (In Russ.).
15. Zhestkova N.V. Kholesticheseskii gepatoz beremennykh (patogenez, klinika, lechenie) (Cholestatic hepatitis of pregnant women (pathogenesis, clinic, treatment)). *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei.* 2010;(1):91-97. (In Russ.).

УДК 616.995.132.5

© Коллектив авторов, 2018

А.М. Сулейманов¹, Ф.З. Мирсаева², Г.А. Файзуллина², Л.А. Рябых², Д.Р. Нагаева²
ДИРОФИЛЯРИОЗ В КЛИНИКЕ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ХИРУРГИИ

¹ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница №21», г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

В статье приводится описание редкого случая проявления гельминтоза на лице. Заражение человека происходит трансмиссивным путем через укусы комаров, зараженных личинками дирофилярий. Болезнь у пациента Х., 64 лет, проявилась в виде плотного новообразования левой подглазничной области, которое появилось около года назад. Из анамнеза выяснилось, что он не покидал территорию Башкирии. Пациент отмечал двукратное воспаление мягких тканей в области уплотненного новообразования. После госпитализации в отделение челюстно-лицевой хирургии с диагнозом фиброма левой подглазничной области проведено оперативное лечение под местной анестезией. Операционной находкой оказалась нитевидной формы круглый червь длиной около 10 см и шириной около 1 мм. Идентификация гельминта проведена на кафедре инфекционных болезней БГМУ. Определена нематода рода *Dirofilaria*. Через два месяца после выписки пациента из стационара в феврале 2017 г. нами выявлен второй случай дирофиляриоза у пациента Ш., 27 лет, локализованного в правой щековой области. В предоперационном периоде больному проведено УЗИ новообразования. Трактовка исследования не позволила диагностировать гельминтоз. Дирофилярия явилась очередной операционной находкой.

Ключевые слова: гельминтоз, дирофилярия, дирофилярия в клинике челюстно-лицевой хирургии.

A.M. Suleymanov, F.Z. Mirsaeva, G.A. Fayzullina, L.A. Ryabykh, D.R. Nagaeva
DIROFILARIASIS IN THE DEPARTMENT OF MAXILLOFACIAL SURGERY

The article describes a rare case of helminthiasis on the face. Human infection occurs by transmissible way through the bite of blood-sucking mosquitoes, infected with larvae of dirofilaria. The disease in patient Kh., 64 years old, manifested itself in the form of dense tumor of the left infraorbital area, which appeared about a year ago. From the anamnesis of the disease it was found out that he did not leave the territory of Bashkortostan. The patient noted a double inflammation of the soft tissues in the area of the dense tumor. After hospitalization into the department of maxillofacial surgery with the diagnosis "Fibroma of the left infraorbital region" surgical intervention was performed under local anesthesia. The operating finding was filamentous round worm about 10 cm long, about 1 mm wide. The helminth identification was carried out at the Department of Infectious Diseases of the Bashkir State Medical University. A nematode of the genus *Dirofilaria* was identified. Two months after the patient's discharge from hospital in February 2017 we identified the second case of dirofilariasis in a patient Sh., 27 years old, localized in the right buccal region. In the preoperative period, the patient underwent an ultrasound of the tumor. The study did not diagnose helminthiasis. *Dirofilaria* was another operational finding.

Key words: helminthiasis, dirofilaria, dirofilaria in the department of maxillofacial surgery.

Дирофиляриоз (*Dirofilariasis* от лат. *diro*, *filum* – злая нить) – заболевание, вызываемое паразитированием нематоды рода *Dirofilaria* в организме человека. Этот гельминтоз характеризуется медленным развитием и длительным хроническим течением. Заражение происходит трансмиссивным путем через укусы комаров, зараженных инвазионными личинками дирофилярий. Филярии – это биогельминты, развитие которых происходит со сменой хозяев. Промежуточные хозяева – членистоногие (комары, слепни, мошки). Человек является случайным и окончательным хозяином паразита, в организме человека не происходит развитие червя до стадии микрофиляремии, что не позволяет применять те же методы диагностики, что и для животных [4].

В странах СНГ и бывшего СССР встречается только подкожный дирофиляриоз, развивающийся в результате инвазии *D. Repens* и распространенный среди жителей Казахстана, Узбекистана, Туркмении, Грузии, Армении, Украины, Белоруссии [4]. В условиях городской квартиры передача инвазии при наличии больных собаки или кошки может осуществляться круглогодично комарами рода *Culex*.

До настоящего времени считалось, что проявления гельминтоза в челюстно-лицевой области является редкостью [3]. Отсутствие патогномичных признаков заболевания часто приводит к диагностическим ошибкам: в зависимости от локализации очага дирофилярий больные обращаются к врачам разного профиля: хирургам, онкологам, оториноларингологам, окулистам, челюстно-лицевым хирургам. В результате после первичного приема больным выставляют клинический диагноз, не связанный с паразитарной этиологией (атерома, фиброма, фурункул). Как правило, при первичном обращении к специалистам гельминтоз не выявлялся [4, 6]. Обычно дирофиляриозы, широко распространенные в странах с тропическим и субтропическим климатом, в нашей практике расцениваются как казуисти-

ка. Были описаны два случая дирофиляриоза [7], заражение жителей из Башкирии произошло во время их службы в армии в Туркмении на границе с Афганистаном вблизи г. Кушка. По данным литературы очаги инвазии с местной передачей в зоне умеренного климата выявлены до 55-57°с.ш., еще пару десятилетий назад северной границей заболевания считалась широта 53-54°с.ш. [2].

Примерно через 6 месяцев после заражения паразит достигает максимальных размеров и располагается внутри воспаленного узла. Как правило, гельминт располагается в соединительно-тканной капсуле, содержащей серозно-гнойный экссудат, белок, эозинофильные и нейтрофильные лейкоциты [3].

Приводим клиническое наблюдение, интересное тем, что заражение гельминтозом произошло в условиях Башкирии.

Пациент Х., 64 лет, медицинская карта № 1198, госпитализирован в отделение челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ РБ ГКБ № 21 г. Уфы 09.01.2017 г. с диагнозом фиброма подглазничной области слева.

Больной жаловался на наличие опухолевидного образования в левой подглазничной области и периодически возникающий дискомфорт в данной области. До обращения в клинику пациент отмечал двукратное воспаление мягких тканей в области уплотненного новообразования.

Общее состояние больного на момент осмотра удовлетворительное. Сознание ясное. Положение тела активное. Кожные покровы физиологической окраски. Тоны сердца ритмичные, АД 140/80 мм рт. ст., ЧСС 66 уд./мин.

Местный статус: лицо симметричное, кожа лица физиологической окраски, слизистая оболочка полости рта светло-розовая, влажная. В подглазничной области слева определяется опухолевидное образование плотной консистенции размером 2,0×1,5 см. При пальпации новообразование безболезненное, цвет кожи над ним не изменен (рис. 1).



Рис 1. Признаки воспаления в области локализации диروفиларии

В предоперационном периоде проведены исследования:

ОАК от 22.01.2016 эритроциты – $5,0 \times 10^{12}/л$, Нв – 150 г/л, тромбоциты – $139 \times 10^9/л$; лейкоциты – $9,1 \times 10^9/л$, СОЭ – 4 мм/ч; лейкоформула: сегментоядерные – 64, лимфоциты – 27, моноциты – 9.

Б/х анализ крови от 22.12.2016 г.: общий белок – 82 г/л; билирубин общий – 10,2 мкмоль/л, холестерин – 5,3 ммоль/л, креатинин – 70 мкмоль/л

Анализ мочи: 22.12.2016 г.: уд. вес 1015, реакция кислая.

ЭКГ от 22.12.2016 г.: синусовый ритм, ЭОС не отклонена.

10.01.2017 г. под местным обезболиванием произведена операция по удалению новообразования округлой формы $1,5 \times 1,0$ см. Операционной находкой оказался нитевидной формы круглый червь длиной около 10 см, шириной около 1 мм, находившийся внутри полостного новообразования. Рана была ушита капроновыми швами.

Идентификация гельминта проведена на кафедре инфекционных болезней БГМУ. Определена нематода рода *Dirofilaria*.

Иммунограмма от 13.01.2017 г.: лейкоциты $5,4 \times 10^9/л$; лимфоциты 15%; иммуноглобулин А – 3,0 г/л; иммуноглобулин М 1,4 г/л; иммуноглобулин G – 10,0 г/л; ЦИК 10 Ед.

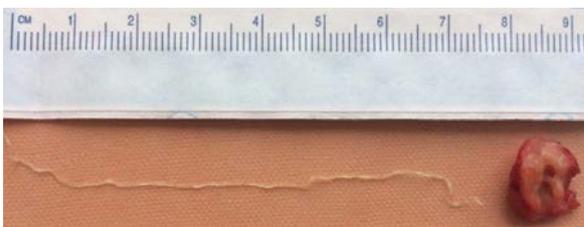


Рис 2. Дирофилярия с удаленной капсулой

Гистологическое заключение № 650-51/2 от 16.01.2017 г.: поперечно-полосатая мышечная ткань; фиброзно-жировая ткань с очаговой лимфоплазмодитарной и гистоцитарной инфильтрацией, сосудами разного калибра.

Заживление послеоперационной раны – первичным натяжением. Больной выписан в удовлетворительном состоянии 17.01.2017 г.

В феврале 2017 г. нами выявлен второй случай диروفилариоза у пациента Ш., 27 лет, локализованного в правой щечной области. В предоперационном периоде больному проведено УЗИ новообразования (рис. 3), интерпретация результатов которого не позволила диагностировать гельминтоз. Дирофилярия явилась очередной операционной находкой.



Рис. 3. УЗИ области локализации диروفиларии. Лоцируется гипозоногенное солидное образование с ровными контурами без видимой капсулы. В центре – образование повышенной эхогенности

Как отмечают Р.Я. Абдуллаев с соавт. [1], при УЗИ очаг диروفиларий обладает характерными ультразвуковыми признаками: полостное объемное образование пониженной эхогенности округлой или овальной форм с ровным нечетким контуром, размером от 10 до 15 мм, толщиной стенки до 1 мм. Визуализация множественных или единичных геометрических фигур линейной формы повышенной эхогенности, различной длины, толщиной 0,6-0,7 мм, с просветом в центре, флотирующих в полости образования или неподвижных.

При неопытности эти геометрические фигуры в полости можно принять за кальцинаты.

Характерно, что при компрессии датчиком кисты сдавливаются, и объемное образование может перемещаться под кожей. Кроме того, при доплерографии сосудистые сигналы в полости кисты чаще отсутствуют, но изредка могут регистрироваться на внутрикистозных перегородках в виде точечных сосудистых сигналов.

Профилактика: мероприятия в очаге инвазии направлены на снижение численности комаров и популяции бродячих собак, кошек и других плотоядных [4,5]. Профилактика заражения людей и животных диروفилариями основывается в первую очередь на прерывании трансмиссивной передачи инвазии и складывается из нескольких направлений: истребление комаров, выявление и дегельминтизация инфицированных домашних собак. В очагах диروفилариоза проводят

сплошную обработку водоемов (деларва-цию), жилые и нежилые помещения обраба-тывают инсектицидами.

Выводы

Диагностика дирофиляриоза представ-ляет определенную трудность ввиду отсут-

ствия патогномичных признаков заболевания, что часто приводит к диагностическим ошиб-кам. При отсутствии профилактических меро-приятий дирофиляриоз в Республике Башкор-тостан из ряда казуистичных случаев может перейти в разряд обыденных.

Сведения об авторах статьи:

Сулейманов Азат Мудасирович – к.м.н., заведующий отделением челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ РБ ГКБ № 21. Адрес: 450071, г. Уфа, проезд Лесной, 3. Тел. 8(347)246-53-40. E-mail: Suleimanov_azat@mail.ru.

Мирсаева Фания Зартиновна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой хирургической стоматологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Faniya-mirsaeva@mail.ru.

Файзуллина Гузель Ахтямовна – к.м.н., доцент кафедры хирургической стоматологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: flamingo004@yandex.ru.

Рябых Любовь Алексеевна – к.м.н., доцент кафедры ортопедической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: chlhipobgmu@mail.ru.

Нагаева Диана Рифовна – клинический ординатор кафедры ортопедической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эхография челюстно-лицевой зоны / Р.Я. Абдуллаев [и др.] – Харьков: Планета принт, 2015. – 130 с.
2. Майчук, Ю.Ф. Паразитарные заболевания глаз. – М.: Медицина, 1988. – 288 с.
3. Постнова, В.Ф. Новые случаи дирофиляриоза человека/ В.Ф. Постнова, А.И. Ковтунов, Л.М. Абросимова, Т.И. Авдохина [и др.] // Медицинская паразитология – 1997. – № 1. – С. 6-9.
4. МУ 3.2.188004 Профилактика дирофиляриоза: методические указания от 03.03.2004. URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200040970> (дата обращения 12.02.2018)
5. Романова, Е.М. Экологическая обусловленность распространения дирофиляриоза в Ульяновской области/ Е.М. Романова, Т.И. Индирякова, Н.В. Зонина //Известия Самарского научного центра Российской академии наук, 2009. – Т. 1, № 1(4). – С. 793-795.
6. Тарабукина, В.А. Дирофиляриоз у людей // Medicus Amicus. URL: <http://www.medicusamicus.com/index.php?action=1x183-4-7a-10-14-21-28-37-44-45x1> (дата обращения 12.02.2018)
7. Туктаров, И.Р. Проявление филяриоза в Республике Башкортостан // Теоретические и клинические вопросы челюстно-лицевой хирургии: сборник научн. трудов. – Уфа, 2000. – Т. 3. – С. 141-145.

REFERENCES

1. Abdullaev R.Ja., Aliev A.D., Efimenko S.G., Lysenko V.V. Jehografija cheljjustno-licevoj zony (Sonography of the maxillofacial area). Har'kov, Planeta print, 2015, 130 p. (in Russian)
2. Maichuk Yu.F. Parazitarnye zaboлевaniya glaz (Parasitic diseases of the eye). Moscow, Meditsina, 1988, 288 p. (in Russian)
3. Postnova V.F., Kovtunov A.I., Abrosimova L.M., Avdokhina T.I. [et al.] Novye sluchai dirofiljarioza cheloveka (New cases of human dirofilariosis). Meditsinskaya parazitologiya, 1997, № 1, p. 6-9. (in Russian)
4. МУ 3.2.188004 Profilaktika dirofiljarioza: metodicheskie ukazaniya (Prevention of dirofilariosis: guidelines) 03.03.2004. URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200040970> (available at 12.02.2018). (in Russian)
5. Romanova E.M., Indiryakova T.A., Zonina N.V. Ecological stipulation spreading dirofilarios in Uliyanovsk region. Izvestia of Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, 2009, T. 1, № 1(4), p. 793-795. (in Russian)
6. Tarabukina, V.A. Dirofiljarioz u lyudei (Dirofilariosis in humans). Medicus Amicus. URL: <http://www.medicusamicus.com/index.php?action=1x183-4-7a-10-14-21-28-37-44-45x1> (available at 12.02.2018) (in Russian)
7. Tuktarov, I.R. Proyavlenie filjarioza v Respublike Bashkortostan (Manifestation of filiarisis in the Republic of Bashkortostan). Teoreticheskie i klinicheskie voprosy cheljjustno-litsevoj khirurgii: sbornik nauchn. trudov, Ufa, 2000, Vol. 3, p. 141-145. (in Russian)

УДК 616.351-008.1+616053.2

© Р.Р. Хасанов, 2018

Р.Р. Хасанов

СИНДРОМ КОРОТКОЙ КИШКИ И ХРОНИЧЕСКАЯ КИШЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ДЕТЕЙ

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

Хроническая кишечная недостаточность является основным проявлением синдрома короткой кишки (СКК). Она развивается после массивной резекции тонкой кишки. Применение парентерального питания у данных пациентов жизненно важно. Оно позволяет в условиях хронической кишечной недостаточности обеспечивать достаточное поступление пациенту калорий, питательных веществ и микроэлементов.

Нами было исследовано восемь пациентов с СКК, получавших парентеральное питание. Первичными диагнозами, по поводу которых проводилась массивная резекция тонкой кишки у данных пациентов, были атрезия тонкой кишки, синдром Цюльцера – Уилсона, заворот тонкой кишки с некрозом, некротический энтероколит. Было выявлено, что парентеральное питание позволяет поддерживать весовые показатели пациентов в пределах возрастных норм. Половина пациентов с СКК отстает в росте. Необходимо помнить, что парентеральное питание сопряжено с риском серьезных жизнеугрожающих осложнений. Помимо парентерального питания энтеральное питание является необходимым элементом питания данных пациентов. Терапия хронической кишечной недостаточности является сложной задачей, но это важнейший элемент лечения детей с СКК.

Ключевые слова: синдром короткой кишки, кишечная недостаточность, парентеральное питание, энтеральное питание, дети.

R.R. Khasanov
**SHORT BOWEL SYNDROME
 AND CHRONIC INTESTINAL FAILURE IN CHILDREN**

Chronic intestinal failure is the main manifestation of a short bowel syndrome (SBS) and it develops after massive resection of a small bowel. Parenteral nutrition is vital for such patients. It allows ensure that the patients receive enough calories, nutrients and trace elements.

In this study eight patients with SBS were included, who received parenteral nutrition. The underlying Diagnosis were necrotizing enterocolitis, bowel atresia, midgut volvulus and Zuelzer-Wilson-Syndrome. Our study showed that parenteral nutrition keeps weight of the patients in normal range. Half of the patients lag behind in growth. One should remember that parenteral nutrition can lead to some life-threatening complications. Enteral nutrition is also very important for such patients. The management of chronic intestinal failure is complex, but very important part of the treatment.

Key words: short bowel syndrome, chronic intestinal failure, parenteral nutrition, enteral nutrition, children.

Хроническая кишечная недостаточность является основным клиническим проявлением синдрома короткой кишки (СКК). Причинами развития хронической кишечной недостаточности при СКК являются значительное уменьшение площади контакта слизистой тонкой кишки с кишечным содержимым, а также уменьшения времени прохождения питательных веществ по кишечнику [1]. У пациентов с СКК развивается выраженная хроническая кишечная недостаточность [2,3], сопровождающаяся кишечной адаптацией – компенсаторной реакцией организма, направленной на компенсацию СКК, включающей в себя структурные и функциональные изменения кишечника для увеличения его абсорбционной способности [4,5], которая проявляется в пролиферации энтероцитов, увеличении высоты ворсинок и глубины крипт, изменении проницаемости слизистой кишки и т.д. Интенсивные изменения происходят в первые 4-24 месяца после развития СКК, далее они становятся медленнее [1,6,7]. Кишечная адаптация требует времени и часто неспособна компенсировать кишечную недостаточность полностью, поэтому жизненно важным в терапии таких пациентов является парентеральное питание [8]. Парентеральное питание – это сложная и комплексная терапия, целью которой является обеспечение организма пациента необходимыми углеводами, аминокислотами, жирами, витаминами, микроэлементами и др. [9]. Конечной целью лечения детей с СКК является восстановление необходимых функций тонкой кишки для обеспечения полного энтерального питания [10]. Лечение хронической кишечной недостаточности является важным элементом в терапии детей с синдромом короткой кишки.

Целью данной работы явилось изучение результатов лечения хронической кишечной недостаточности у детей с СКК.

Материал и методы

Настоящая работа выполнена на кафедре детской хирургии Башкирского государственного медицинского университета. Было

проведено обследование восьми пациентов с синдромом короткой кишки, родившихся и проживающих на территории Российской Федерации. Возраст пациентов варьировал от одного года до семи лет. Первичными диагнозами, по поводу которых проводилась массивная резекция тонкой кишки у данных пациентов, были: атрезия тонкой кишки, синдром Цюльцера–Уилсона, заворот тонкой кишки с некрозом, некротический энтероколит. В исследование были включены только те дети, у которых после обширной резекции тонкой кишки развилась хроническая кишечная недостаточность, требовавшая применения длительного парентерального питания. Был проведен ретроспективный анализ медицинской документации пациентов, кроме того, были изучены анкеты, заполненные родители пациентов с СКК. Были изучены причины массивной резекции кишечника СКК, дана клиническая характеристика больных с хронической кишечной недостаточностью, отмечена длина оставшегося участка тонкой кишки, охарактеризованы особенности парентерального питания, применяемого у пациентов, его эффективность, развившиеся осложнения. Росто-весовые показатели развития детей оценивались в программе Ped(z)-Pediatric calculator по шкале перцентилей и z-score по справочным данным Всемирной организации здравоохранения [11]. Статистический анализ проводился с использованием программ Microsoft Excel 2010 и JMP 11 (SAS).

Результаты и обсуждение

Всего обследовано 8 пациентов с СКК, из них 5 мальчиков и 3 девочки. У четырех пациентов первичным диагнозом, по поводу которого проводилась массивная резекция тонкой кишки, являлась атрезия тонкой кишки, у двух пациентов – синдром Цюльцера–Уилсона (болезнь Гиршпрунга с длинным аганглионарным сегментом, включающим всю толстую и часть тонкой кишки), у одного пациента – заворот тонкой кишки с некрозом и у одного пациента – некротический энтероколит. Четыре пациента родились между 33-

и 37-й неделями гестации, двое на 37-й неделе гестации и двое пациентов родились в срок на 38- и 40-й неделях гестации.

Вес при рождении варьировал от 1776 г у пациента, родившегося на 33-й неделе гестации, до 4035 г, у пациента, родившегося на 40-й неделе беременности. С низкой массой при рождении было 2 пациента: описанный выше пациент весом 1776 г и пациент, имевший вес при рождении 2670 г, у остальных пациентов вес при рождении был в пределах нормальных значений.

У 7 из 8 пациентов СКК развился в течение первого месяца после рождения. Все дети были первично прооперированы в первые дни после рождения из-за клиники острой кишечной непроходимости или острого живота. После резекции тонкой кишки у одного пациента с первичным диагнозом заворот тонкой кишки осталось 4 см тонкой кишки. У остальных шести пациентов длина тонкой кишки варьировала от 15 до 50 см. У одного пациента с синдромом Цюльцера – Уилсона СКК развился в возрасте 4-х лет. После многократных резекций у данного пациента длина оставшейся тонкой кишки составила 80 см.

На момент обследования у трёх из восьми пациентов были проведены удлиняющие кишечник операции. У двух пациентов была проведена последовательная трансверсальная энтеростомия (Serial transversal enterostomy procedure (STEP)), в результате которой тонкая кишка была удлинена с 30 до 45 см у первого пациента и с 40 до 95 см у второго пациента. У шестилетнего пациента было проведено продольное интестинальное удлинение (Longitudinal interstitial lengthening

and tailoring (LILT)), позволившее увеличить длину тонкой кишки с 80 до 150 см.

На момент данного исследования у большинства пациентов прошло около одного или двух лет после развития СКК. Лишь у одного пациента, у которого СКК развился в возрасте 4-х лет, исследование проводилось через 3 года 8 месяцев. На момент исследования илеоцекальный угол был удален у 6 из 8 пациентов, толстая кишка сохранена у 7 из 8 пациентов, из них у одного пациента было оставлено только 10 см дистального отдела толстой кишки. У одного пациента наложена илеостомы и толстая кишка полностью исключена из процесса пищеварения.

Анализ парентерального питания показал, что из 8 пациентов 7 получают или получали в прошлом Смифкабивен (SMOFKabiven, Fresenius Kabi) и один пациент – отдельные растворы, содержащие углеводы, аминокислоты, жиры, витамины и микроэлементы. Парентеральное питание в момент обследования получали 7 из 8 пациентов.

Объем инфузии варьировал от 300 до 1000 мл в сутки в зависимости от потребностей пациента, большинство пациентов (пять детей) получали парентеральное питание ежедневно, один пациент – 6 дней в неделю, другой – 5 дней и третий – 4 дня в неделю. Все пациенты в составе парентерального питания получали витамины и/или микроэлементы. Дополнительное энтеральное питание в виде различных смесей было у всех пациентов, 6 пациентов ели разнообразную пищу с индивидуальными ограничениями. Половина пациентов энтерально получала витамины.

Данные веса и роста пациентов представлены в таблице.

Таблица

Возраст, рост и вес пациентов с СКК

Возраст, мес.	Вес			Рост		
	кг	перцентили	z-score	см	перцентили	z-score
27	9,5	Меньше 1	-2,65	78	1	-2,55
24	9,75	11	-1,23	79	2	-2,11
8	9,73	81	0,87	71	52	0,05
94	20	5	-1,67	110	Меньше 1	-2,97
26	12,6	42	-0,19	85	17	-0,94
24	9,2	4	-1,78	74	Меньше 1	-3,75
8	8,71	65	0,38	69	42	-0,21
14	8,76	7	-1,48	77	24	-0,7

Как видно из приведенной таблицы, вес в пределах одного стандартного отклонения (z-score) был у трёх пациентов, причём у двух из них вес был выше среднего значения для их возраста. У четырёх детей вес был ниже среднего значения и находился между первым и вторым стандартными отклонениями, что также укладывается в нормальные

значения. Лишь у одного пациента весом 9,5 кг в возрасте старше 2-х лет вес был значительно ниже нормы и составил -2,65 г стандартного отклонения. Анализ объема парентерального питания у данного пациента показал, что его калорийность составляла 70% от дневной потребности пациента, однако из-за патологии сосудов объём парентерального

питания у данного пациента увеличить было невозможно.

Анализ роста пациентов с СКК показал, что ни у одного из пациентов рост не был выше среднего значения для своего возраста. У трёх пациентов рост был незначительно ниже возрастной нормы и находился в пределах одного стандартного отклонения (z-score), однако у 4-х пациентов рост был значительно ниже нормы, у трёх из них ниже двух стандартных отклонений и у одного из них ниже трёх стандартных отклонений.

Всем пациентам после оперативного удлинения тонкой кишки объем парентерального питания был уменьшен.

Известно, что парентеральное питание может иметь серьезные осложнения, такие как поражение печени и печеночная недостаточность [3,12-14], катетерассоциированный сепсис и катетериндуцированный венозный тромбоз с потерей сосудистого доступа [1,15].

У четырёх из восьми обследованных нами пациентов наблюдались незначительные изменения печени, однако выраженной патологии не было, у одного из них была увеличена селезенка. У 4-х были изменения показателей общего и биохимического анализов крови, у троих из них было незначительное увеличение печеночных ферментов. У всех пациентов был установлен центральный венозный катетер для проведения парентерального питания. У шестерых из них развились осложнения, связанные с катетером – инфицирование катетера и сепсис, тромбоз и дисфункция катетера, потребовавшее замены катетера.

Стул у пациентов отличался как по консистенции (от кашицеобразного и твёрдого до жидкого), так и по объёму (от 120 до 1000 мл). У обоих пациентов с синдром Цюльцера–

Уилсона толстая кишка не участвовала в процессе переваривания: у одного пациента толстая кишка была полностью резецирована, у второго пациента была наложена илиостомы. У данных пациентов стул был жидкий, в больших объёмах, частота стула – до 8 раз в сутки. У пациентов с сохранённой толстой кишкой стул был от 1-2 раз в день до 5-7 раз в день.

Один пациент после 24 месяцев нахождения на парентеральном питании был успешно переведен на полное энтеральное питание. Росто-весовые показатели у данного пациента на момент обследования находились в пределах нормы.

Заключение

Хроническая кишечная недостаточность является основным проявлением СКК. Применение парентерального питания у данных пациентов жизненно важно и позволяет обеспечить достаточное поступление калорий, белков, жиров, углеводов и микроэлементов, что подтверждается весовыми показателями. Несмотря на парентеральное питание, половина пациентов с СКК значительно отстает в росте от возрастных норм. Необходимо помнить, что парентеральное питание сопряжено с риском развития серьезных жизнеугрожающих осложнений. Энтеральное питание – необходимый элемент питания данных пациентов. При организации питания таким пациентам необходимо помнить, что у данных пациентов потери воды, электролитов и питательных элементов со стулом могут быть значительными. Удлинение тонкой кишки позволяет снизить объем парентерального питания у пациентов с СКК. Лечение хронической кишечной недостаточности – это сложная задача и важнейший элемент лечения пациентов с СКК.

Сведения об авторе статьи:

Хасанов Расуль Ринатович – к.м.н., доцент кафедры детской хирургии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: khasanovrasul@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rege A.S. Autologous Gastrointestinal Reconstruction: Review of the Optimal Nontransplant Surgical Options for Adults and Children With Short Bowel Syndrome/ A.S. Rege, D.L. Sudan // Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. – 2013 – Vol. 28, № 1. – P. 65-74.
2. Goulet, O. Short bowel syndrome and intestinal transplantation in children / O. Goulet, F. Sauvat // Current opinion in clinical nutrition and metabolic care. – 2006. – Vol. 9, № 3. – P. 304-313.
3. Current practice and future perspectives in the treatment of short bowel syndrome in children-a systematic review / S. Weih [et al.] // Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie. – 2012. – Vol. 397, № 7. – P. 1043-1051.
4. Intestinal adaptation: structure, function, and regulation / D.P. O'Brien [et al.] // Seminars in pediatric surgery. – 2001. – Vol. 10. – P. 56-64.
5. Tappenden, K.A. Intestinal Adaptation Following Resection / K.A. Tappenden // JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition. – 2014. – Vol. 38 (Sup.1). – P. 23S-31S.
6. Irreversible intestinal failure / O Goulet [et al.] // Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. – 2004. – Vol. 38. – P. 250-269.
7. Barksdale, E.M. The surgical management of short bowel syndrome / E.M. Barksdale, A. Stanford // Current gastroenterology reports. – 2002. – Vol 4. – P. 229-237.
8. Лечение детей с синдромом короткой кишки: федеральные клинические рекомендации / Ю.А. Аверьянова [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2014. – Т. 4, № 4. – С. 92-108.
9. Ерпулёва, Ю.В. Современные технологии парентерального питания у новорожденных и детей раннего возраста / Ю.В. Ерпулёва, О.Л. Чугунова, Н.П. Вайнштейн // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2016 – Т. 6, №3. – С. 87-94.

10. 10.Современные технологии энтерального питания у тяжелобольных детей / Ю.В. Ерпулёва // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2014. – Т. 4, № 1 – С. 80-87.
11. Body percentiles. URL: <https://www.pedz.de/en/bmi.html> (дата обращения: 08.05.2017).
12. Wales, P.W. Short bowel syndrome: epidemiology and etiology / P.W. Wales, E.R. Christison-Lagay // *Seminars in pediatric surgery*. – 2010. – Vol. 19, № 1. – P. 3-9.
13. The chronic liver disease in patients with short bowel syndrome: etiology and treatment / K. Reinshagen K. [et al.] // *Minerva pediatrica*. – 2009. Vol. – 61, - P. 273-281.
14. Fishbein, T.M. Intestinal transplantation / T.M. Fishbein // *The New England journal of medicine*. - 2009. – Vol. 361, P. 998-1008.
15. O'Keefe S.J. Recurrent sepsis in home parenteral nutrition patients: an analysis of risk factors / S.J. O'Keefe // *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. – 1994. – Vol. 18. – P. 256-263.

REFERENCES

1. Rege A.S., Sudan D.L. Autologous Gastrointestinal Reconstruction: Review of the Optimal Nontransplant Surgical Options for Adults and Children With Short Bowel Syndrome. *Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. 2013, Vol. 28, № 1, P. 65-74.
2. Goulet O., Sauvat F. Short bowel syndrome and intestinal transplantation in children. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2006, Vol. 9, № 3, P. 304-313.
3. Weih S. et al. Current practice and future perspectives in the treatment of short bowel syndrome in children-a systematic review. *Langenbeck's archives of surgery. Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie*. 2012, Vol. 397, № 7, P. 1043-1051.
4. O'Brien D.P. et al. Intestinal adaptation: structure, function, and regulation. *Seminars in pediatric surgery*, 2001, Vol. 10, P. 56-64.
5. Tappenden K.A. Intestinal Adaptation Following Resection. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2014, Vol. 38 (Sup.1), P. 23S-31S.
6. Goulet O. et al. Irreversible intestinal failure. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2004, Vol. 38, P. 250-269.
7. Barksdale E.M. Stanford A. The surgical management of short bowel syndrome. *Current gastroenterology reports*. 2002, Vol 4, P. 229-237.
8. Averyanova Yu.V., Vessel Lucas, Erpulyova Yu.V., Nikolaev V.V., Stepanov A.E., Chubarova A.I., Schukin V.V., Khasanov R.R. Federal clinical recommendations "Treatment of children with the short bowel syndrome". *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2014, vol. 4, № 4, P. 92-108.
9. Erpulyova Y.V., Chugunova O.L., Weinstein N.P. Modern technologies of parenteral nutrition in newborns and infants. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2016, vol. 6(3), P. 87-94.
10. Erpuleva Y.V., Lekmanov A.U., Gribakin S.G., Ryzhov E.A., Tabackina T.E. Modern technologies of enteral nutrition in critically ill children. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2014, vol. 4(1), P. 80-87.
11. Body percentiles. URL: <https://www.pedz.de/en/bmi.html> (available at: 08.05.2017).
12. Wales P.W. Christison-Lagay E.R. Short bowel syndrome: epidemiology and etiology. *Seminars in pediatric surgery*, 2010, Vol. 19, № 1, P. 3-9.
13. Reinshagen K. et al. The chronic liver disease in patients with short bowel syndrome: etiology and treatment. *Minerva pediatrica*, 2009, Vol. 61, P. 273-281.
14. Fishbein T.M. Intestinal transplantation. *The New England journal of medicine*, 2009, Vol. 361, P. 998-1008.
15. O'Keefe S.J. Recurrent sepsis in home parenteral nutrition patients: an analysis of risk factors. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*, 1994, Vol. 18, P. 256-263.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 577.21:576.364:615-085:576.367
© Т.И. Биккузин, В.Н. Павлов, И.Ф. Гареев, 2018

Т.И. Биккузин, В.Н. Павлов, И.Ф. Гареев
**МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ИНДУЦИРОВАННЫХ ПЛЮРИПОТЕНТНЫХ
СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

Основопологающей идеей регенеративной медицины являются восстановление или замена тканей и органов биосовместимыми с организмом реципиента имплантатами. Плюрипотентные стволовые клетки обладают способностью к бесконечному самообновлению и дифференцировке в более чем 200 типов соматических клеток человеческого организма. В области биомедицины именно внедрение индуцированных плюрипотентных стволовых клеток представляется наиболее стратегически выгодным, поскольку их источники являются относительно легкодоступными, что позволит эффективно получать и культивировать ткани *in vitro*. Перепрограммирование соматических клеток приводит к их регрессии до первоначального плюрипотентного состояния. Независимыми группами ученых были предложены разнообразные способы усовершенствования индукции плюрипотентности с целью ограничить иммуногенность и онкогенность, повысить эффективность и ускорить кинетику процесса. В этом обзоре мы проанализировали разнообразные подходы получения индуцированных плюрипотентных стволовых клеток и выделили наиболее перспективные тенденции в развитии данного направления.

Ключевые слова: индуцированные плюрипотентные стволовые клетки, репрограммирование клеток, транскрипционная репрограммировка соматических клеток.

T.I. Bikkuzin, V.N. Pavlov, I.F. Gareev
METHODS OF OBTAINING INDUCED PLURIPOTENT STEM CELLS

The fundamental task of regenerative medicine is the renewal or replacement of tissues and organs by recipient biocompatible implants. Pluripotent stem cells have the capacity for endless self-renewal and differentiation into more than 200 types of adult cells of human body. In the field of biomedicine, the introduction of induced pluripotent stem cells (iPSC) seems to be the most strategically advantageous, because their sources are relatively available, enabling to effectively produce and cultivate tissues *in vitro*. Reprogramming of somatic cells leads to their regression to the original pluripotent state. Independent groups of scientists have proposed a variety of ways to improve the induction of pluripotency, in order to limit immunogenicity, oncogenicity and to increase efficiency and speed up the kinetics of the process. In this review, we have analyzed a variety of approaches for obtaining iPSC and identified the most promising trends in the development of this direction.

Key words: induced pluripotent stem cells, cell reprogramming, somatic cells transdifferentiation.

Плюрипотентные стволовые клетки обладают возможностью неограниченного самообновления и дифференцировки во все типы ткани, образуя из одного из трех эмбриональных зародышевых листков. Такие клетки могут сыграть важную роль в лечении многих заболеваний, таких как рак, сердечно-сосудистые заболевания, диабет, дегенеративные болезни и аутоиммунные нарушения, и также при трансплантации тканей при травмах. Цель регенеративной медицины заключается в получении специфических биоструктур для восстановления или замены поврежденных тканей и органов. Важным моментом процесса имплантации является иммунная реакция «трансплантат против хозяина», поэтому часто клеточная терапия поддерживается собственными клетками пациента или иммуно-подобными донорскими клетками. Индукция плюрипотентных стволовых клеток, или репрограммирование, представляет собой процесс регресса соматической клетки обратно в свое начальное состояние, называемое плюрипотентным. Репрограммированием также можно осуществить прямое преобразо-

вание одного типа клетки в другой без «промежуточного этапа» стволовой клетки [9,13,17,25].

Впервые индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК) были получены при помощи применения четырех факторов транскрипции: Oct3/4, Sox2, Klf4 и c-Myc. Данные клетки похожи на эмбриональные стволовые клетки (ЭСК) в отношении морфологии, фенотипа, их транскрипции и эпигенетики [1,25,26].

Наиболее часто используемым типом соматических клеток в репрограммировании являются фибробласты. Есть ряд различий между фибробластами и ЭСК, и, наоборот, ИПСК имеют похожие характеристики с раковыми клетками, такие как развитие «бессмертной» линии клеток, высокая скорость пролиферации, сходство в сигнатуре экспрессии генов, похожий эпигенетический статус и хромосомная нестабильность. Транскрипционный фактор p53, выполняя роль супрессора опухоли, предотвращает иницирование образования опухоли путем индукции клеточного цикла, старения, восстановления ДНК и

апоптоза. Отсутствие белка p53 или мутация его гена облегчает ядерное репрограммирование, что доказывает участие p53 в дифференцировке и подчеркивает сходство процессов репрограммирования и формирования опухоли. Существует множество методов получения ИПСК. Ниже представлено описание данных методов [1,2,17,22].

Методы индукции плюрипотентности

Относительно легкодоступный источник ИПСК позволит эффективно выводить и культивировать такие ткани *in vitro*. За последние десять лет было предложено множество методов перепрограммирования для нивелирования рисков иммуногенности и онкогенности, повышения эффективности и ускорения кинетики процесса [9,23]. Индукция ИПСК должна приводить к вредным мутациям ДНК, однако недавние исследования опровергли данные опасения и продемонстрировали состоятельность ИПС-клеточной терапии [3].

Способы индукции можно условно разделить на вирусные, невирусные и метод трансгенного удаления. Вирусом могут быть доставлены как гены, так и векторы плюрипотентности.

В классических методах индукции используются вирусы в качестве «доставщиков» перепрограммирующих гены факторов. Эти технологии включают в себя: векторы, которые интегрируются напрямую в геном хозяина, и «носители», такие как лентивирусы и ретровирусы, а также аденовирусы или вирус Сендай, которые не интегрируются. Среди невирусных способов перепрограммирования можно выделить две группы: ДНК / РНК-содержащие методы, основанные на применении нуклеиновой кислоты, а именно ДНК-плазмиды, эписомальная векторная система, минициклы, липосомальная магнификация, матричная РНК, микроРНК и наконец безвирусные и безнуклеиновые методы: применение рекомбинированных белков и малых молекул. Трансгенные методы представлены системами Cre-loxP и PiggyBac.

Вирусные методы с интеграцией векторов

Лентивирусы и ретровирусы используются в качестве векторов, которые самопроизвольно интегрируются в геном клеток. Вследствие чего вероятность изменений в последовательности активных генов клеток остается низкой. Ретровирусная доставка четырех факторов транскрипции: Oct3/4, Sox2, Klf4 и c-Мус («коктейль Яманаки») – стала первым методом перепрограммирования [26,30]. Одним из минусов данного подхода

является использование факторов Klf4 и c-Мус, которые обладают свойством провоцировать онкогенез на моделях подопытных животных, что делает ретровирусный метод неприемлемым для дальнейших клинических исследований [13]. В 2007 году группа исследователей получила человеческие ИПС-клетки посредством лентивирусной векторной интеграции факторов Oct3/4, Sox2, Nanog, and Lin28. Транскрипционные факторы Lin28 и Nanog являются маркерами недифференцированных человеческих эмбриональных стволовых клеток. Они повышают эффективность образования клеток ИПСК из фибробластов человека [30].

Вирусные методы без интеграции векторов

Для разрешения проблем канцерогенеза были разработаны альтернативные методы перепрограммирования с использованием неинтегрирующих аденовирусов. Мышечные фибробласты и клетки печени были перепрограммированы в ИПСК с использованием аденовирусов с четырьмя описанными ранее факторами транскрипции [8].

Также существует метод индукции человеческих ИПСК, в которых эписомальные плазмиды транспортируются неинтегрирующим вирусом Сендай. После применения этот вирус РНК относительно легко выводится из биосистемы [6]. Данный метод продемонстрировал более высокую эффективность индукции плюрипотентных стволовых клеток в сравнении с ретровирусным способом [6,19].

Безвирусные ДНК- и РНК – содержащие методы

ДНК-плазмиды, заключающие в себе перепрограммирующие факторы Яманаки Oct4, Sox2, Klf4 и c-Мус, были предложены для индуцирования человеческих плюрипотентных стволовых клеток. Несмотря на то, что векторы индукции присутствуют в клетке в течение нескольких клеточных циклов, они не интегрируются в геном и не экспрессируют перепрограммирующие факторы, поэтому необходимы повторные трансфекции плазмид [18,29].

Исследования, в которых применялась эписомальная векторная система, продемонстрировали возможность избежать трансгенную интеграцию непосредственно в геном перепрограммируемой человеческой клетки [18]. Ключевая роль данного метода отведена ядерному антигену-1 Эпштейна–Барра (oriP-EBNA1), который без интеграции синхронно с геномом хозяина подвергается внехромосомной репликации [29]. Эта технология была улучшена за счет подавления протеина p53 и

замены с-Мус на нетрансформирующийся L-Мус, что привело к увеличению генерации ИПСК [19,23].

Мини-циклы – это векторы, не связанные с ДНК-несущими плазмидами. Они содержат эукариотический промотор и комплементарную ДНК (сDNA) для экспрессии. Мини-циклы обладают меньшим молекулярным размером, способны трансфектировать более эффективно и обеспечивать более длительную трансгенную экспрессию факторов по сравнению с плазмидами [8].

Липосомальная магнификация основана на самосборке катионных комплексов липидов и плазмид или коротких интерферирующих РНК (siRNA) с магнитными наночастицами железа. Подобные комплексы концентрируются на поверхности клеток и подвергаются воздействию магнитного поля для трансфекции векторов внутрь клетки [15].

Следующим доступным способом репрограммирования является доставка синтетических молекул матричных РНК (мРНК, mRNA), кодирующих четыре фактора Яманаки посредством катионных липидных носителей [27]. Метод был улучшен добавлением мРНК Lin28, культивацией клеток в условиях гипоксии и обогащением культуральной среды вальпроевой кислотой [27,30]. Однако было доказано, что эффективность данного метода ниже по сравнению с «классическими» методами репрограммирования с помощью ретровирусов или вирусов Сендай [3].

Интересным подходом ученых для получения ИПСК стало применение микроРНК (miRNA) [24]. Некоторые типы микроРНК, ассоциированные с ЭСК, участвуют в контроле экспрессии генов, поддерживающих плюрипотентность стволовой клетки. Например, miR-93 может блокировать рецептор TGFb II, повышая тем самым эффективность перепрограммирования. МикроРНК из семейства miR-302 в сочетании с факторами Яманаки улучшает эффективность перепрограммирования человеческих фибробластов [24]. Более того, было доказано, что трансфекция коктейля из miR-200, miR-302 и miR-369 может индуцировать плюрипотентность в клетках человека [14]. Схожие результаты были достигнуты при применении комбинации из miR-302/367 [31].

Безвирусные не ДНК- и РНК – содержащие методы

Доставка рекомбинированных белков, несущих в себе факторы перепрограммирования, в клетки вместо экспрессии генов позволяет значительно снизить риск генетических изменений в процессе получения ИПСК. Од-

нако эффективность этого метода относительно мала [5,11].

Одним из наиболее перспективных методов репрограммирования является применение «малых молекул». Ученые активно изучают виды и функции этих химических соединений, способных проникать через клеточные мембраны. Данные вещества способны осуществлять доставку трансгенной ДНК или напрямую вызывать индукцию ИПСК [5].

Использование «малых молекул» даёт ряд непревзойдённых преимуществ, таких как простота синтеза, простота хранения, быстрота и обратимость процессов. Благодаря обширному спектру структурного разнообразия данных соединений предоставляется возможность модулировать внутриклеточные процессы на эндогенном уровне посредством коррекции их комбинаций и дозировки в определенный промежуток времени [7]. Мышечные фибробласты, нервные стволовые клетки, а также клетки эндотелия кишечника, используя коктейль исключительно из малых молекул, были успешно репрограммированы в ИПСК [7,26]. Однако слабыми сторонами данного метода остаются: низкая эффективность и косвенный риск развития злокачественных новообразований [9].

Помимо возможностей получения и дифференциации ИПСК в специфические типы соматических клеток существует метод, объединивший эти два процесса в один, названный трансдифференцировкой. Это процесс прямой трансформации одного типа зрелой соматической клетки в другую без промежуточной стадии, такой как плюрипотентное состояние или формирование клетки-предшественника. Процесс трансдифференцировки, как правило, происходит путем подавления одной генетической программы с одновременным усилением другой [25]. Например, наиболее широкое применение получил миогенный белок дифференцировки (MyoD), который способен перепрограммировать различные типы клеток в миогенные клетки, превращать клетки печени человека в бета-клетки, клетки поджелудочной железы в гепатоциты или макрофаги, а также фибробласты в нейроны и кардиомиоциты [4,20]. Тем не менее в этих экспериментах предполагается применение ретровируса для сверхэкспрессии специфических факторов транскрипции, что приводит к значительным ограничениям использования полученных клеток в клеточной терапии и регенеративной медицине [4].

Вместе с тем группой ученых из США было предложено применить коктейль из де-

вяти малых молекул (LDN193189, SB431542, TTNPB, Tiazovivin, CHIR99021, VPA, DAPT, SAG, Purmorphamine) для трансдифференцировки астроцитов в функциональные нейроны [20]. Другая группа исследователей доказала, что функциональные кардиомиоциты могут быть получены из фибробластов кожи человека с помощью комбинации других малых молекул (CHIR99021, A83-01, VX01294, AS8351, SC1, Y27632, OAC2, SU16F и JNJ10198409) [21].

Трансгенное удаление

Существуют генетические подходы, которые позволяют удалить трансгены, интегрированные в геном будущих ИПСК – это транспозонные системы Cre-loxP и PiggyBac.

В рекомбинационной системе Cre-loxP одиночные вирусные векторы переносят каскету из четырех факторов транскрипции, которые сконструированы с применением сайтов loxP. В процессе репрограммирования loxP вытесняют интегрированную трансгенную последовательность из генома ИПСК человека [10,12], тем самым нивелируя нежела-

тельные изменения ДНК. Однако некоторая часть остаточных векторных последовательностей сохраняется и может привести к последующим клеточным мутациям [12].

Транспозонная система PiggyBac является более совершенной, чем Cre-loxP. Она позволяет транспортировать крупные фрагменты ДНК, интегрировать их в клеточный геном и затем безопасно удалить, восстановив исходное состояние подверженных интеграции геномных сайтов [28].

Детерминационная изменчивость клеток и процессы регенерации увлекали ученых на протяжении веков. Открытие технологий репрограммирования клеток стало важным этапом в развитии современной медицины. Область применения ИПСК не ограничивается регенеративной медициной. На основе этих клеток создаются модели в сфере испытательной фармакологии или медицинской генетики. Однако остаются нерешенными проблемы клинической безопасности и эффективности методов репрограммирования, что обуславливает необходимость поиска новых решений.

Сведения об авторах статьи:

Биккузин Тимур Ильдусович – аспирант кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: nbvnext00@yandex.ru.

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.

Гарев Ильгиз Фанилевич – аспирант кафедры медицинской реабилитации с курсами нейрохирургии и рефлексотерапии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: ilgiz_gareev@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васькова, Е.А. Феномен «эпигенетической памяти» индуцированных плюрипотентных стволовых клеток / Е.А. Васькова, А.Е. Стекленева, С.П. Медведев, С.М. Закиян // *Acta naturae*. – 2013. – № 4. – С.15-23.
2. Меркулов, В.А. Проблемы и перспективы применения клеточной терапии в клинической практике / В.А. Меркулов, Н.Д. Бунятян, С.М. Радаев // *Ведомости НЦЭСМП*. – 2011. – № 2. – С.35-38.
3. Bhutani K. Whole-genome mutational burden analysis of three pluripotency induction methods / K. Bhutani [et. al.] // *J. Nat Commun*. – 2016. – Vol. 7. – P. 233-242.
4. Cohen D.E. Turning straw into gold: directing cell fate for regenerative medicine / D.E. Cohen [et. al.] // *J. Nat. Rev. Genet*. – 2011. – Vol.12. – P. 243-252.
5. Efe J. The evolving biology of small molecules: controlling cell fate and identity / J.A. Efe, S. Ding // *J. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. – 2011. – Vol. 36. – P. 2208-2221.
6. Fusaki N. Efficient induction of transgene-free human pluripotent stem cells using a vector based on Sendai virus, an RNA virus that does not integrate into the host genome / N. Fusaki [et. al.] // *J. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. – 2009. – Vol. 85. – P. 348-362.
7. Hou P. Pluripotent stem cells induced from mouse somatic cells by small-molecule compounds / P. Hou [et. al.] // *J. Science*. – 2013. – Vol. 341. – P. 651-654.
8. Jia F. A nonviral minicircle vector for deriving human iPS cells / F. Jia [et. al.] // *J. Nat Methods*. – 2010. – Vol. 7. – P. 197-199.
9. Jopling C. Dedifferentiation, transdifferentiation and reprogramming: three routes to regeneration. / C. Jopling [et. al.] // *J. Nat Rev Mol Cell Biol*. – 2011. – Vol. 12. – P. 79-89.
10. Kaji K. Virus-free induction of pluripotency and subsequent excision of reprogramming factors / K. Kaji [et. al.] // *J. Nature*. – 2009. – Vol. 458. – P. 771-775.
11. Kim D. Generation of human induced pluripotent stem cells by direct delivery of reprogramming proteins / D. Kim [et. al.] // *J. Cell Stem Cell*. – 2009. – Vol. 4. – P. 472-476.
12. Loh Y.H. Excision of a viral reprogramming cassette by delivery of synthetic Cre mRNA / Y.H. Loh [et. al.] // *J. Curr Protoc Stem Cell Biol*. – 2012. – Vol. 4. – P. 188-202.
13. Ma T. Progress in the reprogramming of somatic cells / T. Ma [et. al.] // *J. Circ Res*. – 2013. – Vol. 112. – P. 562-574.
14. Miyoshi N. Reprogramming of mouse and human cells to pluripotency using mature microRNAs. / N. Miyoshi [et. al.] // *J. Cell Stem Cell*. – 2011. – Vol. 8 – P. 633-638.
15. Mykhaylyk O. Liposomal magnetofection / O. Mykhaylyk [et. al.] // *J. Methods Mol Biol*. – 2010. – Vol. 605. – P. 487-525.
16. Nie B. Cellular reprogramming: a small molecule perspective / B. Nie [et. al.] // *J. Curr Opin Cell Biol*. – 2012. – Vol. 6 – P. 784-792.
17. Nichols J. Pluripotency in the embryo and in culture / J. Nichols, A. Smith // *J. Cold Spring Harb Perspect Biol*. – 2012. – Vol. 4. – P.103-116.
18. Okita K. Generation of mouse induced pluripotent stem cells without viral vectors / K. Okita [et. al.] // *J. Science*. – 2008. – Vol. 22 – P. 949-953.
19. Okita K. A more efficient method to generate integration-free human iPS cells / K. Okita [et. al.] // *J. Nat Methods*. – 2011. – Vol. 5. – P. 409-412.

20. Sachamitr P. Induced pluripotent stem cells: challenges and opportunities for cancer immunotherapy / P. Sachamitr [et. al.] // J. Front. Immunol. – 2014. – Vol. 5. – P. 48-62.
21. Soda Y. Transdifferentiation of glioblastoma cells into vascular endothelial cells / Y. Soda [et. al.] // J. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2011. – Vol.108. – P. 4274-4280.
22. Shen C.N. Transdifferentiation of pancreas to liver / C.N Shen [et. al.] // J. Mech. Dev. – 2003. – Vol.120. – P. 107-116.
23. Surget S. Uncovering the role of p53 splice variants in human malignancy: a clinical perspective / S. Surget, M.P. Khoury, J.C. Bourdon // J. Onco Targets Ther. – 2006. – Vol. 7. – P.57-58.
24. Subramanyam D. Multiple targets of miR-302 and miR-372 promote reprogramming of human fibroblasts to induced pluripotent stem cells / D. Subramanyam [et. al.] // J. Nat Biotechnol. – 2011. – Vol. 29. – P. 443-448.
25. Takahashi K. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors / K. Takahashi [et. al.] // J. Cell. – 2007. – Vol. 30. – P. 861-872.
26. Takahashi K. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors / K. Takahashi, S. Yamanaka // J. Cell. – 2006. – Vol. 126. – P.663-676.
27. Warren L. Highly efficient reprogramming to pluripotency and directed differentiation of human cells with synthetic modified mRNA / L. Warren [et. al.] // J. Cell Stem Cell. – 2010. – Vol. 7. – P. 618-630.
28. Woltjen K. PiggyBac transposition reprograms fibroblasts to induced pluripotent stem cells / K. Woltjen [et. al.] // J. Nature – 2009. – Vol. 458. – P. 766-770.
29. Yu J. Human induced pluripotent stem cells free of vector and transgene sequences / J. Yu [et. al.] // J. Science. – 2009. – Vol. 324 – P. 797-801.
30. Yu J. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells / J. Yu [et. al.] // J. Science. – 2007. – Vol. 318. – P. 1917-1920.
31. Xiao B. MicroRNA cluster 302-367 enhances somatic cell reprogramming by accelerating a mesenchymal-to-epithelial transition / B. Xiao [et. al.] // J Biol Chem. – 2011. – Vol. 13. – P. 17359-17364.

REFERENCES

1. Vaskova E.A., Stekleneva A.E., Medvedev S.P., Zakian S.M. "Epigenetic Memory" Phenomenon in Induced Pluripotent Stem Cells. Acta Naturae, 2013, vol. 5, No 4. P. 15-21. (in Russ)
2. Merkulov V.A., Bunyatyan N.D., Radaev S.M. Bhutani K. Problems and perspectives of cell therapy in clinical practice. Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 2011, № 2, P. 35-38. (in Russ)
3. Bhutani K. [et. al.] Whole-genome mutational burden analysis of three pluripotency induction methods. J. Nat Commun., 2016, Vol. 7, P. 233-242. (in English)
4. Cohen D.E. [et. al.] Turning straw into gold: directing cell fate for regenerative medicine. J. Nat. Rev. Genet., 2011, Vol.12, P. 243-252. (in English)
5. Efe J., Ding S. The evolving biology of small molecules: controlling cell fate and identity. J. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci., 2011, Vol. 36, P. 2208-2221. (in English)
6. Fusaki N. [et. al.] Efficient induction of transgene-free human pluripotent stem cells using a vector based on Sendai virus, an RNA virus that does not integrate into the host genome. J. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci., 2009, Vol. 85. P. 348-362. (in English)
7. Hou P. [et. al.] Pluripotent stem cells induced from mouse somatic cells by small-molecule compounds. J. Science. 2013. Vol. 341. P. 651-654. (in English)
8. Jia F. [et. al.] A nonviral minicircle vector for deriving human iPS cells. J. Nat Methods. 2010. Vol. 7. P. 197-199. (in English)
9. Jopling C. [et. al.] Dedifferentiation, transdifferentiation and reprogramming: three routes to regeneration. J. Nat Rev Mol Cell Biol. 2011. Vol. 12. P. 79-89. (in English)
10. Kaji K. [et. al.] Virus-free induction of pluripotency and subsequent excision of reprogramming factors. J. Nature. 2009. Vol. 458. P. 771-775. (in English)
11. Kim D. [et. al.] Generation of human induced pluripotent stem cells by direct delivery of reprogramming proteins. J. Cell Stem Cell. 2009. Vol. 4. P. 472-476. (in English)
12. Loh Y.H. [et. al.] Excision of a viral reprogramming cassette by delivery of synthetic Cre mRNA. J. Curr Protoc Stem Cell Biol. 2012. Vol. 4. P. 188-202. (in English)
13. Ma T. [et. al.] Progress in the reprogramming of somatic cells. J. Circ Res. 2013. Vol. 112. P. 562-574. (in English)
14. Miyoshi N. [et. al.] Reprogramming of mouse and human cells to pluripotency using mature microRNAs. J. Cell Stem Cell. 2011. Vol. 8. P. 633-638. (in English)
15. Mykhaylyk O. [et. al.] Liposomal magnetofection. J. Methods Mol Biol. 2010. Vol. 605. P. 487-525. (in English)
16. Nie B. [et. al.] Cellular reprogramming: a small molecule perspective. J. Curr Opin Cell Biol. 2012. Vol. 6 P. 784-792. (in English)
17. Nichols J., Smith A. Pluripotency in the embryo and in culture. J. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2012. Vol. 4. P.103-116. (in English)
18. Okita K. [et. al.] Generation of mouse induced pluripotent stem cells without viral vectors. J. Science. 2008. Vol. 22. P. 949-953. (in English)
19. Okita K. [et. al.] A more efficient method to generate integration-free human iPS cells. J. Nat Methods. 2011. Vol. 5. P. 409-412. (in English)
20. Sachamitr P. [et. al.] Induced pluripotent stem cells: challenges and opportunities for cancer immunotherapy. J. Front. Immunol. 2014. Vol. 5. P. 48-62. (in English)
21. Soda Y. [et. al.] Transdifferentiation of glioblastoma cells into vascular endothelial cells. J. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2011. Vol.108. P. 4274-4280. (in English)
22. Shen C.N. [et. al.] Transdifferentiation of pancreas to liver. J. Mech. Dev. 2003. Vol.120. P. 107-116. (in English)
23. Surget S., Khoury M.P., Bourdon J.C. Uncovering the role of p53 splice variants in human malignancy: a clinical perspective. J. Onco Targets Ther. 2006. Vol. 7. P.57-58. (in English)
24. Subramanyam D. [et. al.] Multiple targets of miR-302 and miR-372 promote reprogramming of human fibroblasts to induced pluripotent stem cells. J. Nat Biotechnol. 2011. Vol. 29. P. 443-448. (in English)
25. Takahashi K. [et. al.] Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. J. Cell. 2007. Vol. 30. P. 861-872. (in English)
26. Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. J. Cell. 2006. Vol. 126. P.663-676. (in English)
27. Warren L. [et. al.] Highly efficient reprogramming to pluripotency and directed differentiation of human cells with synthetic modified mRNA. J. Cell Stem Cell. 2010. Vol. 7. P. 618-630. (in English)
28. Woltjen K. [et. al.] PiggyBac transposition reprograms fibroblasts to induced pluripotent stem cells. J. Nature. 2009. Vol. 458. P. 766-770. (in English)
29. Yu J. [et. al.] Human induced pluripotent stem cells free of vector and transgene sequences. J. Science. 2009. Vol. 324. P. 797-801. (in English)

30. Yu J. [et. al.] Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. J. Science. – 2007. Vol. 318. P. 1917-1920. (in English)
31. Xiao B. [et. al.] MicroRNA cluster 302-367 enhances somatic cell reprogramming by accelerating a mesenchymal-to-epithelial transition. J Biol Chem. 2011. Vol. 13. P. 17359-17364. (in English)

УДК 616.155.194-07

© Г.А. Дудина, С.В. Семочкин, Б.А. Бакиров, 2018

Г.А. Дудина¹, С.В. Семочкин², Б.А. Бакиров³

РИСК-АДАПТИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ

¹ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» ДЗМ, г. Москва

²ФГБОУ ВО «Российский национальный медицинский исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

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

Миелодиспластические синдромы (МДС) – гетерогенная группа клональных гематологических опухолей, объединяемых общим происхождением из стволовой гемопоэтической клетки, которые характеризуются неэффективным кроветворением в результате избыточного апоптоза созревающих гемопоэтических клеток костного мозга. Ключевую роль в возникновении патологического клона клеток при МДС играют эпигенетические изменения. Частота встречаемости МДС в России составляет около 2,0 случая на 100000 населения и увеличивается с возрастом. Текущая классификация МДС была пересмотрена экспертами ВОЗ в 2016 году. Выбор оптимальной терапии определяется морфологическим вариантом МДС, степенью риска трансформации в острые миелоидные лейкозы (ОМЛ), возрастом и общим состоянием пациента. Леналидомид – противоопухолевый иммуномодулятор, который показал высокую клиническую активность, в том числе достижение трансфузионной независимости и цитогенетических ответов у пациентов с МДС с делецией длинного плеча хромосомы 5 (5q-). Гипометилирующий препарат азациитидин по сравнению с традиционной терапией пролонгирует общую выживаемость пациентов с МДС высокого риска. В данной статье мы комментируем новую классификацию ВОЗ, особенности оценки прогноза, механизмы действия леналидомид и гипометилирующих агентов, а также обсуждаем новые клинические данные по применению этих препаратов в лечении МДС.

Ключевые слова: миелодиспластические синдромы, IPSS-R, леналидомид, азациитидин, децитабин.

G.A. Dudina, S.V. Semochkin, B.A. Bakirov

RISK-ADAPTED THERAPY OF MYELODYSPLASTIC SYNDROMES

Myelodysplastic syndromes (MDS) are a heterogeneous and complex group of clonal hematological neoplasms arising from a hematopoietic stem cell, and characterized by ineffective hematopoiesis, resulting from increased apoptosis in the bone marrow. Epigenetic changes are reported as key mutations in the case of MDS. Its incidence in Russia is documented as 2.0 new MDS diagnoses per 100,000 people and its incidence increases with age. Current diagnostic WHO classification of MDS was revised in 2016. The choice of therapy depends on the morphological MDS subtypes, the risk of its transformation into acute myeloid leukemia, age and general condition of the patient. Lenalidomide is an antineoplastic drug with the most impressive clinical activity, including achievement of transfusion independence and cytogenetic responses in MDS patients who harbor a deletion of the long arm of chromosome 5 (5q-). The hypomethylating agent azacitidine prolongs survival among patients with higher risk MDS compared with conventional care. In this article, we review the new classification of WHO, features of estimating the prognosis, mechanisms of action of lenalidomide and hypomethylating agents, and also discuss the most recent clinical data regarding its use in patients with MDS.

Key words: myelodysplastic syndromes, IPSS-R, lenalidomide, azacitidine, decitabine.

Миелодиспластические синдромы (МДС) – гетерогенная группа клональных гематологических опухолей, объединяемых общим происхождением из стволовой гемопоэтической клетки. Помимо возникновения драйверных онкогенных мутаций ключевую роль в возникновении патологического клона также играют эпигенетические изменения, включающие гиперметилирование ДНК, деметилирование гистонов и корегуляцию транскрипции [1]. МДС характеризуется неэффективным гемопоэзом, являющимся следствием избыточного апоптоза созревающих гемопоэтических клеток костного мозга. Заболевание проявляется цитопениями одной или более миелоидных линий, морфологическими признаками дисплазии этих клеток, увеличением количества бластных клеток в крови и/или кост-

ном мозге вплоть до 20%, характерными цитогенетическими молекулярно-генетическими нарушениями и риском трансформации в острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) [2].

Эпидемиология

По данным регистра SEER заболеваемость МДС в США в 2010 году составляла 3,4 новых случая на 100000 населения [3]. В Нидерландах – 2,3 и 2,8 случая на 100000 населения в 2001-2005 и 2006-2010 годах соответственно с максимальной частотой у пациентов ≥80 лет – 32,1 случая [4]. Сведения по эпидемиологии МДС в целом по России отсутствуют. В Москве в 2010 году МДС был впервые диагностирован у 201 пациента, заболеваемость составила 2,0 случая на 100000 населения. Медиана возраста – 71,5 (разброс 23,9-93,7) года. Максимальная заболеваемость за-

регистрирована среди лиц пожилого и старческого возраста –10,6 (75-79 лет) и 10,3 (80-85 лет) случая на 100000 населения соответствующего возраста [5].

Классификация

В 2016 году с учетом быстро накапливающихся данных по генетике, морфологии и прогнозу экспертами ВОЗ была пересмотрена классификация МДС [6]. В настоящее время рекомендуется выделение следующих вариантов заболевания:

МДС с однолинейной дисплазией (MDS-SLD)

МДС с мультилинейной дисплазией (MDS-MLD)

МДС с кольцевыми сидеробластами (MDS-RS):

с однолинейной дисплазией (MDS-RS-SLD)

с мультилинейной дисплазией (MDS-RS-MLD)

МДС с изолированной del(5q)

МДС с избытком бластов (MDS-EB): MDS-EB-1 и MDS-EB-2

МДС неклассифицированный (MDS-U):

с 1% бластов в крови

с однолинейной дисплазией и панцитопенией

основанный на цитогенетических находках

Рефрактерная цитопения детского возраста

Ключевым изменением классификации МДС 2016 года стала новая интерпретация тяжести и специфичности отдельных цитопений. Выделение отдельных вариантов цитопений для определения отдельных форм МДС как было ранее не имеет принципиального значения, поскольку морфологические признаки дисплазии не коррелирует с тем, в каком ростке кроветворения возникают клинически значимые цитопении. По этой причине термины «рефрактерная анемия» или «рефрактерная цитопения» были заменены определением «миелодиспластический синдром» с соответствующим уточнением, в частности МДС с однолинейной или мультилинейной дисплазией, с кольцевыми сидеробластами, с избытком бластов или делецией длинного плеча хромосомы 5. Рефрактерная анемия детского возраста без изменений перешла из предыдущей классификации.

Значительной модификации подверглись критерии диагностики миелоидных опухолей, характеризующихся расширением эритроидного ростка (>50 % всех клеток костного мозга). В настоящее время при под-

счете процентного содержания бластов при всех миелоидных опухолях проводить расчет рекомендуется на общее число всех ядродержащих клеток без исключения клеток эритроидного ряда как делалось ранее. Это исключает гипердиагностику острого эритроидного лейкоза в ущерб части очевидных случаев МДС с избытком бластов.

Выявление характерных генетических поломок является важным критерием при постановке диагноза МДС, даже в том случае, если не выполняются морфологические критерии диагностики. В таких случаях генетическая поломка должна быть обнаружена при стандартном цитогенетическом исследовании, а не при FISH-исследовании или секвенировании ДНК. Такие изменения кариотипа, как +8, -Y или del(20q) при отсутствии других критериев МДС, не являются диагностически значимыми. Несмотря на увеличение данных о прогностической значимости отдельных генетических поломок, пока только del(5q) остается единственным цитогенетическим маркером, позволяющим диагностировать отдельный подтип МДС. Диагноз МДС с del(5q) может быть установлен не только в ситуации, когда это единственная находка, но и в сочетании с еще одной любой хромосомной аберрацией за исключением моносомии 7-й хромосомы или del(7q). Стандартное цитогенетическое исследование костного мозга является обязательным при диагностике МДС.

Классификация МДС с кольцевыми сидеробластами также была пересмотрена. Следует отметить, что появление кольцевых сидеробластов часто сопряжено с мутациями гена SF3B1. Данная поломка ассоциируется с благоприятным прогнозом. Согласно новой классификации эта группа МДС включает в себя не только эритроидную дисплазию с кольцевыми сидеробластами, но и случаи мультилинейной дисплазии без избытка бластных клеток и изолированного 5q- синдрома. Непосредственно количество сидеробластов при МДС с кольцевыми сидеробластами не является прогностически значимым. Диагноз МДС с КС может быть установлен при обнаружении мутации SF3B1, даже если количество кольцевых сидеробластов <5%, в то время как при отсутствии данной мутации диагноз устанавливается в том случае, если КС >15%.

Выбор оптимальной терапии

Выбор оптимальной терапии определяется морфологическим вариантом МДС, степенью риска трансформации в ОМЛ, возрастом и общим состоянием пациента. Наиболее продвинутому прогностическим инструментом

при МДС является пересмотренная Международная прогностическая балльная система (IPSS-R, 2012), предусматривающая разделение пациентов на 5 групп риска [7]. Во внимание принимаются процент бластных клеток в костном мозге (<2%, 2,0-4,9%, 5,0-9,9% и >10%), вариант цитогенетических аберраций (5 прогностических категорий), глубина и число периферических цитопений. Для практических целей удобен онлайн калькулятор MDSFoundation, содержащий всю справочную информацию [8].

Терапия МДС низкого риска

Применительно к МДС низкого риска (очень низкий, низкий и промежуточный риск по IPSS-R) одной из опций лечения рефрактерных анемий является назначение препаратов эритропоэтина (дарбэпоэтин альфа, эпоэтин альфа). Частота ответа на эритропоэтины при МДС составляет около 20%. Предикторами ответа являются уровень эндогенного эритропоэтина ≤ 500 мЕ/мл и отсутствие высокой гемотрансфузионной зависимости [9]. Иммуносупрессивная терапия антитимоцитарным глобулином (АТГ) и циклоспорином А может быть эффективной опцией для пациентов моложе 60 лет с высоким уровнем эндогенного эритропоэтина (> 500 мЕ/мл), гипоклеточной морфологией костного мозга, в случае экспрессии антигена HLA-DR15 или обнаружения клона пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ). В случае МДС с del(5q) применение леналидомида является самой эффективной терапевтической опцией [10]. Заместительная терапия препаратами крови остается важным методом коррекции рефрактерных анемий, но в свою очередь является причиной перегрузки посттрансфузионным железом. Хелаторная терапия (деферазирокс) – один из ключевых элементов сопроводительной терапии пациентов, получивших большое количество трансфузий донорских эритроцитов [11].

Клинические данные по применению леналидомида

Леналидомид – препарат из группы иммуномодулирующих лекарственных средств (IMiDs), обладающий широким спектром иммунорегулирующей, противовоспалительной, противоопухолевой и антиангиогенной активностей. Механизм действия препарата при МДС объясняется прямым селективным цитостатическим эффектом на патологический клон клеток с del(5q) и стимуляцией нормальных эритроидных предшественников [11].

В исследовании MDS-004 (фаза 3) по оценке эффективности леналидомида было

включено 205 трансфузионно-зависимых пациентов (потребность ≥ 2 ед. эритроцитарной массы за 8 нед.) с МДС низкого риска с del(5q) [16]. Больных рандомизировали на группы, в которых проводили терапию леналидомидом в дозе 10 или 5 мг/сут или плацебо. Препарат давали с 1-го по 21-й день, повторяя циклы каждые 28 дней. Независимость от трансфузий была документирована в 56%, 43% и 6% случаев соответственно ($p < 0,001$ по сравнению с плацебо). Частота цитогенетических ответов напрямую зависела от дозы леналидомида: 50%, 25% и 0% ($p < 0,001$ по сравнению с плацебо). Медиана времени до трансформации (ВДТ) в ОМЛ не была достигнута ни в одной группе, а медиана ОБ не различалась. Самыми частыми нежелательными явлениями 3-4-й степеней были: нейтропения (75%, 74% и 15% случаев); тромбоцитопения (41, 33 и 1,5%) и тромбозы глубоких вен (6%, 1% и 0%). В качестве предикторов ответа на терапию были идентифицированы число тромбоцитов на момент начала терапии $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$ (HR=2,5; $p=0,0008$) и доза леналидомида 10 мг против 5 мг (HR=1,1; $p < 0,0001$). Негативное прогностическое значение имели высокая исходная потребность в гемотрансфузиях (OR=0,8; $p < 0,0001$) и наличие дополнительных хромосомных аберраций помимо del(5q) (OR=0,5; $p=0,0197$) [12].

Леналидомид одобрен для лечения МДС низкого риска с изолированной или комбинированной с другими аберрациями del(5q) в США и странах Евросоюза. Регистрация леналидомида с данными показаниями ожидается в России в 2018 году.

Терапия МДС высокого риска

МДС высокого риска (промежуточный, высокий и очень высокий риск по IPSS-R) манифестируют с мультилинейных цитопений, значительного повышения количества бластных клеток в костном мозге, неблагоприятных цитогенетических аберраций, быстрой трансформацией в ОМЛ и ограниченной ОБ [13]. Единственной терапевтической опцией, обладающей курабельным потенциалом в данной ситуации, является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) [7]. К сожалению, рецидивы МДС и смертность, связанная непосредственно с процедурой трансплантации, включая острую и хроническую реакцию трансплантат против хозяина, являются факторами, ограничивающими ее применение [14]. Пациенты старше 55-60 лет, составляющие основную популяцию больных с МДС, как правило, не рас-

считаются в качестве кандидатов для трансплантации.

При невозможности проведения алло-ТГСК стандартом является эпигенетическая терапия. Азацитидин (5-азацитидин) и децитабин (5-аза-2'-дезоксидецицитидин) относятся к классу гипометилирующих агентов или ингибиторов ДНК-метилтрансферазы (DNMT), фермента, отвечающего за метилирование вновь синтезируемой ДНК [15]. Инкорпорирование 5-азануклеотидов в ДНК приводит к разрыву её связей с DNMT и последующему протеосомному расщеплению фермента. Угнетение активности DNMT вызывает понижение степени метилирования ДНК в дочерних клетках, образующихся в результате деления исходной клетки-мишени [15].

Клинические данные по применению азацитидина

В исследование CALGB9221 был включен 191 пациент со всеми морфологическими вариантами МДС, включая промежуточный-2 и высокий риск по IPSS (46%) [16]. Рандомизация проводилась на два рукава: либо азацитидин в дозе 75 мг/м² подкожно в течение 7 дней каждые 28 дней не менее 4-х циклов (n = 99); либо лучшую сопроводительную терапию (ЛСТ) в течение 4-х месяцев (n = 92). На терапию азацитидином ответили 60% пациентов, из них полной ремиссии (ПР) достигли 7%, частичной ремиссии (ЧР) – 16% и гематологического улучшения (ГУ) – 37%. В группе ЛСТ только у 5% было документировано лишь ГУ. Прогрессирование в ОМЛ как первое неблагоприятное событие имело место в 15% случаев на азацитидине против 38% на традиционном лечении (p=0,001). Медиана времени до трансформации (ВДТ) в ОМЛ также оказалась лучше в группе азацитидина: 21 месяц против 13 месяцев (p=0,007). Поскольку по условиям протокола по истечении первых 4 месяцев пациенты из группы ЛСТ могли получать азацитидин, достоверной разницы ОВ в группах не наблюдалось.

В протокол AZA-001 было включено 358 пациентов с МДС преимущественно промежуточного-2 и высокого риска по IPSS (89%) [16]. Дизайн протокола предусматривал рандомизацию пациентов на группы, в которых назначали или терапию азацитидином в дозе 75 мг/м² подкожно в течение 7 дней каждые 28 дней (n = 179), или один из трех методов стандартного лечения (n = 179). Вариант терапии сравнения исследователь определял до процедуры рандомизации. В результате чего 105 (59%) пациентов получили ЛСТ, 49 (27%) – малые дозы цитарабина (МДЦ) и 25

(14%) – схему «7+3». Медиана количества циклов для азацитидина составила 9, для МДЦ – 4.

В группе азацитидина ПР достигли 17% пациентов и 8% в группе стандартной терапии (p=0,015), ЧР (12 и 4%; p=0,0094) и ГУ (49 и 29%; p<0,0001). Медиана ВДТ в ОМЛ также была выше при терапии азацитидином (17,8 месяца против 11,5 месяца; p<0,0001). Ключевым выводом исследования стало значимое улучшение ОВ, которое ассоциировалось с применением азацитидина: медиана ОВ 24,5 месяца против 15,0 месяца (p=0,0001); 2-летняя ОВ – 50,8% против 26,2% (p<0,0001) [34]. Наиболее частыми нежелательными явлениями 3-4-й степеней в группе азацитидина были периферические цитопении (нейтропения 91%, тромбоцитопения 85%, анемия 57%), однако не было никаких различий по сравнению с низкими дозами цитарабина (89, 96 и 77% соответственно) или схемой «7+3» (90, 95 и 58% соответственно) [17].

Клинические данные по применению децитабина

В исследование D-0007 (фаза 3) было включено 170 пациентов с МДС (промежуточный-2 и высокий риск по IPSS – 70%), которых рандомизировали получать децитабин или ЛСТ [33]. Децитабин назначался в дозе 15 мг/м² 3 раза в сутки каждые 6 недель в 1-3 дни. Полной ремиссии и ЧР достигли 9 и 8% пациентов в группе децитабина. В контроле ответов не было. Полный цитогенетический ответ зафиксирован в 35 и 10% случаев соответственно. Медиана ВДТ в ОМЛ или смерти были выше для децитабина по сравнению с ЛСТ (12,0 месяца против 6,8 месяца; p=0,03). Преимущества по медиане ОВ не было (14,0 месяца против 14,9 месяца; p=0,636).

В другое исследование 06011 (фазы) включили 233 пациента со всеми вариантами МДС (промежуточный-2 и высокий риск по IPSS – 93%), которых также рандомизировали получать децитабин или ЛСТ [18]. Согласно условиям протокола, больные получали 8 циклов терапии плюс дополнительно еще 2 цикла в случае достижения ПР. Применение децитабина сопровождалось значимым улучшением медианы выживаемости, свободной от прогрессирования (6,6 месяца против 3,0 месяца, p=0,004) и снижением риска трансформации в ОМЛ в течение первого года (22% против 33%, p=0,036). Вместе с тем не было получено улучшения ни в отношении медианы ОВ (10,1 месяца против 8,5 месяца, p=0,38), ни в отношении ВДТ в ОМЛ (8,8 месяца против 6,1 месяца, p=0,24). Наиболее частыми нежелатель-

ными явлениями 3-4-й степеней были фебрильная нейтропения (25 и 7%) и инфекционные осложнения (58 и 50%) [19].

Заключение

Несмотря на несомненный успех в терапии МДС, остается множество нерешенных проблем. Эффективность стандартной химиотерапии ограничена. Возможности реализации аллогенной ТГКС ограничены пожилым возрастом большинства пациентов и сопутствующей патологией.

Для пациентов с МДС низкого риска реализовано несколько терапевтических решений. В случае МДС с del(5q) с трансфузионнозависимой анемией оптимальным решением является назначение леналидомида. Пациентам без del(5q) для коррекции анемии могут назначаться препараты эритропоэтинового ряда (дарбэпоэтин альфа, эпоэтин альфа). Оптимальный ответ следует ожидать у пациентов с низким уровнем эндогенного эритропоэтина (≤ 500 мЕ/мл) и низкой потребностью в гемотрансфузиях. В ситуации МДС с гипоклеточной морфологией костного мозга и низким числом бластных клеток в костном мозге пациентам моложе 60 лет оправдано проведение комбинированной иммуносупрес-

сивной терапии АТГ и циклоспорином А. Пациентам с МДС низкого риска без del(5q), не ответившим на вышеперечисленные опции, а также в случае клинически значимой нейтропении и/или тромбоцитопении целесообразно назначение гипометилирующих агентов (азациитидин, децитабин).

Всем больным с МДС высокого риска моложе 65-70 лет при наличии совместимого донора следует рассматривать возможность проведения аллогенной ТГКС. Больным старше 55 лет оптимально проводить трансплантацию со сниженной интенсивностью кондиционирования. Обнадеживающим подходом является применение гипометилирующих агентов с целью циторедукции перед трансплантацией. Пациенты с МДС высокого риска, которые не подходят для трансплантации, должны получать лечение гипометилирующими агентами (азациитидин, децитабин). Азациитидин на сегодняшний день является единственным препаратом, увеличивающим ОБ по сравнению со всеми другим нетрансплантационными методами лечения. Создание новых эффективных комбинаций на основе новых препаратов представляется ближайшей перспективой совершенствования технологий лечения МДС.

Сведения об авторах статьи:

Дудина Галина Анатольевна – к.м.н., старший научный сотрудник отдела онкогематологии и вторичных иммунодефицитных заболеваний ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова. Адрес: 111024, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86. E-mail: dudina_gal@mail.ru.

Семочкин Сергей Вячеславович – д.м.н., профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии, руководитель Университетской клиники гематологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1. E-mail: s.semochkin@gmail.com.

Бакиров Булат Ахатович – д.м.н., доцент, и.о. зав. кафедрой госпитальной терапии № 2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: bakirovb@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

- Dussiau C. Mechanisms underlying the heterogeneity of myelodysplastic syndromes / C. Dussiau, M. Fontenay // Exp Hematol. - 2018. - Vol. 58. - P. 17-26.
- Zini G. Diagnostics and Prognostication of Myelodysplastic Syndromes // Ann Lab Med. - 2017. - Vol. 37(6). - P. 465-474.
- Sekeres M.A. The epidemiology of myelodysplastic syndromes // Hematol Oncol Clin North Am. - 2010. - Vol. 24(2). - P. 287-294.
- Trends in incidence, initial treatment and survival of myelodysplastic syndromes: a population-based study of 5144 patients diagnosed in the Netherlands from 2001 to 2010 / A.G. Dinmohamed. [et al.]. // Eur J Cancer. - 2014. - Vol. 50(5). - P. 1004-1012.
- Semochkin S. Clinical and epidemiological characteristics of myelodysplastic syndromes in adults / S. Semochkin, T. Tolstykh, G. Dudina, O. Fink // Georgian Med News. - 2016. - Vol. 252. - P. 108-115.
- The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia / D.A. Arber [et al.]. // Blood. - 2016. - Vol. 127(3). - P. 2391-2405.
- Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes / P.L. Greenberg [et al.]. // Blood. - 2012. - Vol. 120(12). - P.2454-2465.
- Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) for Myelodysplastic Syndromes Risk Assessment Calculator [Electronic issue] // URL: <https://www.mds-foundation.org/ipss-r-calculator/> (Application date: 20.03.2018).
- A phase 3 randomized placebo-controlled trial of darbepoetin alfa in patients with anemia and lower-risk myelodysplastic syndromes / U. Platzbecker [et al.]. // Leukemia. - 2017. - Vol. 31(9). - P.1944-1950.
- Immunosuppressive therapy for patients with myelodysplastic syndrome: a prospective randomized multicenter phase III trial comparing antithymocyte globulin plus cyclosporine with best supportive care--SAKK 33/99 / J.R. Passweg [et al.]. // J Clin Oncol. - 2011. - Vol. 29. - P. 303-309.
- CONIFER - Non-Interventional Study to Evaluate Therapy Monitoring During Deferasirox Treatment of Iron Toxicity in Myelodysplastic Syndrome Patients with Transfusional Iron Overload / H.R. Bruch [et al.]. // Oncol Res Treat. - 2016. - Vol. 39(7-8). - P. 424-431.
- Outcomes in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with isolated deletion 5q treated with lenalidomide: a subset analysis from the MDS-004 study / A. Giagounidis [et al.]. // Eur J Haematol. - 2014. - Vol. 93(5). - P. 429-438.
- Lenalidomide Stabilizes the Erythropoietin Receptor by Inhibiting the E3 Ubiquitin Ligase RNF41 / A.A. Basiorka [et al.]. // Cancer Res. - 2016. - Vol. 76(12). - P. 3531-3540.
- Individual outcome prediction for myelodysplastic syndrome (MDS) and secondary acute myeloid leukemia from MDS after allogeneic hematopoietic cell transplantation / M. Heuser [et al.]. // Ann Hematol. - 2017. - Vol. 96(8). - P.1361-1372.

15. Kuo H.K. 5-Azacytidine induced methyltransferase-DNA adducts block DNA replication in vivo / H.K. Kuo, J.D. Griffith, K.N. Kreuzer // *Cancer Res.* - 2007. - Vol. 67. - P. 8248-8254.
16. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B / L.R. Silverman [et al.]. // *J Clin Oncol.* 2002. - Vol. 20. - P. 2429-2440.
17. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study / P.F. Enaux [et al.] // *Lancet Oncol.* - 2009. - Vol. 10. - P. 223-232.
18. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study / H. Kantarjian [et al.] // *Cancer.* - 2006. - Vol. 106. - P. 1794-1803.
19. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group / M. Lübbert [et al.]. // *J Clin Oncol.* - 2011. - Vol. 29. - P. 1987-1996.

REFERENCES

1. Dussiau C., Fontenay M. Mechanisms underlying the heterogeneity of myelodysplastic syndromes. *Exp Hematol.* 2018. Vol. 58. P. 17-26. (in English)
2. Zini G. Diagnostics and Prognostication of Myelodysplastic Syndromes. *Ann Lab Med.* 2017. Vol. 37(6). P. 465-474. (in English)
3. Sekeres M.A. The epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2010. Vol. 24(2). P. 287-294. (in English)
4. Dinmohamed A.G., Visser O., van Norden Y. [et al.] Trends in incidence, initial treatment and survival of myelodysplastic syndromes: a population-based study of 5144 patients diagnosed in the Netherlands from 2001 to 2010. *Eur J Cancer.* 2014. Vol. 50(5). P. 1004-1012. (in English)
5. Semochkin S., Tolstykh T., Dudina G., Fink O. Clinical and epidemiological characteristics of myelodysplastic syndromes in adults. *Georgian Med News.* 2016. Vol. 252. P. 108-115. (in English)
6. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. [et al.] The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016. Vol. 127(3). P. 2391-2405. (in English)
7. Greenberg P.L., Tuechler H., Schanz J. [et al.] Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2012. Vol. 120(12). P.2454-2465. (in English)
8. Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) for Myelodysplastic Syndromes Risk Assessment Calculator [Electronic issue]. URL: <https://www.mds-foundation.org/ipss-r-calculator/> (Application date: 20.03.2018). (in English)
9. Platzbecker U., Symeonidis A., Oliva E.N. [et al.] A phase 3 randomized placebo-controlled trial of darbepoetin alfa in patients with anemia and lower-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia.* 2017. Vol. 31(9). P.1944-1950. (in English)
10. Passweg J.R., Giagounidis A.A., Simcock M. [et al.]. Immunosuppressive therapy for patients with myelodysplastic syndrome: a prospective randomized multicenter phase III trial comparing antithymocyte globulin plus cyclosporine with best supportive care--SAKK 33/99. *J Clin Oncol.* 2011. Vol. 29. P. 303-309. (in English)
11. Giagounidis A., Mufti G.J., Mittelman M. [et al.]. Outcomes in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with isolated deletion 5q treated with lenalidomide: a subset analysis from the MDS-004 study. *Eur J Haematol.* 2014. Vol. 93(5). P. 429-438. (in English)
12. Bruch H.R., Dencausse Y., Heßling J., et al. CONIFER - Non-Interventional Study to Evaluate Therapy Monitoring During Deferasirox Treatment of Iron Toxicity in Myelodysplastic Syndrome Patients with Transfusional Iron Overload. *Oncol Res Treat.* 2016. Vol. 39(7-8). P. 424-431. (in English)
13. Basiorka A.A., McGraw K.L., De Ceuninck L. [et al.]. Lenalidomide Stabilizes the Erythropoietin Receptor by Inhibiting the E3 Ubiquitin Ligase RNF41. *Cancer Res.* 2016. Vol. 76(12). P. 3531-3540. (in English)
14. Heuser M., Gabdoulline R., Löffeld P. [et al.]. Individual outcome prediction for myelodysplastic syndrome (MDS) and secondary acute myeloid leukemia from MDS after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Ann Hematol.* 2017. Vol. 96(8). P.1361-1372. (in English)
15. Kuo H.K., Griffith J.D., Kreuzer K.N. 5-Azacytidine induced methyltransferase-DNA adducts block DNA replication in vivo. *Cancer Res.* 2007. Vol. 67. P. 8248-8254. (in English)
16. Silverman L.R., Demakos E.P., Peterson B.L. [et al.]. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol.* 2002. Vol. 20. P. 2429-2440. (in English)
17. Fenaux P., Mufti G.J., Hellstrom-Lindberg E. [et al.]. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol.* 2009. Vol. 10. P. 223-232. (in English)
18. Kantarjian H., Issa J.P., Rosenfeld C.S. [et al.]. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. *Cancer.* 2006. Vol. 106. P. 1794-1803. (in English)
19. Lübbert M., Suci S., Baila L. et al. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group. *J Clin Oncol.* 2011. Vol. 29. P. 1987-1996. (in English)

УДК 616.5 - 078

© О.Н. Зайнуллина, З.Р. Хисматуллина, 2018

О.Н. Зайнуллина, З.Р. Хисматуллина
**ВОЗМОЖНОСТИ ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ
 ПРИ АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗАХ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа*

В представленном обзоре литературы приведены данные об инструментальных методах оценки морфофункционального состояния кожи, применяемых для диагностики аллергодерматозов. Общепринятым методом изучения морфологии кожи является биопсия. Главными недостатками гистологического метода являются инвазивность с исходом в рубец и возможные осложнения (вторичное инфицирование). Ограниченные возможности и относительная безопасность гистологиче-

ского метода обусловили внедрению неинвазивных органосохраняющих методов исследования: конфокальная сканирующая лазерная микроскопия кожи, ультразвуковое исследование, оптическая когерентная томография, методы измерения трансэпидермальной потери воды. В статье приведены данные о методах, которые позволяют повысить точность в установлении диагноза и объективизировать оценку эффективности лечения аллергодерматозов. Совершенствование прижизненных методов морфофункционального исследования кожи, которые позволяют определить состояние кожи как в очагах, так и вне очагов поражения, оценить эффективность лечения, является основой персонализированной дерматологии.

Ключевые слова: дерматология, морфология кожи, аллергодерматозы, инструментальные методы диагностики, неинвазивные методы исследования.

O.N. Zainullina, Z.R. Khismatullina
**POSSIBILITIES OF INSTRUMENTAL DIAGNOSTICS
 FOR ALLERGODERMATHOSIS**

The presented review contains data on instrumental methods of assessment the morphofunctional state of the skin, used for allergodermathosis diagnostics. A common method of studying the morphology of the skin is biopsy. The main disadvantages of the histological method are the invasiveness with a scar as an outcome and possible complications (secondary infection). Limited capabilities and relative safety of the histological method led to the introduction of non-invasive organ-preserving research methods: confocal skin laser scanning microscopy, ultrasound investigation, optical coherence tomography, methods for measuring transepidermal water loss. The article contains data on methods that allow to increase the accuracy in diagnosis and to objectify the evaluation of effectiveness of allergodermathosis treatment. The improvement of intravital methods of morphofunctional skin study, allowing to determine the condition of the skin inside and outside of the lesion focus and to assess the treatment effectiveness, is the basis of a personified dermatology.

Key words: dermatology, skin morphology, allergodermathosis, instrumental diagnostics methods, non-invasive research methods.

Решением задачи персонализации терапии, а также оценки эффективности и безопасности лечения с учетом объективного состояния кожи, может быть только применение инструментальных методов изучения морфологии кожи [1], которые подразделяются на инвазивные и неинвазивные. Один из основных методов исследования морфофункционального состояния кожи – это эксцизионная или инцизионная биопсии, которые позволяют изучать морфологию ткани на клеточном уровне.

Согласно гистологическим исследованиям воспалительных дерматозов несоответствие ранее установленных диагнозов результатам гистологической диагностики составило 21%. В 7% случаев предварительный клинический диагноз впервые был установлен только после проведения гистологического исследования [2]. К окончанию терапевтического лечения и при регрессе клинических проявлений морфологические исследования состояния кожи у больных хроническими дерматозами демонстрируют остаточные признаки патоморфологического процесса [3], что при преждевременном окончании лечения может служить причиной склонности к рецидивам. Внедрение гистологической диагностики на основе использования видеоинформационных технологий (экспертная система «ГИСТОДЕРМ») позволило повысить точность в установлении диагноза на 26,6% [4].

При высокой информативности данного метода он имеет существенные недостатки, которые исключают его многократное использование, в том числе и при мультиочаговом поражении кожи, что привело к недостаточному количеству данных об особенностях морфологии клинически здоровой кожи у больных хроническими дерматозами и не позволяет составить полного представления о

механизмах развития заболевания, а также провести оценку эффективности и безопасности применяемых методов лечения.

В последние годы для диагностики и оценки эффективности проводимой терапии заболеваний кожи более широко применяются неинвазивные методы [5]. В настоящее время развитие и внедрение в широкую практику этих методов диагностики кожных заболеваний являются крайне важными для дерматологии, что связано в первую очередь с безопасностью исследования для больного. Одним из перспективных направлений развития дерматовенерологической службы является практическое применение современных неинвазивных методов диагностики, основанное на персонализированном и профилактическом подходах к терапии больных хроническими дерматозами [6].

Отличительной чертой неинвазивных методов исследования являются разрешающая способность, а также глубина проникновения. Наиболее информативным методом, близким по своей информативности к традиционной биопсии, является конфокальная сканирующая лазерная микроскопия кожи, позволяющая оценивать структуру кожи послойно без ее повреждения. Впервые данный метод был внедрен в 1957 году М. Minsky с целью исследования нейронной сети [7]. В дерматологии данный метод получил развитие благодаря работам М. Rajadhyaksha и соавт. [8].

Российская научная школа, занимающаяся применением прижизненной конфокальной лазерной сканирующей микроскопии (КЛСМ) в дерматологии, представлена лабораторией по изучению репаративных процессов в коже Научно-исследовательского института молекулярной медицины Первого МГМУ

им. И.М. Сеченова. Учеными проводятся исследовательские работы по использованию КЛСМ в оценке морфофункционального состояния кожи, изучению маркеров возрастной инволюции кожи [9,10], при оценке морфологической картины кожи у больных аллергодерматозами [11].

Несмотря на преимущества прижизненной КЛСМ, широкое использование метода в клинической практике ограничивается высокой стоимостью оборудования. В настоящее время проводятся исследования по разработке менее затратных и более компактных сканирующих технологий с целью сделать данный метод обследования более доступным.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) – это неинвазивный, безопасный и высокоточный метод по прижизненному исследованию тканей и занимающий в алгоритме обследования больных ведущее место. Данный метод применяется в клинической практике более 50 лет. Впервые в дерматологии метод был использован в 1979 году [12]. Значительный прогресс в развитии высокочастотных систем визуализации позволил дифференцировать морфологические структуры эпидермиса, дермы и подкожно-жировой клетчатки как в норме, так и при патологии [13-15].

Сапожниковой Ю.А. (2016) впервые научно обосновано применение метода высокочастотного ультразвукового сканирования для оценки изменений морфофункциональных параметров кожи у больных хроническими дерматозами на всех клинических стадиях. Разработана методика билатерального сравнительного изучения очагов, которая основана на определении асимметрии толщины и акустической плотности слоев кожи. Это дало возможность разработать объективные ультразвуковые критерии для диагностики и оценки результативности терапевтического воздействия при каждой изучаемой патологии вне зависимости от анатомической локализации очага поражения [16]. С помощью ультразвукового сканирования кожи проводилась оценка безопасности и клинической эффективности применения у детей раннего возраста с атопическим дерматитом мази Элоком и гидрокортизоновой мази [17]. С использованием конфокальной лазерной оптической сканирующей микроскопии (КЛОСМ) и ультразвукового дермасканирования, позволивших визуализировать морфологическую структуру слоев кожи, проводилась оценка эффективности и безопасности крема «Мометазон Фураат» при лечении АТД [18].

Российскими учеными изучается возможность практического применения ультразвукографии в клинической диагностике врачами-дерматологами и косметологами. А.П. Безуглый и соавт. (2010) доказали действенность данного метода в диагностике конглобатной формы угрей, рубцовых изменений, исследовании изменений кожи в зависимости от возраста. Действенность метода продемонстрирована при объективном мониторинге эффектов косметологических процедур и оценке глубины введения препаратов при контурной пластике, коррекции возрастных изменений. [19]. Курдина М.И. с соавт. изучили возможность применения ультразвукового исследования при клинической оценке новообразований кожи [14].

Оптическая когерентная томография (ОКТ) – высокоразрешающий (от 3–5 до 25 мкм) метод визуализации структуры биотканей, приближающийся по информативности к традиционной биопсии – позволяет получать объективные данные о морфологическом состоянии кожи в норме и при патологии в реальном времени, эффективно используется для прижизненной оценки морфофункционального состояния кожи. Принцип ОКТ базируется на низкокогерентной интерферометрии, эквивалентной А-скану ультразвукографии. Техника А-скана была впервые разработана в Эссенском университете и использована для изучения тканей глаза [20]. Эта неинвазивная техника позволяет в реальном времени получать изображение поперечного среза биологической ткани, в том числе и кожи. Так, Шливно И.Л. (2014) осуществлена идентификация компонентов полученных ОКТ-изображений тонкой и толстой кожи у больных с АТД с использованием метода математического моделирования Монте-Карло [21].

В ряде медицинских областей оптическая когерентная томография превратилась из перспективного метода оптической визуализации в стандартный метод диагностики. В дерматологию внедрение метода оптической когерентной томографии начинается с 1997 года. В настоящее время в мире работают несколько научных групп по изучению морфологии кожи методом ОКТ. В России научная школа, занимающаяся неинвазивными методами исследования в дерматологии и в частности ОКТ, возглавляется профессором Петровой Г.А. Были разработаны основы практического применения ОКТ, разработана терминология, критерии оценки и сформулированы оптические признаки кожи в норме и при па-

тологии, что является базой для практической реализации данного метода [22,23].

Анализ литературы, посвященной исследованиям возможностей ОКТ, показывает, что в настоящее время данный метод стремительно развивается. Актуальность дальнейшего развития метода и заинтересованность специалистов, работающих с оптической когерентной томографией, подтверждается появлением сайта [24], в котором публикуются все исследования, проводимые в данной области.

Основным показательным методом определения потери влаги в коже является индекс ТЭПВ – трансэпидермальная потеря воды [25], который характеризует пассивное распространение воды от гидратированных слоев эпидермиса к более низкому водному содержанию поверхностных слоев. Вода, достигшая рогового слоя, частично испаряется с поверхности кожи и частично сохраняется благодаря присутствию в роговом слое натуральных увлажняющих факторов (NMF) [26].

В случае дефекта кожного барьера кожа менее эффективно сдерживает воду, что ведет к росту индекса ТЭПВ [27]. Исследования больных с хроническими дерматозами с нарушенным кожным барьером (контактный дерматит, атопический дерматит, ихтиоз, псориаз) выявили значительное увеличение показателя ТЭПВ [28,29]. В клинической практике

широко известны и доступны приборы для измерения испарения воды (эвапориметры) [30-32].

Наряду с индексом ТЭПВ защитная функция кожного покрова оценивается методом корнеометрии, который определяет увлажненность рогового слоя [33]. Роговой слой кожи состоит из богатых белком корнеоцитов, содержащих растворимый в воде NMF, который отвечает за сохранность влаги. Неспособность рогового слоя удерживать воду влияет как на физические, так и на функциональные свойства кожного покрова [34]. Для измерения содержания воды роговым слоем также используются электрические методы измерения влажности кожи (измерение проводимости, емкости или импеданс), микроволновые методы и методы спектроскопии [35].

Таким образом, основой современной персонифицированной дерматологии являются развитие и внедрение в практику современных неинвазивных методов диагностики, которые позволяют осуществлять мультиочаговое и динамическое наблюдение за состоянием кожи в норме и при патологии, до и в процессе лечения. Приоритеты безопасности пациента на этапах диагностики и терапии диктуют необходимость дальнейшего развития и внедрения в практическую дерматологию современных неинвазивных методов исследования.

Сведения об авторах статьи:

Зайнуллина Олеся Николаевна – к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: olisenok@mail.ru.
Хисматуллина Зарема Римовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: hzr07@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Современные неинвазивные технологии визуализации в дерматологии / Ю.Ю. Штиршнайдер [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – № 5. – С. 41-53.
2. Мишулин, И.К. Мониторинг клинко-морфологической диагностики кожных заболеваний по данным гистологической лаборатории РКВД / И.К.Мишулин, О.В.Платонова, Г.В. Богданов // Тез. докл. научн. работ конференции дерматологов и венерологов Приволжского федерального округа. – Казань, 2011. – С. 74-77.
3. Прижизненный ОКТ-мониторинг морфологических изменений кожи как контроль эффективности лечения дерматозов / Г.А.Петрова [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2008. – № 1. – С. 36-40.
4. Организация гистологической диагностики дерматозов с использованием видеоинформационных технологий / Самцов А.В. [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2012. – № 6. – С.11-19.
5. Безуглый, А.П. Современная диагностика кожи и доказательная косметология / А.П.Безуглый, О.В.Жукова, В.В. Петунина // Клиническая дерматология и венерология. – 2010. – № 5. – С. 110-112.
6. Шлишко И.Л. Возможность индивидуализации, контроля эффективности и безопасности терапии дерматозов на основе оценки морфофункционального состояния кожи методом ОКТ: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2014. – 48 с.
7. Minsky, M. Memoir on inventing the confocal scanning microscopy / M. Minsky // Scanning. –1988. – № 10. – pp. 128-138.
8. In vivo confocal scanning laser microscopy of human skin II: advances in instrumentation and comparison with histology / Rajadhyaksha M. [et al.] // J. Invest Dermatol. – 1999. – Vol.113. – pp. 293–303.
9. Иванова, Е.В. Конфокальная лазерная микроскопия в изучении структурных особенностей кожи / Е.В. Иванова, С.Б. Ткаченко, С.Г. Агафонова // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2010. – № 6. – С. 3-10.
10. Кузьмина, Т.С. Сравнительная характеристика классического гистологического исследования и конфокальной лазерной сканирующей микроскопии как методов изучения морфофункционального состояния кожи / Т.С. Кузьмина, К.Л. Варданян, Е.А. Василевская // Клиническая дерматология и венерология. – 2009. – № 1. – С. 23-27.
11. Лукашева, Н.Н. Возможности прижизненной конфокальной лазерной сканирующей микроскопии в оценке патоморфологических изменений при алергодерматозах / Н.Н. Лукашева, С.Б. Ткаченко, Н.Н. Потекаев // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2008. – № 5. – С. 32-36.
12. Alexander, H. Determining skin thickness with pulsed ultra sound / H. Alexander, D.L. Miller // J. Invest Dermatol. –1979. – №72. – pp. 17-9.
13. Патогенез и гистоморфологические особенности рубцовых изменений кожи / О.В. Жукова [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2009. – № 3. – С. 4-9.

14. Ультразвуковая диагностика новообразований кожи / М.И. Курдина [и др.] // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2009. – Т. 20, № 3. – С. 51-55.
15. Schmid-Wendtner, M.H. Ultrasound technology in dermatology / M.H. Schmid-Wendtner, D. Dill-Muller // *Semin Cutan Med Surg.* – 2008. – №27. – pp. 44-51.
16. Сапожникова Ю.А. Ультразвуковое сканирование в оценке морфологии кожи у больных хроническими дерматозами: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2016. – 24 с.
17. Кравчяня, С.С. К вопросу о безопасности и эффективности применения мометазона фууроата при atopическом дерматите у детей раннего детского возраста (клинико-ультрасонографическое исследование) / С.С. Кравчяня, А.Л. Бакулев // *Клиническая дерматология и венерология.* – 2010. – № 3. – С. 47-51.
18. Неинвазивные методы диагностики в оценке эффективности наружной терапии хронических воспалительных дерматозов / Н.Н. Потекаев [и др.] // *Клиническая дерматология и венерология.* – 2010. – № 2. – С. 35-40.
19. Безуглый, А.П., Современная диагностика кожи и доказательная косметология / А.П. Безуглый, О.В. Жукова, В.В. Петунина // *Клиническая дерматология и венерология.* – 2010. – № 5. – С. 110-112.
20. Шлишко И.Л. Возможность индивидуализации, контроля эффективности и безопасности терапии дерматозов на основе оценки морфофункционального состояния кожи методом ОКТ: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2014. – 48 с.
21. In vivo optical coherence tomography / A.F. Fercher [et al.] // *Am J. Ophthalmol.* –1993. –Vol.116. – №1. – pp. 113–114.
22. Экспериментальная идентификация компонентов ОКТ-изображения здоровых покровных тканей полового члена / Г.А.Петрова [и др.] // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* – 2008. – № 5. – С. 77-79.
23. Экспериментальная идентификация компонентов ОКТ-изображений здоровой тонкой кожи человека / Г.А. Петрова [и др.] // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* – 2008. – № 6. – С. 53-55.
24. OCT News [сайт] // URL: <http://www.octnews.org/category/5/dermatology/>.
25. Spruit, D. Water vapour loss and skin barrier. An evaluation and some new findings / D. Spruit, K.E. Malten // *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc.* – 1971. – № 57. – pp. 167–76.
26. Verdier-Sevrain, S. Skin hydration: a review on its molecular mechanisms / S. Verdier-Sevrain, F. Bonte // *J. Cosmet Dermatol.* – 2007. – № 6. – pp. 75-82.
27. Aalto-Korte, K. Improvement of skin barrier function during treatment of atopic dermatitis / K. Aalto-Korte // *J. Am Acad Dermatol.* – 1995. – № 33. – pp. 969-972.
28. Combination therapy improves the recovery of the skin barrier function: an experimental model using a contact allergy patch test combined with TEWL measurements / J.P. Hachem [et al.] // *Dermatology.* –2001. – № 202. – pp. 314-9.
29. Aberrant lipid organization in stratum corneum of patients with atopic dermatitis and lamellar ichthyosis / G.S. Pilgram [et al.] // *J. Invest Dermatol.* – 2001. – № 117. – pp. 710-7.
30. Correlation of transepidermal water loss with skin barrier properties in vitro: comparison of three evaporimeters / R. Elkeeb [et al.] // *Skin Res Technol.* – 2010. – №16. – pp. 9-15.
31. Cutaneous bioengineering instrumentation standardization: the Tissue Viability Imager / G.E. Nilsson [et al.] // *Skin Res Technol.* – 2009. – № 15. – pp. 6-13.
32. Sotoodian, B. Noninvasive test methods for epidermal barrier function / B. Sotoodian, H.I. Maibach // *Clin. Dermatol.* – 2012. – Vol. 30. – № 3. – pp. 301-310.
33. Хисматуллина З.Р. Современный подход к наружной терапии легких форм atopического дерматита / З.Р. Хисматуллина, О.Н. Зайнуллина // *Медицинский вестник Башкортостана.* – 2016. – Т. 11, №5(65). – С.168-171.
34. Bioengineering of the skin: water and the stratum corneum / J. Fluhr [et al.] // London: CRC Press, 2005. – 97-102 pp.
35. Non-invasive in vivo methods for investigation of the skin barrier physical properties / R. Darlenski [et al.] // *Eur J. Pharm Biopharm.* –2009. – № 72. – pp. 295-303.

REFERENCES

1. Shtirshneider Yu.Yu. et al. Sovremennye neinvazivnye tekhnologii vizualizatsii v dermatologii (Modern non-invasive imaging technologies in dermatology) *Vestnik dermatologii i venerologii*, 2011, № 5, p. 41-53. (in Russian)
2. Minulin I.K. Platonova O.V., Bogdanov G.V. Monitoring kliniko-morfologicheskoi diagnostiki kozhnykh zabolevaniy po dannym gistologicheskoi laboratorii RKKVD (Monitoring of clinical and morphological diagnosis of skin diseases according to histological laboratory RCVD) *Tez. dokl. nauchn. rabot konferentsii dermatologov i venerologov Privolzhskogo federal'nogo okruga, Kazan'*, 2011, p. 74-77. (in Russian)
3. Petrova G.A. et al. Prizhiznennyi OKT-monitoring morfologicheskikh izmenenii kozhi kak kontrol' effektivnosti lecheniya dermatozov Lifetime OCT - monitoring of morphological changes in the skin as a control of the efficiency of treatment of dermatoses) *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*, 2008, № 1, p. 36-40. (in Russian)
4. Samtsov A.V. et al. Organizatsiya gistologicheskoi diagnostiki dermatozov s ispol'zovaniem videoinformatsionnykh tekhnologii (The organization of histological diagnostics of dermatoses with the use of video-information technologies) *Vestnik dermatologii i venerologii*, 2012, № 6, p.11-19. (in Russian)
5. Bezuglyi A.P., Zhukova O.V., Petunina V.V. Sovremennaya diagnostika kozhi i dokazatel'naya kosmetologiya (Modern diagnostics of skin and evidence-based cosmetology) *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*, 2010, № 5, p. 110-112. (in Russian)
6. Shlivko I.L. Vozmozhnost' individualizatsii, kontrolya effektivnosti i bezopasnosti terapii dermatozov na osnove otsenki morfofunktsional'nogo sostoyaniya kozhi metodom OKT (The Possibility of individualization, monitoring the effectiveness and safety of treatment of dermatoses based on the assessment of the morphofunctional status of the skin using OCT): avtoref. dis. ... d-ra med. nauk, Moscow, 2014, 48 p. (in Russian)
7. Minsky, M. Memoir on inventing the confocal scanning microscopy. *Scanning*, 1988, № 10, pp. 128-138. (in English)
8. Rajadhyaksha M. et al. In vivo confocal scanning laser microscopy of human skin II: advances in instrumentation and comparison with histology *J. Invest Dermatol.*, 1999, Vol.113, pp. 293–303. (in English)
9. Ivanova E.V., Tkachenko S.B., Agafonova S.G. Laser confocal microscopy in the study of morphological processes of men's skin aging. *Experimental and clinical dermatocosmetology*, 2010, № 6, p. 3-10. (in Russian)
10. Kuzmina, T.S., Vardanyan K.L., Vasilevskaya E.A. Sravnitel'naya kharakteristika klassicheskogo gistologicheskogo issledovaniya i konfokal'noi lazernoi skaniruyushchei mikroskopii kak metodov izucheniya morfofunktsional'nogo sostoyaniya kozhi (Comparative characteristic of classical histological examination and confocal laser scanning microscopy as methods of studying morphofunctional state of skin) *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*, 2009, № 1, p. 23-27. (in Russian)
11. Lukasheva, H. H., Tkachenko S. B., Potekaev H. H. The Possibilities of in vivo confocal laser scanning microscopy in the assessment of pathofunctional changes in allergic. *Experimental and clinical dermatocosmetology*, 2008, No. 5, P. 32-36. (in Russian)
12. Alexander H., Miller D.L. Determining skin thickness with pulsed ultra sound. *J. Invest Dermatol.*, 1979, №72, pp. 17-19. (in English)
13. Zhukova O.V. et al. Patogenez i gistomorfologicheskie osobennosti rubtsovykh izmenenii kozhi (Pathogenesis and histomorphological features of scar skin changes) *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*, 2009, № 3, p. 4-9. (in Russian)
14. Kurdin M. I. et al. Ultrasound diagnosis of skin tumors *Journal of N.N. Blokhin RCRC*, 2009, Vol. 20, No. 3, P. 51-55. (in English)

15. Schmid-Wendtner M.H., Dill-Muller D. Ultrasound technology in dermatology. *Semin Cutan Med Surg.*, 2008, №27, pp. 44-51. (in English)
16. Sapozhnikova Yu.A. Ul'trazvukovoe skanirovanie v otsenke morfologii kozhi u bol'nykh khronicheskimi dermatozami (Ultrasound scanning in the assessment of skin morphology in patients with chronic dermatoses): avtoref. dis. ... kand. med. nauk, Moscow, 2016, 24 p. (in Russian)
17. Kravchenya, S.S., Bakulev A.L. K voprosu o bezopasnosti i effektivnosti primeneniya mometazona furoata pri atopicheskom dermatite u detei rannego detskogo vozrasta (kliniko-ul'trasonograficheskoe issledovanie) (To the question of safety and efficacy of mometasone furoate in atopic dermatitis in infants (clinical and ultrasonographic study)) *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*, 2010, № 3, p. 47-51. (in Russian)
18. Potekaev N.N. et al. Neinvazivnye metody diagnostiki v otsenke effektivnosti naruzhnoi terapii khronicheskikh vospalitel'nykh dermatozov (Noninvasive diagnostic methods in assessing the effectiveness of external therapy of chronic inflammatory dermatoses) *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*, 2010, № 2, p. 35-40. (in Russian)
19. Bezuglyi, A.P., Zhukova O.V., Petunina V.V. Sovremennaya diagnostika kozhi i dokazatel'naya kosmetologiya (Modern skin diagnosis and evidence-based cosmetology) *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*, 2010, № 5, p. 110-112. (in Russian)
20. Shlivko I.L. Vozmozhnost' individualizatsii, kontrolya effektivnosti i bezopasnosti terapii dermatozov na osnove otsenki morfofunktsional'nogo sostoyaniya kozhi metodom OKT (The Possibility of individualization, monitoring the effectiveness and safety of treatment of dermatoses based on the assessment of the morphofunctional status of the skin using OCT): avtoref. dis. ... d-ra med. nauk, Moscow, 2014, 48 p. (in Russian)
21. A.F. Fercher et al. In vivo optical coherence tomography. *Am J. Ophthalmol.*, 1993, Vol.116, №1, pp. 113-114. (in English)
22. Petrova G.A. et al. Experimental identification of OCT components-images of healthy penis cover tissues. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*, 2008, № 5, p. 77-79 (in Russian)
23. Petrova G.A. et al. Experimental identification of components of OCT images of healthy thin skin. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*, 2008, № 6, p. 53-55. (in Russian)
24. OCT News. URL: <http://www.octnews.org/category/5/dermatology/>. (in English)
25. Spruit D., Malten K.E. Water vapour loss and skin barrier. An evaluation and some new findings. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc.*, 1971, № 57, pp. 167-76. (in English)
26. Verdier-Sevrain S., Bonte F. Skin hydration: a review on its molecular mechanisms *J. Cosmet Dermatol*, 2007, № 6, pp. 75-82. (in English)
27. Aalto-Korte, K. Improvement of skin barrier function during treatment of atopic dermatitis *J. Am Acad Dermatol.*, 1995, № 33, pp. 969-972. (in English)
28. Hachem J.P. et al. Combination therapy improves the recovery of the skin barrier function: an experimental model using a contact allergy patch test combined with TEWL measurements. *Dermatology*, 2001, № 202, pp. 314-319. (in English)
29. Pilgram G.S. et al. Aberrant lipid organization in stratum corneum of patients with atopic dermatitis and lamellar ichthyosis. *J. Invest Dermatol*, 2001, № 117, pp. 710-717. (in English)
30. Elkeeb R. et al. Correlation of transepidermal water loss with skin barrier properties in vitro: comparison of three evaporimeters. *Skin Res Technol*, 2010, №16, pp. 9-15. (in English)
31. Nilsson G.E. et al. Cutaneous bioengineering instrumentation standardization: the Tissue Viability Imager. *Skin Res Technol.*, 2009, № 15, pp. 6-13. (in English)
32. Sotoodian B., Maibach H.I. Noninvasive test methods for epidermal barrier function *Clin. Dermatol*, 2012, Vol. 30, № 3, pp. 301-310. (in English)
33. Khismatullina Z.R., Zainullina O.N. Modern approach to the therapy of light forms of atopic dermatitis. *Bashkortostan Medical Journal*, 2016, vol. 11, №5, p.168-171. (in Russian)
34. Fluhr J. et al. *Bioengineering of the skin: water and the stratum corneum*. London: CRC Press, 2005, 97-102 pp. (in English)
35. Darlenski R. et al. Non-invasive in vivo methods for investigation of the skin barrier physical properties. *Eur J. Pharm Biopharm*, 2009, № 72, pp. 295-303. (in English)

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

«Медицинский вестник Башкортостана» – регулярное рецензируемое научно-практическое медицинское издание, в котором публикуются оригинальные исследования, описания клинических случаев, научные обзоры, лекции, дискуссии, нормативные документы. Тематика всех указанных разделов отражает медицинскую специфику.

Редакция будет руководствоваться положениями «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», так называемым Ванкуверским стилем. В связи с этим к печати будут приниматься статьи, оформленные в соответствии только с этими требованиями.

В редакцию должен быть направлен пакет следующих документов:

- 1. Официальное направление от учреждения**
- 2. Статья (три экземпляра)**
- 3. Резюме и ключевые слова**
- 4. Сведения об авторах**
- 5. Иллюстрации (при их наличии в статье)**
- 6. CD-R(W) с информацией, указанной в пунктах 2-5**

Требования к оформлению документов

1. Статья должна сопровождаться направлением на имя главного редактора журнала на бланке учреждения, в котором выполнена работа.

2. Оформление статьи.

- На первой странице одного экземпляра статьи в верхнем левом углу должна быть виза руководителя подразделения («в печать»), на последней странице основного текста должны стоять подписи всех авторов. Подписи авторов под статьей означают согласие на публикацию на условиях редакции, гарантию авторами прав на оригинальность информации, соблюдение общепринятых правовых норм в исследовательском процессе и согласие на передачу всех прав на издание и переводы статьи редакции журнала «Медицинский вестник Башкортостана».

- Объем оригинальной статьи не должен превышать 8 страниц машинописи. Статья, набранная в текстовом редакторе Word, шрифт Times New Roman, 14, междустрочный интервал 1,5 пт (в таблицах междустрочный интервал 1 пт), форматирование по ширине, без переносов и нумерации страниц, должна быть напечатана на одной стороне листа бумаги размером А4, левое поле 30 мм, остальные поля – 20 мм.

- Рукопись оригинальной статьи должна включать: 1) УДК; 2) инициалы и фамилию автора(ов); 3) название статьи (заглавными буквами); 4) наименование учреждения, где выполнена работа, город; 5) резюме (рус./англ.); 6) ключевые слова (рус./англ.); 7) введение; 8) материал и методы; 9) результаты и обсуждение (возможно разделение на «Результаты» и «Обсуждение»); 10) заключение (выводы); 11) список литературы. Пункты 2-5 помещаются через пробел между ними.

- Другие типы статей, такие как описание клинических наблюдений, обзоры и лекции, могут оформляться иначе.

- Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена авторами. Исправления и пометки от руки не допускаются. Должна использоваться международная система единиц СИ.

- Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Аббревиатуры включаются в текст лишь после их первого упоминания с полной расшифровкой: например – ишемическая болезнь сердца (ИБС). В аббревиатурах использовать заглавные буквы.

- Специальные термины приводятся в русской транскрипции. Химические формулы и дозы визируются автором на полях. Математические формулы желательно готовить в специализированных математических компьютерных программах или редакторах формул типа «Equation».

- **Список литературы следует размещать в конце текста рукописи. Рекомендуется использовать не более 15 литературных источников за последние 10 лет. Ссылку на литературный источник в тексте приводят в виде номера в квадратных скобках (например [3]).**

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

3. Оформление резюме осуществляется на русском и английском языках, каждое – на отдельной странице (объем от 130 до 150 слов). Текст резюме на английском языке должен быть аутентичен русскому тексту. В начале страницы следует поместить название статьи, инициалы и фамилии авторов. Резюме должно быть достаточно информативным, чтобы по нему можно было судить о содержании статьи. Резюме должно отражать цели и задачи исследования, материал и методы, основные результаты (в том числе с цифровыми показателями) и выводы. Все аббревиатуры в резюме нужно раскрывать (несмотря на то, что они были раскрыты в основном тексте статьи). Под резюме после обозначения «ключевые слова» помещают от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний.

4. Сведения об авторах.

На отдельной странице нужно указать фамилию, полное имя, отчество, место работы, должность, звание, полный адрес организации (кафедры), телефоны для оперативной связи и E-mail (при наличии) каждого автора. Для удобства на этой же странице указывается название статьи.

5. Требования к иллюстрациям.

- Таблицы, диаграммы, рисунки и фотографии помещаются в текст статьи с соответствующими названиями (подрисуночными подписями), нумерацией и обозначениями. Данные, представленные в таблицах, не должны дублировать данные рисунков и текста, и наоборот.

- Иллюстрации публикуются в черно-белом варианте. Однако возможно их цветное исполнение по согласованию с редакцией. Рисунки должны быть четкими, фотографии – контрастными.

- Дополнительно фотографии, отпечатанные на фотобумаге размером 10×15 см, представляются в 2-х экземплярах. На обороте каждой иллюстрации простым карандашом без нажима указывается ФИО первого автора, название статьи, номер рисунка, верх и низ обозначаются словами «верх» и «низ» в соответствующих местах.

- Кроме того, на CD-R(W) записывается электронный вариант фотографий (с обязательной подписью и указанием номера рисунка) отдельными файлами в формате TIFF (расширение для PC - *.tif) или JPEG с минимальной компрессией (расширение *.jpg) в натуральную величину с расширением 300 dpi.

6. На CD-R(W) записывается электронная версия статьи (идентичная печатной) в формате rtf (название файла – фамилия первого автора), а также фотографии отдельными файлами.

- ✓ Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование присланных статей.

- ✓ Статьи, оформленные не в соответствии с настоящими требованиями, рассматриваться не будут, присланные рукописи не возвращаются.

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

- ✓ В одном номере публикуется не более двух статей одного автора.

- ✓ Стоимость публикации составляет 500 рублей за каждую полную (неполную) страницу текста формата А4. Оплата за статью производится после положительного решения редакционной коллегии и уведомления авторов со стороны редакции.

- ✓ На страницах журнала предполагается размещение информации о медицинских и оздоровительных организациях, сведений о лекарственных препаратах, изделиях медицинской техники.

- ✓ Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

✓ *С примерами оформления статей и списка литературы (References) можно ознакомиться на сайте <http://www.mvb-bsmu.ru>*

Лицензия № 0177 от 10.06.96 г.

Дата выхода 27.04.2018 г.

Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе с оригинал-макета.
Формат 60×84 ¹/₈. Усл.-печ. л. 12,67. Тираж 500 экз. Заказ № 26.

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