

Медицинский вестник Башкортостана

Научно-практический журнал
Том 14, № 1 (79) Январь-Февраль 2019 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.Акчурина (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); проф. Р.Г.Валиулов (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.Капишинов (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. А.Май (Германия); 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.Тюренок (Волгоград); проф. Удо Обертале (Германия); проф. А.К.Усович (Беларусь); проф. В.Х.Фазылов (Казань); проф. А.А.Фокин (Челябинск); проф. Р.Функ (Германия); проф. Р.А.Хасанов (Уфа); чл.-кор. РАН, проф. Б.Д.Цыганков (Москва); акад. РАН, проф. Е.И.Чазов (Москва); акад. РАН, проф. В.А.Черешнев (Екатеринбург); проф. С.В.Чурашов (Санкт-Петербург); акад. РАН, проф. А.Г.Чучалин (Москва); акад. РАН, проф. В.Б.Шадлинский (Азербайджан); проф. С.Н.Щербо (Москва).

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

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

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

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

Дата выхода: 27.02.2019
Формат 60×84 ¹/₈
Условных печатных листов – 12,56
Заказ № 17
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 14, Number 1 (79), January-February, 2019

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. R.G. Valinurov (Ufa); Prof. V.V. Viktorov (Ufa); Prof. R.S.Garaev (Kazan); Prof. L.T.Gilmutdinova (Ufa); Prof. M.I.Davydov, academician of the Russian Academy of Sciences, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. N.Sh.Zagidullin (Ufa); Prof. V.Zelman (USA); Prof. I.E.Ioshin (Moscow); Prof. E.A.Kazachkova (Chelyabinsk); Prof. A.V.Kapishnikov (Samara); Prof. N.A.Kir'yanov (Izhevsk); Prof. M. Klain (USA); Prof. I.V.Klyushkin (Kazan); Prof. V.L.Kovalenko, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Chelyabinsk); Prof. G.P.Kotelnikov, academician of the Russian Academy of Sciences (Samara); Prof. I.S.Lipatov (Samara); Prof. L.S.Logutova (Moscow); Prof. O.B.Loran, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. A.May (Germany); 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'yan, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. I.N.Tyurenkov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Volgograd); Prof. Udo Obertacke (Germany); Prof. A.K.Usovich (Belarus); Prof. V.Kh.Fazylov (Kazan); Prof. A.A.Fokin (Chelyabinsk); Prof. R.Funk (Germany); Prof. R.A.Khasanov (Ufa); Prof. B.D.Tsygankov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. E.I.Chazov, academician of the Russian Academy of Sciences, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. V.A.Chreshnev, academician of the Russian Academy of Sciences, (Ekaterinburg); Prof. S.V.Churashov (St. Petersburg); Prof. A.G.Chuchalin, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. V.B.Shadlinskiy, academician of the Russian Academy of Sciences (Azerbaijan); Prof. S.N.Scherbo (Moscow).

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

Editorial Office:

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

Scientific Editor

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

Assoc. Prof. A.N. Ishmukhametova

I.M. Nasibullin, Candidate of Medical Sciences
N.I. Rovneyko
N.A. Bragina
O.A. Mayorova, Candidate of Philological Sciences

ISSN 1999-6209

© BSMU Publishing House, 2019

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

Ф.Х. Алиева ОЦЕНКА ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ У ПАЦИЕНТОК С ОЖИРЕНИЕМ И ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ	5	F.Kh. Alieva EVALUATION OF LIPID PROFILE IN PATIENTS WITH OBESITY AND GESTATIONAL DIABETES MELLITUS
Г.Р. Галаяутдинова, Б.А. Бакиров, Г.Я. Хисматуллина, Ю.И. Гайсина ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ КАК ОДИН ИЗ ВЕДУЩИХ СИНДРОМОВ У ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА	8	G.R. Galyautdinova, B.A. Bakirov, G.Ya. Khismatullina, Yu.I. Gaisina IRON-DEFICIENCY ANEMIA AS ONE OF THE LEADING SYNDROMES IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASES
Е.П. Патлусов НАРУШЕНИЕ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА ПРИ ЕСТЕСТВЕННОМ ТЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С	11	E.P. Patlusov VIOLATION OF LIPID METABOLISM IN THE NATURAL COURSE OF CHRONIC HEPATITIS C
Р.С. Исхакова, И.Р. Исхаков, А.В. Алексеев, А.Ж. Гильманов ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛАБОРАТОРНЫХ ТЕСТОВ ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ ДИСТАНЦИОННОЙ ЛИТОТРИПСИИ	15	R.S. Iskhakova, I.R. Iskhakov, A.V. Alekseev, A.Zh. Gilmanov EVALUATION OF DIAGNOSTIC EFFICIENCY OF LABORATORY TESTS FOR KIDNEY DAMAGE DURING EXTRACORPOREAL LITHOTRIPSY
В.Р. Амирова, А.Я. Валиуллина, К.Х. Гиздатуллина, А.А. Залалова, О.В. Рыбалко ВЛИЯНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ДЕТЕЙ МЛАДЕНЧЕСКОГО ВОЗРАСТА	18	V.R. Amirova, A.Ya. Valiulina, K.Hk. Gizdatullina, A.A. Zalalova, O.V. Rybalko INFLUENCE OF BREASTFEEDING DURATION ON QUALITY OF LIFE OF INFANTS
Р.О. Симонов, Ш.В. Тимербулатов, Д.А. Валишин, В.М. Сibaев, Р.Р. Имамова ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ АСКАРИДОЗА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ	22	R.O. Simonov, Sh.V. Timerbulatov, D.A. Valishin, V.M. Sibaev, R.R. Imamova CLINICAL COURSE OF ASCARIASIS IN HIV-INFECTED
Р.О. Симонов, Ш.В. Тимербулатов, Д.А. Валишин, В.М. Сibaев, К.А. Пушкарёва ВЛИЯНИЕ ГЕЛЬМИНТОЗОВ НА ДИНАМИКУ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ СУБКЛИНИЧЕСКОЙ СТАДИИ	28	R.O. Simonov, Sh.V. Timerbulatov, D.A. Valishin, V.M. Sibaev, K.A. Pushkareva THE IMPACT OF HELMINTH INFECTIONS ON THE DYNAMICS OF IMMUNOLOGICAL STATUS IN HIV-INFECTED PATIENTS OF SUBCLINICAL STAGE
М.О. Логинов, В.В. Плечев, М.А. Нартайлаков, В.Ш. Ишметов, М.В. Логинова ЛУЧЕВОЙ ДОСТУП ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ ПЕЧЕНОЧНОЙ АРТЕРИИ У БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ	32	M.O. Loginov, V.V. Plechev, M.A. Nartailakov, V. Sh. Ishmetov, M.V. Loginova RADIAL ACCESS DURING CHEMOEMBOLIZATION OF THE HEPATIC ARTERY IN PATIENTS WITH MALIGNANT TUMORS OF THE LIVER
В.В. Плечев, В.Ш. Ишметов, Р.Э. Абдрахманов, Т.Р. Ибрагимов, М.Ш. Кашаев, Е.Н. Герасименко, Ш.Р. Ахметшин ЭТАПНОЕ ЭНDOVASCУЛЯРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА И СТЕНОЗА АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА У ПАЦИЕНТА С ВЫСОКИМ РИСКОМ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА «ОТКРЫТОМ» СЕРДЦЕ	36	V.V. Plechev, V.Sh. Ishmetov, R.E. Abdrakhmanov, T.R. Ibragimov, M.Sh. Kashaev, E.N. Gerasimenko, S.R. Akhmetshin STAGED ENDOVASCULAR TREATMENT OF ACUTE CORONARY SYNDROME AND AORTIC VALVE STENOSIS IN A PATIENT WITH HIGH RISK OF SURGICAL INTERVENTION ON THE «OPEN» HEART

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

В.М. Тимербулатов, Р.Н. Гареев, Р.Р. Фаязов, Ш.В. Тимербулатов, В.В. Викторов, С.В. Федоров ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СТЕПЕНИ ИШЕМИИ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ И ЗАБРЮШИННОГО ПРОСТРАНСТВА ПРИ ВНУТРИБРЮШНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ОСТРОЙ КРОВОПОТЕРЕЙ	43	V.M. Timerbulatov, R.N. Gareev, R.R. Fayazov, Sh.V. Timerbulatov, V.V. Viktorov, S.V. Fedorov EXPERIMENTAL RESEARCH OF THE ISCHEMIA OF ABDOMINAL CAVITY AND RETROPERITONEUM ORGANS IN CASE OF INTRA-ABDOMINAL HYPERTENSION ASSOCIATED WITH ACUTE BLOOD LOSS
К.И. Ровкина, С.В. Кривошеков, А.М. Гурьев, М.С. Юсубов, Е.А. Безверхняя, М.В. Белоусов РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛИСАХАРИДОВ ЛИСТЬЕВ БЕРЕЗЫ	47	K.I. Rovkina, S.V. Krivoschekov, A.M. Guriev, M.S. Yusubov, E.A. Bezverkhnyaya, M.V. Belousov DEVELOPMENT OF METHODS FOR QUANTITATIVE DETERMINATION OF POLYSACCHARIDES OF BIRCH LEAVES
А.Р. Халимов, Л.И. Баширова, Н.А. Бондарева, А.С. Гильмутдинова ВЛИЯНИЕ НОВЫХ 7-ТИЕТАНИЛ-8-ПИПЕРАЗИНОКСАНТИНОВ И СОЛЕЙ САЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА ЗДОРОВЫХ ЖИВОТНЫХ И В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТРОМБОЗА	51	A.R. Khalimov, L.I. Bashirova, N.A. Bondareva, A.S. Gilmudtinova INFLUENCE OF NEW 7-THIETANIL-8-PIPERAZINOXANTHINES AND SALICYLATES ON HEMOSTASIS SYSTEM IN HEALTHY ANIMALS AND UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL THROMBOSIS
С.С. Власов, М.С. Юсубов, С.В. Кривошеков, Е.А. Безверхняя, Е.В. Свиридова, П.С. Постников, М.В. Белоусов ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПАРАМЕТРОВ СИНТЕЗА НА РАЗМЕР МАГНИТНЫХ МИКРОЧАСТИЦ FE(0)	53	S.S. Vlasov, M.S. Yusubov, S.V. Krivoschekov, E.A. Bezverkhnyaya, E.V. Sviridova, P.S. Postnikov, M.V. Belousov EVALUATION OF EFFECT OF SYNTHESIS PARAMETERS ON THE SIZE OF MAGNETIC MICROPARTICLES FE(0)
С.В. Шадлинская ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МАЛЫХ ЖЕЛЁЗ ПРЕДДВЕРИЯ ВЛАГАЛИЩА	59	S.V. Shadlinskaya AGE PECULIARITIES OF MINOR GLANDS OF THE VAGINAL VESTIBULE

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

- | | |
|---|-----------|
| <p>Н.В. Раянов, Р.М. Хамидуллин, Р.Н. Раянов, Р.Н. Раянова
 ОСТРАЯ ОБТУРАЦИОННАЯ ТОНКОКИШЕЧНАЯ НЕПРОХОДИМОСТЬ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ ТРИХОБЕЗОАРОМ ПОДВЗДОШНОЙ КИШКИ</p> | <p>63</p> |
| <p>А.М. Сулейманов, М.Б. Убайдуллаев, А.Н. Питюк, Г.М. Агайдарова
 МУКОЦЕЛЕ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОЙ ПАЗУХИ: ДИАГНОСТИКА, КЛИНИКА, ЛЕЧЕНИЕ</p> | <p>66</p> |

- | | |
|---|-----------|
| <p>N.V. Rayanov, R.M. Khamidullin, R.N. Rayanov, R.N. Rayanova
 ACUTE OBSTRUCTIVE SMALL INTESTINAL OBSTRUCTION DUE TO THE ILEUM TRICHOBEZOAR</p> | <p>63</p> |
| <p>A.M. Suleymanov, M.B. Ubaydullaev, A.N. Pityuk, G.M. Agaidarova
 MAXILLARY SINUS MUOCOCELE: DIAGNOSIS, CLINICAL COURSE, TREATMENT</p> | <p>66</p> |

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- | | |
|--|-----------|
| <p>В.Р. Амирова, А.Я. Валиуллина, А.А. Залалова, О.В. Рыбалко
 СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ, РОДИВШИХСЯ НЕДОНОШЕННЫМИ</p> | <p>69</p> |
| <p>А.М. Зиганшин, Ю.И. Гайсина, Г.Р. Галаяутдинова
 КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ</p> | <p>77</p> |
| <p>А.М. Зиганшин, Х.М. Кархани, Бхавна Шарма
 ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО АППЕНДИЦИТА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН</p> | <p>82</p> |
| <p>Т.А. Ягудин, А.Т. Шабанова, В.Ш. Ишметов, Hong-Yu. Liu
 ВЛИЯНИЕ ИШЕМИЧЕСКОГО КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ МИОКАРДА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ И РЕПЕРФУЗИОННОМ ПОВРЕЖДЕНИЯХ МИОКАРДА</p> | <p>86</p> |

- | | |
|---|-----------|
| <p>V.R. Amirova, A.Ya. Valiullina, A.A. Zalalova, O.V. Rybalko
 THE HEALTH STATUS OF PRETERM BABIES IN THE FIRST YEAR OF LIFE</p> | <p>69</p> |
| <p>A.M. Ziganshin, Yu.I. Gaisina, G.R. Galyautdinova
 CLINICAL MANIFESTATIONS OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME</p> | <p>77</p> |
| <p>A.M. Ziganshin, H.M. Karkhani, Bhawna Sharma
 PROBLEMS OF ACUTE APPENDICITIS DIAGNOSIS PREGNANT WOMEN</p> | <p>82</p> |
| <p>T.A. Yagudin, A.T. Shabanova, V.Sh. Ishmetov, Hong-Yu. Liu
 THE EFFECT OF ISCHEMIC CONDITIONING ON THE CONTRACTILE FUNCTION OF THE MYOCARDIUM IN ISCHEMIC AND REPERFUSION MYOCARDIAL INJURY</p> | <p>86</p> |

ЮБИЛЕИ

- | | |
|--|------------|
| <p>МАРАТ ТАЛГАТОВИЧ АЗНАБАЕВ
(К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)</p> | <p>99</p> |
| <p>ДАМИР АХМЕТОВИЧ ЕНИКЕЕВ
(К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)</p> | <p>101</p> |

НЕКРОЛОГИ

- | | |
|---|------------|
| <p>ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА
САХАУТДИНОВА ВЕНЕРА ГАЗИЗОВИЧА</p> | <p>103</p> |
| <p>ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА
НАСИБУЛЛИНА РУСЛАНА САГИТОВИЧА</p> | <p>105</p> |
| <p>ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ
В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК БАШКОРТОСТАНА»</p> | <p>106</p> |

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 618.3-06:616-056.52]:616.379-008.64
© Ф.Х. Алиева, 2019

Ф.Х. Алиева

ОЦЕНКА ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ У ПАЦИЕНТОК С ОЖИРЕНИЕМ И ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет
им. академика Е.А. Вагнера», г. Пермь

В статье представлены результаты анализа липидного профиля у пациенток с гестационным сахарным диабетом (ГСД) в первом и третьем триместрах беременности, а также у беременных с различными степенями ожирения. В исследование включены 182 женщины. Определялись такие показатели липидного обмена, как холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП). Проведен расчет коэффициента (индекса) атерогенности (КА). У всех исследуемых концентрация холестерина достоверно увеличивается со сроком беременности ($p < 0,05$), однако у пациенток с ожирением отмечен исходно высокий уровень ХС с дальнейшим умеренным увеличением к третьему триместру. Самый низкий уровень ХС отмечен в группе беременных с ГСД как в первом, так и в третьем триместре. В первом триместре беременности у беременных с ожирением достоверно чаще наблюдается увеличение рекомендуемой концентрации холестерина (более 5,2 ммоль/л): при I степени – 14 ммоль/л, при II – 16 ммоль/л и III степени – 17 ммоль/л (40, 36 и 54% соответственно). При оценке ЛПНП у пациенток с ожирением I и III степеней достоверного изменения в течение беременности не выявлено, однако у беременных с ожирением II степени и ГСД и в группе сравнения уровень ЛПНП в третьем триместре достоверно выше ($p < 0,05$).

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет, ожирение, липидный обмен.

F.Kh. Alieva

EVALUATION OF LIPID PROFILE IN PATIENTS WITH OBESITY AND GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

The article presents the results of the analysis of the lipid profile in the first and third trimesters of pregnancy in patients with GDM (gestational diabetes mellitus) and in pregnant women with different degrees of obesity. The study included 182 women. Serum levels of total cholesterol (TC), triglycerides (TG), low density lipoproteins (LDL), very low density lipoproteins (VLDL), high density lipoproteins (HDL) were evaluated. Atherogenic coefficient (AC) was calculated. In all patients the concentration of cholesterol increased significantly with the gestational age ($p < 0.05$), however, in patients with obesity, the initial high level of cholesterol was noted with a further moderate increase by the third trimester. The lowest level of cholesterol is noted in the group of pregnant women with GDM in both the first and the third trimester. In the first trimester of pregnancy in obese pregnant women an increased level of cholesterol (more than 5.2 mmol / l) is significantly more common: I degree is 14, with II – 16 and III-17 (40%, 36% and 54%, respectively). No significant difference was found in LDL-levels in patients with I and III degree of obesity, however, in pregnant women with II degree of obesity and GDM the level of LDL in the third trimester was significantly higher ($p < 0.05$).

Key words: gestational diabetes mellitus, obesity, lipid metabolism.

Изменения в липидном обмене в течение беременности протекают с умеренным повышением липидов на ранних сроках и уже значительным увеличением их концентрации на поздних сроках гестации [1,2]. Повышение уровня ЛПВП можно оценить как один из механизмов адаптации, направленных на развитие антиатерогенного эффекта во время гестации. Повышение уровня проатерогенных фракций липидов свидетельствует о снижении способности гепатоцитов элиминировать из кровотока избыточные количества триглицеридов, ЛПНП и трансформировать их в ЛПВП. Беременные с ожирением имеют более высокий уровень триглицеридов и более низкие концентрации ЛПВП в третьем триместре беременности в сочетании с повышенными маркерами воспаления [3,4]. Поскольку синтез липидов осуществляется тканями плода из глюкозы и жирных кислот, поступающих через плаценту от матери, изменение липидного (жирно-кислотного) спектра материнской сы-

воротки крови приводит к аналогичному нарушению липидного спектра сыворотки крови и тканей плода.

Материал и методы

Целью исследования было определение состояния липидного обмена в течение беременности у пациенток с гестационным сахарным диабетом (ГСД), а также у беременных с различными степенями ожирения. Проведено измерение липидного профиля крови натощак в первом и третьем триместрах у 182 беременных на амбулаторном уровне. Определялись такие показатели липидного обмена, как холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП). I группу исследования (основную) составили 142 пациентки, прегравидарный индекс массы тела (ИМТ) которых составлял 30 кг/м² и более, то есть согласно классификации ВОЗ с ожирением на момент постановки беременной

женщины на учет, а также беременные с выявленным ГСД при первичном обследовании при постановке на учет по беременности. Во II группу (контрольная) были отобраны 40 беременных с исходно нормальным ИМТ ($18,5 - 24,9 \text{ кг/м}^2$) и без нарушения углеводного обмена. В свою очередь беременные основной группы согласно ИМТ и наличию ГСД были разделены на 4 подгруппы:

I A – 35 беременных при постановке на учет с ИМТ $30-34,9 \text{ кг/м}^2$ без гипергликемии при первичном обследовании;

I B – 44 беременные при постановке на учет с ИМТ $35-39,9 \text{ кг/м}^2$ без гипергликемии при первичном обследовании;

I C – 31 беременная при постановке на учет с ИМТ 40 кг/м^2 и более без гипергликемии при первичном обследовании;

I D – 32 беременные при постановке на учет с впервые выявленной гипергликемией при первичном обследовании без учета ИМТ.

Цифровой материал обработан с использованием программ «Microsoft Excel» (пакет анализа данных) и Statistika.

Результаты исследования

Сравнивая уровень холестерина в первом и третьем триместрах, следует отметить, что во всех исследуемых группах концентра-

ция холестерина достоверно увеличивается со сроком беременности ($p < 0,05$) (табл. 1). В контрольной группе концентрация ХС изменяется значительно – с 4,6 до 6,7 ммоль/л в среднем. Однако у пациенток с ожирением отмечен исходно высокий уровень ХС с дальнейшим увеличением к третьему триместру. Так, в группе беременных с ГСД отмечен самый низкий уровень ХС как в первом, так и в третьем триместре. При оценке ЛПНП у пациенток с ожирением I и III степеней (подгруппы I A и I C) достоверного изменения в течение беременности не выявлено. Однако у беременных с ожирением II степени, ГСД и в группах сравнения (I B, I D и II) уровень ЛПНП в третьем триместре достоверно выше ($p < 0,05$). Концентрация ЛПВП, обладающих антиатерогенными свойствами, статистически достоверно уменьшалась в третьем триместре у пациенток с ожирением II степени и ГСД, по отношению к группам сравнения I B и I D. Следует отметить, что концентрация ЛПВП в третьем триместре у пациенток с выраженным ожирением (подгруппа I C) достоверно увеличилась. У беременных с ожирением I степени (подгруппа I A) не отмечено статистически значимых колебаний как проатерогенных, так и антиатерогенных липидов.

Таблица 1

Средняя концентрация липидов в первом и третьем триместрах беременности в исследуемых группах

Липиды	Срок гестации (триместр)	Подгруппы основной группы				Контрольная группа II
		I A	I B	I C	I D	
Холестерин	Первый	$5,18 \pm 0,49^{**}$	$5,12 \pm 0,57^{**}$	$5,21 \pm 0,55^{**}$	$4,67 \pm 0,46^{**}$	$4,6 \pm 0,89^{**}$
	Третий	$5,35 \pm 0,57^{**}$	$5,21 \pm 0,54^{**}$	$5,37 \pm 0,44^{**}$	$4,85 \pm 0,42^{**}$	$6,7 \pm 1,29^{**}$
p*		0,04	0,001	0,07	0,000	0,000
ЛПНП	Первый	$2,96 \pm 0,49$	$2,99 \pm 0,45^{**}$	$3,12 \pm 0,37$	$2,35 \pm 0,52^{**}$	$2,11 \pm 0,51^{**}$
	Третий	$2,99 \pm 0,44$	$3,08 \pm 0,38^{**}$	$3,71 \pm 0,39$	$2,60 \pm 0,50^{**}$	$3,81 \pm 1,16^{**}$
p*		0,391	0,001	0,493	0,000	0,000
ЛПВП	Первый	$1,84 \pm 0,24$	$1,63 \pm 0,33^{**}$	$1,43 \pm 0,31^{**}$	$1,85 \pm 0,37^{**}$	$1,89 \pm 0,29$
	Третий	$1,79 \pm 0,26$	$1,45 \pm 0,26^{**}$	$1,60 \pm 0,34^{**}$	$1,76 \pm 0,35^{**}$	$1,95 \pm 0,94$
p*		0,276	0,000	0,001	0,000	0,681
ЛПОНП	Первый	$0,37 \pm 0,37$	$0,50 \pm 0,46^{**}$	$0,65 \pm 0,59$	$0,46 \pm 0,42$	$0,56 \pm 0,77^{**}$
	Третий	$0,55 \pm 0,52$	$0,65 \pm 0,44^{**}$	$0,67 \pm 0,58$	$0,48 \pm 0,48$	$1,04 \pm 1,25^{**}$
p*		0,005	0,005	0,961	0,317	0,002
Триглицериды	Первый	$1,95 \pm 0,51$	$1,51 \pm 0,46^{**}$	$1,62 \pm 0,45^{**}$	$1,51 \pm 0,39^{**}$	$1,38 \pm 0,63^{**}$
	Третий	$1,62 \pm 0,44$	$1,71 \pm 0,31^{**}$	$1,70 \pm 0,46^{**}$	$1,69 \pm 0,33^{**}$	$2,73 \pm 0,80^{**}$
p*		0,706	0,000	0,035	0,000	0,00

* Расчет непараметрическим критерием Вилкоксона.

** Достоверные статистические различия ($p < 0,05$).

Анализируя соотношение уровня ХС, ЛПНП, ЛПВП с учетом их биологической значимости, следует понимать, что нарастание ХС, ЛПНП и уменьшение ЛПВП могут неблагоприятно отразиться на течении беременности в позднем сроке. В проведенных ранее исследованиях отмечена корреляция между уровнем ЛПНП и преэклампсией. Увеличение ЛПНП, особенно при наличии ожирения, способствует поражению эндотелия микроциркуляторного русла, в том числе и

плацентарной площадки с дальнейшим развитием преэклампсии [4].

Проведен сравнительный анализ уровней ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП и ТГ в первом триместре беременности ($p > 0,05$). Достоверного различия в липидном профиле между группами не выявлено. Однако следует отметить, что превышение рекомендуемого уровня холестерина (более 5,2 ммоль/л) наблюдается у пациенток с ожирением в подгруппе I A – 14 человек, в I B – 16 и в I C – 17 чело-

век, что составляет 40%, 36% и 54% соответственно. При этом увеличение холестерина более 5,2 ммоль/л в оставшихся подгруппе I D и в контрольной группе составляет 4 (12,5%) и 7 (17,5%) человек соответственно, что достоверно ниже, чем у пациенток с ожирением ($\chi^2=16,341$, $p=0,001$). Соответственно, уже в первом триместре беременности у беременных с ожирением достоверно чаще наблюдается увеличение концентрации холестерина. Что касается остальных показателей липидного профиля, то следует отметить аналогичную тенденцию при оценке ча-

стоты встречаемости патологического уровня ЛПНП ($\chi^2=61,439$, $p=0,000$). Данный показатель достоверно чаще превышает верхний референсный интервал в группе пациенток с ожирением. Наряду с ЛПНП достоверно чаще выявлено снижение уровня ЛПВП у беременных с ожирением III степени ($\chi^2=9,650$, $p=0,043$), что может негативно отразиться на течении беременности, увеличивая риски развития преэклампсии. Наряду с изолированной оценкой показателей липидного обмена проведен расчет коэффициента (индекса) атерогенности (КА) (табл. 2).

Таблица 2

Величина коэффициента атерогенности в первом и третьем триместрах беременности в исследуемых группах

Показатель	Срок гестации (триместр)	Подгруппы основной группы				Контрольная группа
		IA	IB	IC	ID	II
Коэффициент атерогенности	Первый	1,84±0,39**	2,27±0,75**	2,80±0,91**	1,60±0,50**	1,44±0,6,0**
	Третий	2,03±0,51**	2,69±0,70**	2,50±0,78**	1,85±0,59**	2,85±0,90**
p*		0,01	0,000	0,006	0,002	0,000
Количество пациенток с КА >3	Первый	0	8 (18%)	11 (35%)	0	0
	Третий	1 (3%)	15 (34%)	9 (29%)	1 (3%)	11 (27%)

* Расчет непараметрическим критерием Вилкоксона.

** Статистически достоверные различия между группами.

Обращает на себя внимание то, что во всех группах статистически достоверно изменился коэффициент атерогенности, причем в подгруппе IC коэффициент уменьшился, а в других подгруппах увеличился. Превышение благоприятного показателя отмечено в наибольшей степени в контрольной группе и в подгруппе пациенток с ожирением второй степени (IB), при этом различия в частоте встречаемости повышенного коэффициента атерогенности между группами являются статистически достоверными (в первом триместре $\chi^2=36,069$ $p=0,000$, во втором триместре $\chi^2=20,309$ $p=0,000$).

Выводы

Во всех исследуемых группах концентрация холестерина достоверно увеличивается со сроком беременности ($p<0,05$), однако у пациенток с ожирением отмечен исходный высокий уровень ХС с дальнейшим умеренным увеличением к третьему триместру.

В первом триместре беременности у беременных с ожирением достоверно чаще наблюдается увеличение рекомендуемой концентрации холестерина (более 5,2 ммоль/л): IA – 14,

IB – 16 и IC – 17 (40%, 36% и 54% соответственно). При этом увеличение холестерина более 5,2 ммоль/л в оставшихся группах ID и II составляет 4 и 7 человек соответственно (12,5 и 17,5%), что достоверно ниже, чем у пациенток с ожирением ($\chi^2=16,341$, $p=0,001$).

При оценке ЛПНП у пациенток с ожирением I и III степеней (подгруппы IA и IC) достоверного изменения в течение беременности не выявлено. Однако у беременных с ожирением II степени и ГСД и в подгруппах сравнения (IB, ID и в контрольной группе) уровень ЛПНП в третьем триместре достоверно выше ($p<0,05$).

Во всех группах статистически достоверно изменился коэффициент атерогенности. Превышение благоприятного показателя отмечено в контрольной группе (II) и в подгруппе пациенток с ожирением второй степени (IB), при этом различия в частоте встречаемости повышенного коэффициента атерогенности между группами являются статистически достоверными (в первом триместре $\chi^2=36,069$ $p=0,000$, во втором триместре $\chi^2=20,309$ $p=0,000$).

Сведения об авторе статьи:

Алиева Фатима Халеддиновна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера. Адрес: 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26. E-mail: fatima217@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Ryckman, K.K. Maternal lipid levels during pregnancy and gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis/ K.K. Ryckman [et al.] //BJOG An Int J Obstet Gynaecol. – 2015. – V. 122. – P. 643-651. doi: 10.1111/1471-0528.13261 [PubMed].
- Herrera, E. Lipid metabolism during pregnancy and its implications for fetal growth/ E. Herrera, H. Ortega-Senovilla // Curr Pharm Biotechnol. – 2014. – V. 15(1). – P. 24-31.

3. Ramsay, J.E. Maternal obesity is associated with dysregulation of metabolic, vascular, and inflammatory pathways/ J.E. Ramsay [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2002. – V. 87. – P. 4231-4237.
4. Shoelson, S.E. Obesity, inflammation, and insulin resistance/ S.E. Shoelson, L. Herrero, A. Naaz // Gastroenterology. – 2007. – 132(6). – P. 2169-2180 (2007).
5. Jeyabalan, A. Epidemiology of preeclampsia: impact of obesity /A. Jeyabalan // Nutrition Reviews. – 2013. – V. 71(1). – P. 18-25.

REFERENCES

1. Ryckman, K.K. Maternal lipid levels during pregnancy and gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis/ K.K. Ryckman [et al.] //BJOG An Int J Obstet Gynaecol. – 2015. – V. 122. – P. 643-651. doi: 10.1111/1471-0528.13261 [PubMed].
2. Herrera, E. Lipid metabolism during pregnancy and its implications for fetal growth/ E. Herrera, H. Ortega-Senovilla // Curr Pharm Biotechnol. – 2014. – V. 15(1). – P. 24-31.
3. Ramsay, J.E. Maternal obesity is associated with dysregulation of metabolic, vascular, and inflammatory pathways/ J.E. Ramsay [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2002. – V. 87. – P. 4231-4237.
4. Shoelson, S.E. Obesity, inflammation, and insulin resistance/ S.E. Shoelson, L. Herrero, A. Naaz // Gastroenterology. – 2007. – 132(6). – P. 2169-2180 (2007).
5. Jeyabalan, A. Epidemiology of preeclampsia: impact of obesity /A. Jeyabalan // Nutrition Reviews. – 2013. – V. 71(1). – P. 18-25.

УДК 616.34+616.155.194.8
© Коллектив авторов, 2019

Г.Р. Галяутдинова, Б.А. Бакиров, Г.Я. Хисматуллина, Ю.И. Гайсина
**ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ КАК ОДИН ИЗ ВЕДУЩИХ СИНДРОМОВ
У ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

Целью настоящего исследования явились анализ распространенности анемии у пациентов с болезнью Крона (БК) и неспецифическим язвенным колитом (НЯК), изучение возрастно-гендерных особенностей, определение степени выраженности анемического синдрома и способы коррекции.

Были проанализированы данные, полученные в ходе ретроспективного анализа пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) в условиях гастроэнтерологического отделения Клиники БГМУ и ГБУЗ РКБ им. Куватова г. Уфы. Выявлена распространенность анемии у 348 пациентов с болезнью Крона (БК) и неспецифическим язвенным колитом (НЯК).

Установлено, что как при БК, так и при НЯК количество пациентов с анемическим синдромом преобладает над количеством пациентов без анемии. Наиболее часто у таких пациентов отмечается анемия средней степени тяжести, при БК анемический синдром выявляется чаще у женщин 20-29, 40-49 и 50-59 лет, а при НЯК как у женщин, так и у мужчин – в одинаковой степени в возрасте 20-29 и 30-39 лет.

Что касается коррекции данного состояния, то не все пациенты с анемическим синдромом получают терапию железосодержащими препаратами.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит.

G.R. Galyautdinova, B.A. Bakirov, G.Ya. Khismatullina, Yu.I. Gaisina
**IRON-DEFICIENCY ANEMIA AS ONE OF THE LEADING SYNDROMES
IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASES**

The purpose of this study was to analyze the prevalence of anemia in patients with Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), to study age-gender characteristics, to determine the severity of the anemic syndrome and how to correct this state.

The data obtained during a retrospective analysis of patients with inflammatory bowel disease (IBD) in the gastroenterological department of the Clinic of Bashkir State Medical University and the Republican Clinical Hospital n.a. G.G. Kuvatov of Ufa were analyzed. The prevalence of anemia was detected in 348 patients with Crohn's disease (CD) and nonspecific ulcerative colitis (NUC).

It has been established that patients with anemic syndrome predominate over patients without anemia in both BD and NUC, and most often these patients have anemia of moderate severity; in cases of BD, anemic syndrome is more common in women between 20-29, 40-49 and 50-59 years, and in NUC both in women and men, it is detected equally between the ages of 20-29 and 30-39.

As for the correction of this condition, not all patients with anemic syndrome get therapy with iron preparations.

Key words: iron-deficiency anemia, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, nonspecific ulcerative colitis.

Анемия – один из наиболее частых признаков воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), прежде всего неспецифического язвенного колита (НЯК) и болезни Крона (ТБК), значительно ухудшающих качество жизни и когнитивные функции, а также увеличивающих число и продолжительность госпитализаций таких пациентов [1]. Анемия вносит свой вклад и в структуру смертности больных с ВЗК [2].

Механизмы развития анемии при ВЗК разнообразны. Они включают хроническую кровопотерю, нарушение всасывания железа, фолатов и витамина В₁₂ в тонкой кишке (при болезни Крона с поражением этого отдела), анемию хронических заболеваний и аутоиммунный гемолиз [3,4].

Согласно данным литературы анемия развивается в 75-80% случаев ВЗК; при этом дефицит железа остается ее самой частой

причиной у этой группы пациентов [5,6]. Это объясняется не только хронической кровопотерей, но и различными обменными нарушениями, связанными с воспалительно-деструктивным процессом в кишечнике, длительной интоксикацией, недостаточным поступлением белков с пищей при анорексии у тяжелобольных, при повышенной потере белка, солей и жидкости с частым жидким стулом с кровью и слизью, невозможностью употреблять овощи и фрукты, богатые солями железа, и т.д. [7].

На втором месте среди причин снижения уровня гемоглобина у пациентов с ВЗК находится анемия при хронических заболеваниях.

Значительно реже встречаются другие формы анемии: В₁₂- и фолиево-дефицитная, гемолитическая, анемия, вызванная некоторыми лекарственными средствами, такими как месалазин, сульфасалазин и пуриновые аналоги [8].

Исследования последних лет показали, что анемия, развивающаяся на фоне воспалительных заболеваний кишечника, отягощает течение заболевания, снижает не только работоспособность, но и жизненную активность пациентов, часто приводит к госпитализации, продлевает срок пребывания больных в стационаре, требует специального диагностического и лечебного подходов [9,10].

Таким образом, анемия при ВЗК – это не только клинический лабораторный маркер, а состояние, которое нуждается в конкретных диагностических и терапевтических подходах.

Цель исследования – проанализировать распространенность анемии у пациентов с болезнью Крона (БК) и неспецифическим язвенным колитом (НЯК), изучить возрастнo-гендерные особенности данных пациентов, определить степень выраженности анемического синдрома и способы коррекции у данных пациентов, находящихся в Клинике БГМУ и ГБУЗ РКБ им. Куватова г. Уфы.

Материал и методы

Нами был проведен ретроспективный анализ медицинской документации гастроэнтерологического отделения Клиники БГМУ и ГБУЗ РКБ им. Куватова г. Уфы за 2016-2018 гг.

Были изучены клинико-лабораторные данные у 348 пациентов с БК и НЯК в возрасте от 18 до 82 лет, средний возраст – $41 \pm 15,6$ года, среди которых мужчин – 196, женщин – 152, находившихся на стационарном лечении в 2016-2018 гг.

На каждого больного была составлена карта, в которой учитывались следующие

данные: возраст, пол, основной диагноз, показатели эритроцитов (RBC), гемоглобина (Hb), среднее содержание гемоглобина в эритроците (МСН), средняя концентрация гемоглобина в эритроците (МСНС), средний объем эритроцита (MCV), гематокрит (HCT), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), концентрация железа в сыворотке крови (Fe), терапия лекарственными железосодержащими препаратами.

Верификация диагноза железодефицитная анемия (ЖДА) проводилась согласно классификации ВОЗ (1999), в которой уровень гемоглобина для небеременных женщин (15 лет и старше) составлял 110-119 г/л (легкая степень), 80-109 г/л (средняя степень), менее чем 80 г/л (тяжелая степень), для мужчин 15 лет и старше – 100-129 г/л (легкая степень), 80-109 г/л (средняя степень), менее чем 80 г/л (тяжелая степень).

Для анализа и оценки полученных данных применяли стандартные методы описательной статистики (вычисление средних значений, стандартных ошибок среднего). Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета программ Microsoft Office Excel 2010.

Результаты и обсуждение

Среди 348 проанализированных нами пациентов с ВЗК пациенты с БК составили 36 человек (10,3%), среди которых мужчин было 18 (50%), женщин – 18 (50%), с НЯК – 312 человек (89,6%), в том числе мужчин – 178 (57,0%), женщин – 134 (43,0%).

В процессе заболевания анемия была выявлена у 201 пациента (57,7%), среди которых 22 (10,9%) пациента с БК и 179 (89,0%) с НЯК.

При анализе возрастнo-гендерной структуры установлено, что анемия при БК чаще выявлялась у женщин – 13 случаев (59%) и превалировала в диапазоне 20-29, 40-49 и 50-59 лет, а у мужчин – в 9 случаях (41%) в возрастном диапазоне 20-29 лет и 30-39 лет, при НЯК анемический синдром чаще выявлялся у мужчин в возрасте 30-39 лет – 90 случаев (50,2%), а у женщин в 20-29 лет в 89 случаях (49,7%) (табл. 1).

Наиболее часто как при БК (12 чел., 54,5%), так и при НЯК (85 чел., 47,7%) отмечалась средняя степень выраженности анемического синдрома. Анемия легкой степени тяжести была выявлена у 8 пациентов (36,3%) при БК, а при НЯК у 71 пациента (40%). Анемия тяжелой степени тяжести регистрировалась у 2 человек среди исследуемых нами пациентов (9%) с БК и у 22 с НЯК (12,3%).

Таблица 1

Распределение числа пациентов с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом по полу и возрасту

Возраст, лет	Болезнь Крона				Неспецифический язвенный колит			
	мужчины		женщины		мужчины		женщины	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Менее 20	0	0	1	7,7	3	3,3	6	6,7
20-29	3	33,3	3	23	18	20	23	26
30-39	3	33,3	1	7,7	20	22,2	20	22,5
40-49	2	22,2	3	23	13	14,4	14	15,7
50-59	0	0	3	23	15	16,6	14	15,7
60-69	1	11,1	1	7,7	17	19	10	11,2
70-79	0	0	1	7,7	4	4,44	2	2,3
80 и старше	0	0	0	0	0	0	0	0
Всего...	9	100,0	13	100,0	90	100,0	89	100,0

При анализе гематологических показателей пациентов с БК и НЯК наблюдалось снижение концентрации гемоглобина (Hb), сывороточного железа (Fe), однако концентрация эритроцитов достоверно не отличалась от показателей нормальных значений. Также было выявлено снижение среднего объема эритроцита

(MCV), среднего содержания Hb в эритроците (MCH), средней концентрации Hb в эритроците (MCHC), снижение гематокрита (HCT) и увеличение СОЭ. Данные показатели являются признаками гипохромной микроцитарной анемии, что является критерием лабораторной диагностики железодефицитной анемии (табл. 2).

Таблица 2

Гематологические показатели у пациентов с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом

Показатель	Болезнь Крона	Неспецифический язвенный колит	Нормальные значения
Гемоглобин, г/л	100,8±17,8 г/л	101,6±27,48	129 – 142
Эритроциты, ×10 ¹² /л	4,2±0,62	4,2±0,61	4,06 – 4,69
Сывороточное железо, мкмоль/л	6,6±2,3	7,0±3,1	10,7 – 32,2
MCH, пг	24,3±6,7	24,7±6,3	27,0 – 31,2
MCHC, г/л	309±48	302±42	318 – 354
MCV, фл	78±18,8	78±17,3	81,1 – 96,0
HCT, %	33±3,0	33,5±7,07	37,7 – 53,7
СОЭ, мм/ч	26,3±1,5	26,7±1,4	1 – 15

Для лечения анемического синдрома пациентам с БК и НЯК препараты железа назначались в 139 случаях (69,1%), 62 (30,8%) человека не получали лечения для коррекции данного состояния, как правило, это были люди с анемией лёгкой степени.

С целью коррекции анемического синдрома в 102 (73,3%) случаях назначался препарат Ликферр 100 20 мг/мл в 200 мл 0,9% NaCl внутривенно капельно и в 28 (20,1%) случаях назначался железа (III) гидроксида сахарозный комплекс в дозе 20 мг/мл в 200 мл 0,9% NaCl внутривенно капельно.

У 9 (6,5%) пациентов с тяжестью состояния анемии потребовалось экстренное вмешательство в виде гемотрансфузии.

Выводы

В ходе проведенного исследования было установлено, что среди проанализированных нами пациентов с ВЗК число пациентов с НЯК оказалось в 9 раз больше, чем пациентов с БК, причем, как при БК, так и при НЯК число пациентов с анемическим синдромом преобладало над числом пациентов без анемии.

При БК анемический синдром выявлялся чаще у женщин 20-29, 40-49 и 50-59 лет,

а при НЯК как у женщин, так и у мужчин он выявлялся в одинаковой степени в возрасте 20-29 и 30-39 лет, то есть у лиц трудоспособного возраста, что подтверждает социальную значимость анемического синдрома.

У пациентов как с БК, так и с НЯК наиболее часто отмечалась анемия средней степени тяжести (54,5% и 47,7% соответственно). В то время как анемический синдром легкой (36,3% и 40%) и тяжелой степени тяжести (9% и 12,3%) выявлялся реже.

Важно отметить, что из исследуемых нами пациентов как с БК, так и НЯК с анемическим синдромом не все получали терапию для коррекции данного состояния.

Таким образом, в результате нашего исследования было установлено, что железодефицитная анемия является частым осложнением у пациентов с ВЗК и требует рациональных диагностических и терапевтических подходов. Своевременное лечение способно улучшить показатели качества жизни пациентов, снизить частоту гемотрансфузий, применяемых при тяжелой степени анемий и избежать трансфузионных осложнений.

Сведения об авторах статьи:

Галаяутдинова Гульназ Радиковна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: gulnaz-9@mail.ru.

Бакиров Булат Ахатович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрав России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: bakirovb@gmail.com.

Хисматуллина Гюльназ Ягафаровна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрав России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: slasg@mail.ru.

Гайсина Юлия Инсафовна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрав России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: jul.gaisina@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gasche C. Anemia in IBD: the overlooked villain. *Inflamm Bowel Dis.* 2000;6(2):142-150. doi: 10.1002/ibd.3780060214.
2. Cucino C, Sonnenberg A. Cause of death in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2001; 7(3): 250-255. doi: 10.1097/00054725-200108000-00011.
3. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birge- gård G, Danese S, Gisbert JP, Gomollon F, Iqbal T, Katsanos K, Koutroubakis I, Magro F, Savoye G, Stein J, Vavricka S; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis.* 2015; 9(3): 211-22. doi: 10.1093/ecco-jcc/jju009.
4. Antunes CV, Hallack Neto AE, Nascimento CR, Chebli LA, Moutinho IL, Pinheiro Bdo V, Reboredo MM, Malaguti C, Castro AC, Chebli JM. Anemia in inflammatory bowel disease outpatients: prevalence, risk factors, and etiology. *Biomed Res Int.* 2015; 2015:728925. doi: 10.1155/2015/728925.
5. Beigel F. [et al.]. Iron status and analysis of efficacy and safety of ferric carboxymaltose treatment in patients with inflammatory bowel disease. *Digestion.* 2012; 85: 47-54.
6. Gisbert J.P., Gomollon F. Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103 (5): 1299-307.
7. Низовцева, О.А. Особенности лечения железодефицитных состояний в гастроэнтерологии // Трудный пациент. – 2012. – № 6. – С. 24-28.
8. Авдеев, В.Г. Анемия при болезни Крона / В.Г. Авдеев, С.В. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. – 2013. – Т. 22, № 1. – С. 1-6.
9. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases / C. Gasche, A. Berst, R. Befrits [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases.* – 2007. – Vol. 13, No 12. – P. 1545-1553.
10. Gomollon F. Anemia and inflammatory bowel diseases / F. Gomollon, J. Gisbert // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15(37). – P. 4659-4665.

REFERENCES

1. Gasche C. Anemia in IBD: the overlooked villain. *Inflamm Bowel Dis.* 2000;6(2):142-150. doi: 10.1002/ibd.3780060214.
2. Cucino C, Sonnenberg A. Cause of death in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2001;7(3): 250-255. doi: 10.1097/00054725-200108000-00011.
3. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birge- gård G, Danese S, Gisbert JP, Gomollon F, Iqbal T, Katsanos K, Koutroubakis I, Magro F, Savoye G, Stein J, Vavricka S; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis.* 2015; 9(3): 211-22. doi: 10.1093/ecco-jcc/jju009.
4. Antunes CV, Hallack Neto AE, Nascimento CR, Chebli LA, Moutinho IL, Pinheiro Bdo V, Reboredo MM, Malaguti C, Castro AC, Chebli JM. Anemia in inflammatory bowel disease outpatients: prevalence, risk factors, and etiology. *Biomed Res Int.* 2015; 2015:728925. doi: 10.1155/2015/728925.
5. Beigel F. [et al.]. Iron status and analysis of efficacy and safety of ferric carboxymaltose treatment in patients with inflammatory bowel disease. *Digestion.* 2012; 85: 47-54.
6. Gisbert J.P., Gomollon F. Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103 (5): 1299-307.
7. Nizovceva O.A. Osobennosti lecheniya zhelezodeficitnykh sostojanij v gastroenterologii // Trudnyj pacient. 2012. No 6. S. 24-28. (In Russ.)
8. Avdeev V.G., Moiseev S.V. Anemija pri bolezni Kroma // Klinicheskaja farmakologija i terapija. – 2013. – T. 22. – № 1. – S. 1-6. (In Russ.)
9. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases / C. Gasche, A. Berst, R. Befrits [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases.* – 2007. – Vol. 13, No 12. – P. 1545-1553.
10. Gomollon F. Anemia and inflammatory bowel diseases / F. Gomollon, J. Gisbert // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15(37). – P. 4659-4665.

УДК 616.36-002.2

© Е.П. Патлусов, 2019

Е.П. Патлусов^{1,2}

НАРУШЕНИЕ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

ПРИ ЕСТЕСТВЕННОМ ТЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

¹ФГКУЗ «5-й Военный клинический госпиталь войск Национальной гвардии Российской Федерации», г. Екатеринбург

²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург

Оценивалось влияние метаболических нарушений на течение хронического гепатита С (ХГС) путем определения корреляционных связей по ряду лабораторных показателей с неалкогольной жировой болезнью печени. За основу данного исследования был принят анализ когортного обследования больных с хроническим гепатитом С. Частота регистрации стеатоза печени, по данным пункционной биопсии, составила 58,2%. ХГС сопровождался не только выраженным цитолитическим и холестатическим синдромами, но и нарушением липидного обмена. Результаты исследования подтверждают необходимость клинической настороженности в отношении неалкогольной жировой болезни печени у больных с Hepatitis C Virus (HCV)-инфекцией.

Ключевые слова: хронический гепатит С, стеатоз печени, сахарный диабет, фиброз печени.

Е.Р. Patlusov
**VIOLATION OF LIPID METABOLISM
IN THE NATURAL COURSE OF CHRONIC HEPATITIS C**

The influence of metabolic disorders on the course of chronic hepatitis C (HCV) was assessed by determining the correlation between a number of laboratory parameters and nonalcoholic fatty liver disease. The study was based on the analysis of cohort examination of patients with chronic hepatitis C. The frequency of registration of liver steatosis, according to puncture biopsy, was 58.2%. HCV was accompanied not only by severe cytolytic and cholestatic syndromes, but also by lipid metabolism disorders. The results of the study confirm the need for clinical alertness against nonalcoholic fatty liver disease in patients with HCV infection.

Key words: chronic hepatitis C, liver steatosis, diabetes mellitus, liver fibrosis.

Хроническая HCV-инфекция, являясь социальной и экономически значимой инфекцией с высокими показателями летальности и развитием осложнений, представляет собой актуальную проблему мирового здравоохранения [1,7].

С появлением препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) следует ожидать значимых результатов в достижении устойчивого вирусологического ответа (УВО) у больных с хроническим гепатитом С (ХГС). Данное инфекционное системное заболевание требует особого подхода к мониторингу коморбидных состояний, которые выступают на первый план сразу после того, как мы добиваемся УВО, и способствует дальнейшему прогрессированию фиброза, формированию цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [1]. Основные метаболические нарушения при HCV-инфекции связаны с дисбалансом липидного обмена. Неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП) – полиэтиологичное полиморбидное прогрессирующее заболевание, частота встречаемости которого увеличивается с каждым годом во всем мире. Выделяют три основные клиничко-морфологические формы НЖБП: стеатоз, неалкогольный стеатогепатит и цирроз печени [5,8].

Установлена самостоятельная роль вируса гепатита С (ВГС) в развитии стеатоза печени и формировании инсулинорезистентности, что в совокупности влияет на скорость прогрессирования фиброза, тяжесть поражения печени и, соответственно, на эффективность противовирусной терапии (ПВТ) и прогноз заболевания [3].

Цель исследования: оценить влияние метаболических нарушений на течение хронического гепатита С и определить корреляционные связи лабораторных показателей с неалкогольной жировой болезнью печени.

Материал и методы

Проведены проспективное, когортное, рандомизированное исследования в инфекционном отделении 5-го ВКГ ВНГ РФ г. Екатеринбурга 251-го пациента ХГС.

Критерии включения: лица старше 18 лет с диагнозом ХГС, наличие добровольного информированного согласия на проведение пункционной биопсии печени (ПБП).

Критерии исключения: алкоголизм, наследственные и генетические заболевания печени, аутоиммунные поражения печени, беременность, микст гепатиты и ко-инфекция, отказ от проведения исследования.

Диагноз ХГС был установлен на основании комплексного клиничко-эпидемиологического анамнеза, объективного осмотра, результатов лабораторных исследований: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с липидным спектром, определение РНК HCV методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), генотипирование РНК вируса гепатита С. Всем пациентам проведены: УЗИ органов брюшной полости, фиброэластометрия (ФЭМ) и пункционная биопсия печени (ПБП) с определением степени стеатоза печени. В основу оценки степени жировой дистрофии печени положены критерии единой шкалы D.E. Kleiner «CRN» (2005), по содержанию жировой ткани в гепатоцитах: менее 5% стеатоз отсутствует, от 5 до 33% – 1-я степень, 33 – 66% – 2-я степень и более 66% – 3-я степень [4,6]. Обследование больных ХГС соответствовало европейским и национальным стандартам и протоколам лечения болезней печени. Статистическую обработку результатов осуществляли средствами стандартного статистического пакетов SPSS-20, IBM и Microsoft Excel. Проверку гипотез о различиях исследуемых совокупностей осуществляли по статистическому критерию Стьюдента с одновременной проверкой равенства дисперсий. Критический уровень значимости во всем исследовании был принят равным 5%. Частотный анализ номинальных (качественных) признаков определяли с помощью таблиц сопряженности с оценкой значимости по критерию хи-квадрат Пирсона. Корреляционные связи количественных и ранговых признаков оценивали коэффициентами ранговой корреляции Спирмена (согласно регламенту SPSS).

Результаты и обсуждение

При анализе клиничко-лабораторных показателей больных ХГС (n=251) установлено, что мужчин было достоверно больше – 68,1% (171 человек), чем женщин, – 31,9% (80 человек) (p<0,001). Индекс массы тела (ИМТ) у

мужчин ($28,6 \pm 0,3$ кг/м²) превышал данный показатель у женщин ($26,6 \pm 0,5$ кг/м², $p=0,006$). Гендерных различий по возрасту и сроку инфицирования не установлено. Большинство больных были «носителями» 3-го генотипа ВГС – 45,0% (113 человек) и 1-го генотипа ВГС – 43,8% (110 человек), доля со 2-м генотипом ВГС составила 11,2% (28 человек).

Всем больным ХГС до назначения курса противовирусная терапия, выполнена пункционная биопсия печени. Преобладали пациенты с минимальным фиброзом F0-1 – 50,6% (127 человек), остальные степени фиброза представлены в меньшем количестве случаев: F2 – 27,1% (68 человек), F3 – 11,9% (30 человек) и F4 – 10,4% (26 человек).

Морфологическая интерпретация биоптатов печени позволила достоверно установить степень жировой дистрофии у больных

ХГС. По результатам глобального проспективного исследования «DIREG 2», проводимого в 16 мегаполисах РФ, установлено, что распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП) составляет 37,3% [2].

В нашем исследовании у больных ХГС частота встречаемости НЖБП составила 58,2% (146 человек). Среди мужчин НЖБП была установлена у 72,6% (106 человек), у женщин – в 27,4% случаев (40 человек, $p<0,05$). Больных ХГС не с 1-м генотипом и стеатозом печени было 56,8% (83 человека), соответственно, с 1-м генотипом – 43,2% (63 человека).

Прогрессирование фиброза печени при хронической HCV-инфекции сопровождалось значимо более частым выявлением жировой дистрофии, на стадии фиброза F3 – F4 ее выявили у 89,3% больных (табл. 1).

Таблица 1

Наличие неалкогольной жировой болезни печени у больных с ХГС в зависимости от стадии фиброза печени, % (n=251)

Показатель	F0-1 (n=127)	p ¹	F2(n=68)	p ²	F3-F4(n=56)	p ³
НЖБП % (абс.)	41,7 (53)	0,002*	63,2(43)	0,001*	89,3(50)	<0,001*

Примечание. n – число больных; использован критерий хи-квадрат Пирсона, p¹ – различие параметров между стадиями фиброза F0-1 и F-2; p² – различие параметров между стадиями фиброза F-2 и F3 – F4; p³ – различие параметров между стадиями фиброза F0-1 и F3 – F4.

В зависимости от степени жировой дистрофии печени больные ХГС распределены следующим образом: отсутствие стеатоза (S0) – 41,8% (105 человек), 1-я степень (S1) – 32,7% (82 человека), 2-я степень (S2) – 19,9% (50 человек) и 3-я степень (S3) – 5,6% (14 человек). С целью более достоверной стратификации по выраженности стеатоза печени пациенты со 2- и 3-й степенями объединены в одну группу.

Существенно значимых различий при отсутствии стеатоза и 1-й степени жировой дистрофии не выявлено. Индекс массы тела больных ХГС достоверно увеличивался при прогрессировании НЖБП (табл. 2). Однако

среднее значение фиброза печени, индекса гистологической активности (ИГА), возраста, срока заболевания были достоверно увеличены при 2 и 3-й степенях стеатоза (S2-S3) и значительно отличались от показателей при начальной жировой дистрофии и ее отсутствии ($p<0,05$).

Показатели гемоглобина статистически в зависимости от степени жировой дистрофии не отличались, тогда как уровень тромбоцитов крови был значимо ниже при стеатозе (S2 – S3) у больных с ХГС ($p<0,01$). Уровень вирусной нагрузки при прогрессировании жировой дистрофии не изменялся (табл. 3).

Таблица 2

Характеристика ИМТ, возраста, срока заболевания и показателей фиброза печени у больных с ХГС в зависимости от степени жировой дистрофии (n=251)

Показатель	S0 (n=105)	p ¹	S1(n=82)	p ²	S2 – S3 (n=64)	p ³
ИМТ, кг/м ²	26,6±0,4	0,003*	28,7±0,5	0,443	29,2±0,6	0,001*
Возраст, лет	36,2±0,7	0,300	37,9±1,0	0,012*	43,1±1,2	<0,001*
Длительность заболевания, лет	4,1±0,3	0,551	4,1±0,4	0,033*	6,2±0,6	0,042*
ИГА по Knodell, балл	6,3±0,3	0,393	6,8±0,4	<0,001*	9,5±0,4	<0,001*
Фиброз (стадия) METAVIR	1,4±0,08	0,084	1,6±0,1	<0,001*	2,7±0,1	<0,001*
Эластичность, кПа	6,0±0,3	0,117	7,3±0,5	0,001*	11,2±0,9	<0,001*

Примечание. Признаки представлены средней ± стандартное отклонение, * $p<0,05$ – достоверность различий; n – число больных; p¹ – различие параметров между степенями стеатоза S0 и S1; p² – различие параметров между степенями стеатоза S1 и S2 – S3; p³ – различие параметров между степенями стеатоза S0 и S2 – S3.

Таблица 3

Характеристика общего анализа крови и уровня вирусной нагрузки у больных ХГС в зависимости от степени жировой дистрофии (n=251)

Показатель	S0 (n=105)	p ¹	S1(n=82)	p ²	S2-S3 (n=64)	p ³
Гемоглобин, г/л	144,9±1,7	0,944	146,9±1,8	0,709	148,1±2,5	0,363
Тромбоциты, 10 ⁹	203,9±6,1	0,993	202,7±7,0	0,009*	172,0±7,2	0,005*
Виремия, МЕ/мл	3238939±1136006	0,915	3121084±959604	0,710	2639730±952733	0,824

Примечание. Показатели представлены средней ± стандартное отклонение, * $p<0,05$ – достоверность различий, n – число больных; p¹ – различие параметров между степенями стеатоза S0 и S1; p² – различие параметров между степенями стеатоза S1 и S2 – S3; p³ – различие параметров между степенями стеатоза S0 и S2 – S3.

Диагностировать 1-ю степень стеатоза печени исключительно по лабораторным показателям у больных ХГС крайне сложно, так как достоверное различие с показателями при отсутствии данной патологии зарегистрировано только в уровнях триглицеридов крови и сывороточного железа плазмы ($p < 0,01$).

Выраженные биохимические изменения у больных ХГС отмечены с уровнем жировой дистрофии 2- и 3-й степенями. Так, активность ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) и сывороточного железа значительно выше ($p < 0,05$), чем при отсутствии НЖБП (табл. 4).

Уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и холестерина статистически не изменялся при прогрессировании стеатоза печени у больных с ХГС, тогда как значения липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов крови возрастали пропорционально степени жировой дистрофии ($p < 0,001$). Следует отметить, что у больных ХГС при выраженном стеатозе печени уровень альфа-фетопротейна (АФР) достигал высоких пороговых значений и был существенно выше, чем при отсутствии коморбидной патологии ($p < 0,001$). Показатели витамина Д на стадии выраженного стеатоза печени (S2–S3) составили $21,4 \pm 0,7$ нг/мл и были ниже, чем при отсутствии НЖБП, – $25,2 \pm 0,7$ нг/мл ($p = 0,003$).

Таблица 4

Сравнительная характеристика биохимических показателей у больных ХГС в зависимости от степени стеатоза печени ($n = 251$)

Показатель	S0 ($n = 127$)	p^1	S1 ($n = 83$)	p^2	S2 – S3 ($n = 64$)	p^3
АЛТ, Е/л	$88,3 \pm 7,7$	0,434	$94,8 \pm 7,6$	0,137	$112,9 \pm 8,7$	0,005*
АСТ, Е/л	$63,7 \pm 5,1$	0,198	$73,6 \pm 5,8$	0,189	$85,8 \pm 6,3$	0,008*
ГГТП, Е/л	$67,9 \pm 6,1$	0,296	$78,4 \pm 7,0$	0,035*	$108,8 \pm 8,7$	0,004*
Холестерин, ммоль/л	$4,8 \pm 0,1$	0,050	$5,1 \pm 0,1$	0,576	$5,0 \pm 0,2$	0,085
ЛПНП, ммоль/л	$2,9 \pm 0,07$	0,066	$3,1 \pm 0,08$	$< 0,001^*$	$3,8 \pm 0,1$	$< 0,001^*$
ЛПВП, ммоль/л	$1,3 \pm 0,03$	0,835	$1,2 \pm 0,03$	0,450	$1,2 \pm 0,04$	0,898
Глюкоза, ммоль/л	$5,1 \pm 0,07$	0,334	$5,3 \pm 0,1$	0,005*	$6,1 \pm 0,1$	$< 0,001^*$
Триглицериды, ммоль/л	$1,3 \pm 0,07$	$< 0,001^*$	$1,8 \pm 0,1$	$< 0,001^*$	$2,8 \pm 0,2$	$< 0,001^*$
Сывороточное железо, мкмоль/л	$20,8 \pm 0,8$	0,007*	$24,3 \pm 1,0$	0,049*	$28,5 \pm 1,3$	$< 0,001^*$
Альфа-фетопротейн, МЕ/мл	$1,9 \pm 0,2$	0,216	$2,1 \pm 0,2$	0,042*	$3,5 \pm 0,2$	0,001*
Витамин Д, нг/мл	$25,2 \pm 0,7$	0,064	$23,5 \pm 0,6$	0,109	$21,4 \pm 0,7$	0,003*

Примечание. Признаки представлены средней $\pm$ стандартное отклонение, * $p < 0,05$ – достоверность различий, n – число больных; p^1 – различие параметров между степенями стеатоза S0 и S1; p^2 – различие параметров между степенями стеатоза S1 и S2 – S3; p^3 – различие параметров между степенями стеатоза S0 и S2 – S3.

По результатам корреляционного анализа Спирмена исследуемых параметров со степенью жировой дистрофии у больных ХГС установлена умеренная прямая взаимосвязь с уровнем триглицеридов ($\rho = 0,523$, $p < 0,001$), ЛПНП ($\rho = 0,453$, $p = 0,001$), глюкозы ($\rho = 0,438$) и, соответственно, ИГА ($\rho = 0,408$,

$p < 0,001$). Низкая положительная связь зарегистрирована с возрастом больных, ИМТ, значением АЛТ, ГГТП, сывороточным железом и холестерином крови, а также низкая обратная взаимосвязь степени жировой дистрофии с уровнем тромбоцитов крови, ЛПВП и витамином Д (табл. 5).

Таблица 5

Характер взаимосвязей неалкогольной жировой болезни печени со значимыми показателями ($n = 251$)

Показатели	$M \pm m$	S0-S3 ($n = 251$)
Возраст, лет	$38,5 \pm 0,6$	$\rho = 0,287 (p < 0,001)^*$
ИМТ, кг/м ²	$27,9 \pm 0,3$	$\rho = 0,267 (p < 0,001)^*$
Тромбоциты, 10^9 /л	$195,6 \pm 3,9$	$\rho = -0,213 (p = 0,001)^*$
Сывороточное железо, ммоль/л	$23,9 \pm 0,6$	$\rho = 0,315 (p < 0,001)^*$
АЛТ, Е/л	$96,7 \pm 4,7$	$\rho = 0,207 (p = 0,001)^*$
ГГТП, Е/л	$81,7 \pm 4,2$	$\rho = 0,308 (p < 0,001)^*$
ЛПВП, ммоль/л	$1,3 \pm 0,02$	$\rho = -0,063 (p = 0,322)$
ЛПНП, ммоль/л	$3,3 \pm 0,05$	$\rho = 0,453 (p = 0,001)^*$
Холестерин, ммоль/л	$4,8 \pm 0,07$	$\rho = 0,212 (p = 0,001)^*$
Триглицериды, ммоль/л	$1,9 \pm 0,07$	$\rho = 0,523 (p < 0,001)^*$
ИГА Knodell, балл	$7,3 \pm 0,2$	$\rho = 0,408 (p < 0,001)^*$
Глюкоза, ммоль/л	$5,4 \pm 0,06$	$\rho = 0,438 (p < 0,001)^*$
Витамин Д, нг/мл	$23,2 \pm 0,4$	$\rho = -0,188 (p = 0,004)^*$

Примечание. n – число больных; ρ – коэффициент корреляции Спирмена; * $p < 0,01$ – уровень значимости признака.

Исходя из результатов корреляционного анализа констатировать НЖБП у больных ХГС только по лабораторным показателям крайне сложно, так как ни с одним лабораторным показателем нет высокой корреляции. Универсальным методом диагностики степе-

ни жировой дистрофии остается пункционная биопсия печени.

Заключение

Безусловно, метаболические нарушения у больных ХГС значительно отягощают течение заболевания, требуют дальнейшего тщательно-

го и углубленного медицинского обследования перед назначением лечения. Пациентам с неблагоприятным коморбидным фоном необходимы персонализированный подход к выбору диеты и более расширенный лабораторный мо-

нитинг, включая АФР и витамин Д. При динамическом наблюдении до и после проведения противовирусной терапии необходимо обратить внимание на такие грозные осложнения, как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома.

Сведения об авторе статьи:

Патлусов Евгений Павлович – полковник медицинской службы, заведующий инфекционным отделением ФКУЗ «5 ВЦГ ВНИГ России», к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии Уральского государственного медицинского университета. Адрес: 620036, г. Екатеринбург, ул. Соболева, 10. Тел.: 8(343)231-93-91. E-mail: patl73@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жданов, К.В. Элиминация HCV-инфекции: история с продолжением / К.В. Жданов, К.В. Козлов, В.С. Сукачев [и др.] // Журнал инфектологии. – 2018. – Т.10, № 4. – С.6-13. DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-4-6-13.
2. Ивашкин, В.Т. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 / В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина, И.В. Маев [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2015. – Т. XXV, № 6. – С. 31-41.
3. Патлусов, Е.П. Эффективность стандартной противовирусной интерферонотерапии хронического гепатита С при наличии стеатоза печени / Е.П. Патлусов, В.С. Чернов, В.В. Патлусова // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 1 (169). – С.75-96. DOI 10.25694/URMJ.2019.01.24.
4. Bedossa P. Current histological classification of NAFLD: strength and limitations // Hepatol Int. – 2013. – Vol. 7, Suppl. 2. – S. 765-70.
5. Byrne C.D., Targher G. [et al.] NAFLD: A multisystem disease // Journal of Hepatology. 2015; 62(1):47-64.
6. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M., Behling C, Contos MJ, Cummings OW. Clinical research network. Design and validation of histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease // Hepatology. – 2005. – N 41. – P.1313-21.
7. Stanaway J.D. [et al.] The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. The Lancet. 2016 Sep; 388 (10049): 1081–1088.
8. Younossi Z.M., Blissett D., Blissett R., Henry L., Stepanova M., Younossi Y., Racila A., Hunt Sh., Beckerman R. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe // Hepatology. 2016 Nov;64(5):1577–1586.

REFERENCES

1. Zhdanov K.V. Ehliminaciya HCV-infekcii: istoriya s prodolzheniem / K.V. Zhdanov, K.V. Kozlov, V.S. Sukachev [i dr.] // Zhurnal infektologii. – 2018. – T.10, №4: S.6-13. DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-4-6-13. [In Russ].
2. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V. s soavt. / Rasprostranennost' nealkogol'noj zhirovoy bolezni pecheni u pacientov ambulatorno-poliklinicheskoy praktiki v Rossijskoj Federacii: rezul'taty issledovaniya DIREG 2. // Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. – 2015. – № 6 – TXXV: S.31-41. [In Russ].
3. Patlusov E.P., Chernov V.S., Patlusova V.V. / EHffektivnost' standartnoj protivovirusnoj interferonoterapii hronicheskogo gepatita S pri nalichii steatoza pecheni. // Ural'skij medicinskij zhurnal. 2019. – № 1 (169): S.75-96. DOI 10.25694/URMJ.2019.01.24. [In Russ].
4. Bedossa P. Current histological classification of NAFLD: strength and limitations // Hepatol Int. – 2013. – Vol. 7, Suppl. 2. – S.765-70.
5. Byrne C.D., Targher G. [et al.] NAFLD: A multisystem disease // Journal of Hepatology. 2015;62(1):47-64.
6. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M., Behling C, Contos MJ, Cummings OW. Clinical research network. Design and validation of histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease // Hepatology. – 2005. – N 41. – P.1313-21.
7. Stanaway J.D. [et al.] The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. The Lancet. 2016 Sep; 388 (10049): 1081–1088.
8. Younossi Z.M., Blissett D., Blissett R., Henry L., Stepanova M., Younossi Y., Racila A., Hunt Sh., Beckerman R. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe // Hepatology. 2016 Nov;64(5):1577–1586.

УДК 616.61-089:616-089.17-06

© Коллектив авторов, 2019

Р.С. Исхакова¹, И.Р. Исхаков¹, А.В. Алексеев², А.Ж. Гильманов³ ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛАБОРАТОРНЫХ ТЕСТОВ ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ ДИСТАНЦИОННОЙ ЛИТОТРИПСИИ

¹ООО «Медицинский центр Семья», г. Уфа

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

³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

С целью оценки диагностической эффективности лабораторных тестов, которые позволят установить степень повреждения почечной ткани акустическими волнами, исследованы уровни мочевого экскреции альбумина, β₂-микроглобулина, цистатина С и липокалина, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (НГАЛ) у пациентов с мочекаменной болезнью, проходивших сеансы дистанционной нефролитотрипсии. Для проведения анализа прогностической эффективности этих маркеров выполнено построение характеристических кривых (ROC-кривая). Согласно полученным данным можно сделать вывод о том, что НГАЛ применим в качестве информативного биомаркера повреждения почек при проведении дистанционной литотрипсии и оценке осложнений, связанных с процедурой.

Ключевые слова: повреждение почек, биомаркеры, дистанционная литотрипсия, НГАЛ, ROC-кривая.

R.S. Iskhakova, I.R. Iskhakov, A.V. Alekseev, A.Zh. Gilmanov
**EVALUATION OF DIAGNOSTIC EFFICIENCY OF LABORATORY TESTS
 FOR KIDNEY DAMAGE DURING EXTRACORPOREAL LITHOTRIPSY**

In order to assess the diagnostic effectiveness of laboratory tests that will establish the degree of kidney injury by acoustic waves, the levels of urinary excretion of albumin, β_2 microglobulin, cystatin C and NGAL in patients with urolithiasis after distant nephrolithotripsy sessions were investigated. To analyze the predictive efficiency of these markers, characteristic curves (ROC-curve) were constructed. According to the data obtained, it can be concluded that NGAL is applicable as an informative biomarker of kidney injury during lithotripsy and assessment of complications associated with the procedure.

Key words: kidney injury, biomarkers, extracorporeal shock wave lithotripsy, NGAL, ROC-curve.

Дистанционная литотрипсия (ДЛТ) – эффективный способ неинвазивного удаления камней почек. Во многих случаях ДЛТ является методом первого выбора лечения нефролитиаза. При данной процедуре осложнения отмечаются достаточно редко. Тем не менее механические силы, вызывающие фрагментацию камней, способны повреждать почечную паренхиму. Область паренхиматозного повреждения обычно соответствует фокусу ударной волны, однако она может быть более диффузной [2]. В национальных и международных рекомендациях по применению ДЛТ при мочекаменной болезни отсутствуют четкие клинические критерии повреждения почек после литотрипсии [3].

Несмотря на доказанные микро- и макроскопические повреждения в почках, функциональные показатели (скорость клубочковой фильтрации и др.) после ДЛТ обычно не изменяются. В связи с этим актуальным является поиск чувствительных и специфичных биомаркеров повреждения почечной ткани после воздействия акустических волн [4].

Цель данного исследования – определить прогностическую эффективность современных биомаркеров повреждения почечной ткани при ДЛТ у пациентов с уролитиазом.

Материал и методы

Обследованы 27 пациентов с мочекаменной болезнью, у которых до ДЛТ и после первого, второго и третьего сеансов процедуры определялись количество эритроцитов и лейкоцитов в моче (метод Нечипоренко), а также уровни микроальбумина, β_2 -микроглобулина, цистатина С и липокалина, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (НГАЛ) в моче методом ИФА (тест-системы Акватест, BioPorto, Orgentec, Вектор-Бест). NGAL- neutrophil gelatinase-associated lipocalin, впервые выделен из супернатанта активных нейтрофилов человека. При повреждении ренальных канальцев происходит повышение уровня NGAL как в сыворотке (в 7-16 раз), так и в моче (в 25-1000 раз) [4].

В группу контроля вошли 14 здоровых доноров. Статистическая обработка результатов проводилась в операционной среде

Windows XP с использованием статистической программы «Statistica 6.0». Для показателей, не имеющих нормального распределения, вычислялась медиана. При достоверности межгрупповых различий проводили попарные сравнения с использованием критерия Манна–Уитни с поправкой Бонферрони на множественные сравнения (уровень значимости $p < 0,05$) [1].

Результаты и обсуждение

С целью анализа прогностической эффективности маркеров почечного повреждения выполнено построение характеристических кривых (ROC-анализ) с вычислением площади под кривой (AUC) для каждого показателя (количество эритроцитов и лейкоцитов в моче, а также уровни микроальбумина, β_2 -микроглобулина, цистатина С и НГАЛ) после первого, второго и третьего сеансов ДЛТ (рис. 1-3).

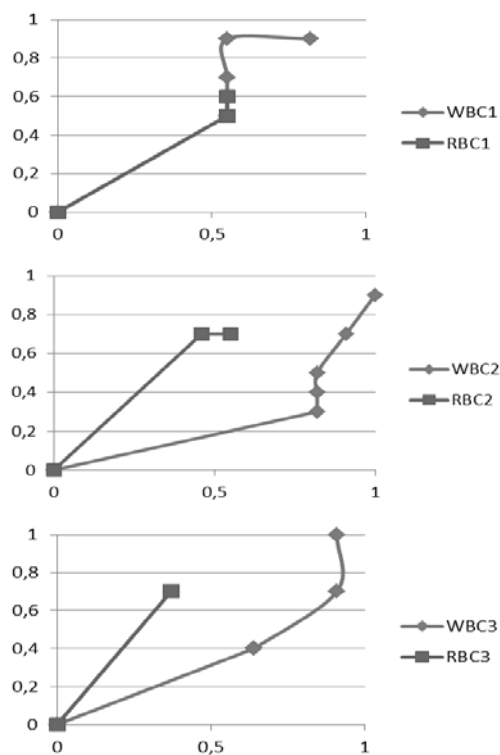


Рис. 1. Характеристические кривые для эритро- и лейкоцитурии (по оси ординат – чувствительность, по оси абсцисс – специфичность)

Площадь под кривой для уровней лейкоцитурии после первого сеанса составила

0,41, после второго – 0,13, после третьего – 0,24. Для эритроцитурии AUC после первого, второго и третьего сеансов составлял 0,36, 0,45 и 0,54 соответственно. Это говорит о низкой диагностической эффективности исследования уровня лейкоцитов и эритроцитов в моче для диагностики осложнений нефролитотрипсии (рис. 1).

Независимо от числа сеансов ДЛТ уровень диагностической эффективности НГАЛ для оценки почечного повреждения стабилен, что позволяет рассматривать НГАЛ в качестве информативного маркера (рис. 2).

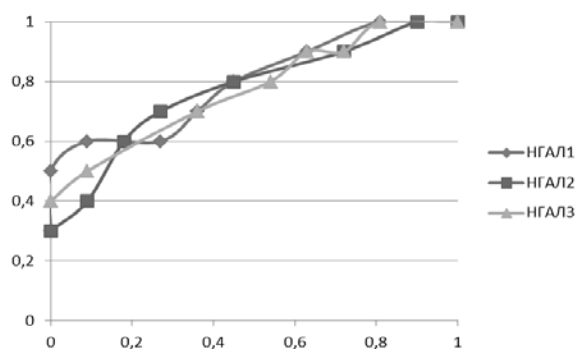


Рис. 2. Характеристические кривые для НГАЛ в зависимости от числа сеансов ДЛТ (по оси ординат – чувствительность, по оси абсцисс – специфичность)

Уровень диагностической эффективности мочевого НГАЛ для оценки почечного повреждения стабилен и не меняется в зависимости от числа сеансов литотрипсии, что позволяет рассматривать этот мочевой биомаркер в качестве информативного критерия повреждения почечной ткани (рис. 3). Один и более УЗИ или КТ-признаков травмы почки после ДЛТ, по нашим данным, выявлены в 37,4% случаев. На рис. 3 представлены показатели концентрации маркеров ренального повреждения у пациентов с признаками травмы почки и без таковых.

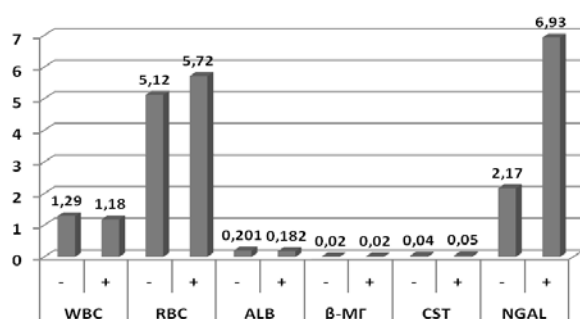


Рис. 3. Концентрации маркеров ренального повреждения у пациентов с мочекаменной болезнью после ДЛТ. Примечание. «+» – выявлены УЗИ- и КТ-признаки травмы почки; «-» – УЗИ- и КТ-признаков травмы почки нет; WBC – концентрация лейкоцитов в моче ($10^3/\text{мл}$); RBC – концентрация эритроцитов в моче ($10^3/\text{мл}$); ALB – концентрация уробилинурина мочи (мг/мл); β-МГ – концентрация β2-микроглобулина мочи (мг/мл); CST – концентрация цистатина С (мг/л); NGAL – концентрация НГАЛ мочи (пг/мл)

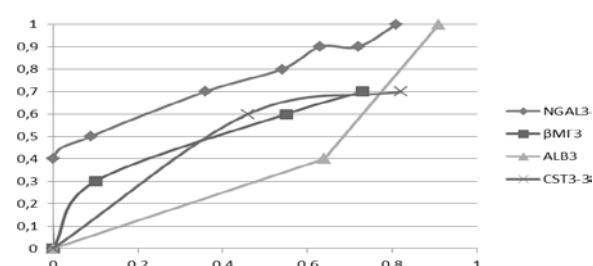
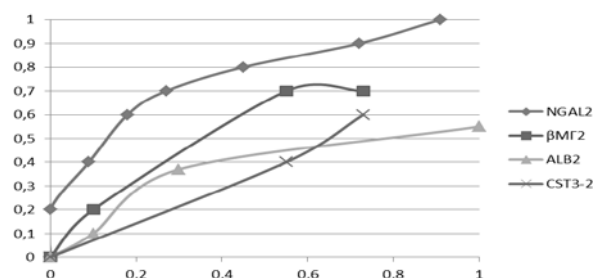
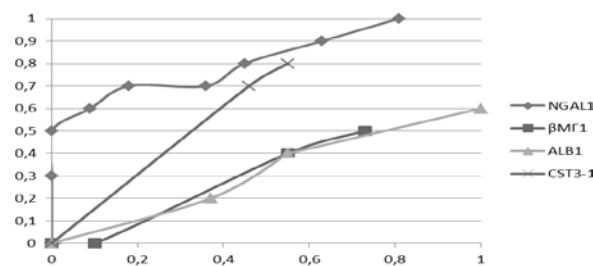


Рис. 4. Характеристические кривые для мочевого НГАЛ, β2-микроглобулина, цистатина С и микроальбумина после первого, второго и третьего сеансов ДЛТ (по оси ординат – чувствительность, по оси абсцисс – специфичность)

Площадь под кривой (AUC) после первого сеанса ДЛТ у пациентов с мочекаменной болезнью для НГАЛ составила 0,8, для β2-микроглобулина – 0,32, для микроальбумина – 0,24, цистатина С – 0,23. После второго сеанса литотрипсии AUC для НГАЛ – 0,77, для β2-микроглобулина – 0,57, для микроальбумина – 0,37, цистатина С – 0,2. После трех сеансов дробления площадь под ROC-кривой для НГАЛ составила 0,77, для β2-микроглобулина – 0,56, для микроальбумина – 0,3, цистатина С – 0,37. Рассчитаны пороговые значения уровней НГАЛ, имеющее наибольшую диагностическую значимость для выявления повреждения паренхимы почки после ДЛТ: 1 сеанс – 4,5 пг/мл, 2 сеанса – 6 пг/мл, 3 сеанса – 10 пг/мл (исходя из полученных в данном исследовании данных) (рис. 4).

Полученные данные по НГАЛ, β2-микроглобулину, микроальбумину и цистатину С наглядно демонстрируют, что высокую эффективность в качестве маркера повреждения почки после ДЛТ имеет только НГАЛ – площадь под кривой (следовательно, вероятность установить правильный диагноз) в зависимости от числа сеансов варьирует от 0,77 до 0,8. Для β2-микроглобулина и микроальбумина AUC была ниже 0,6, что свидетельствует о низкой диагностической эффективности исследования

уровня этих молекул в сыворотке крови для диагностики осложнений нефролитотрипсии.

Заключение

Проведенный в настоящем исследовании анализ прогностической эффективности свидетельствует о недостаточной значимости маркеров β 2-микроглобулина, цистатина С и

микроальбумина при проведении литотрипсии. Анализ характеристических кривых (ROC) позволяет рекомендовать НГАЛ в качестве наиболее информативного и прогностически эффективного биомаркера почечной травмы при ДЛТ и связанных с процедурой травматических осложнений.

Сведения об авторах статьи:

Исхакова Римма Сагдулловна – врач КДЛ, эмбриолог ООО «Медицинского центра Семья». Адрес: г. Уфа, Пр. Октября 73, к. 1. E-mail: rummasag@rambler.ru.

Исхаков Илья Ринатович – врач-уролог, эмбриолог ООО «Медицинского центра Семья». Адрес: г. Уфа, Пр. Октября 73, к. 1. E-mail: i1987@rambler.ru.

Алексеев Александр Владимирович – к.м.н., врач отделения урологии ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова. Адрес: г. Уфа, ул. Достоевского, 132. E-mail: alekseevdt@mail.ru.

Гильманов Александр Жанович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой лабораторной диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: alex_gilm@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гареев, Е.М. Основы математико-статистической обработки медико-биологической информации (краткий обзор в двух частях): учебное пособие для студентов и аспирантов медицинских вузов / Е.М. Гареев. – Уфа: Изд-во БГМУ, 2009. – 346 с.
2. Senyucel M.F. Evaluation of contralateral kidney, liver and lung after extracorporeal shock wave lithotripsy in rabbits / M.F. Senyucel, O. Boybeyi, S. Ayva // Urolithiasis. – 2013. – Vol. 41, № 5. – P. 431-436.
3. Hawkins R. New Biomarkers of Acute Kidney Injury and the Cardio-renal Syndrome / R. Hawkins // Korean J. Lab. Med. – 2011. – Vol. 31, № 2. – P. 72-80.
4. Kashani K. Biomarkers of acute kidney injury: the pathway from discovery to clinical adoption / K. Kashani, W. Cheungpasitporn, C. Ronco // Clin. Chem. Lab. Med. – 2017. – Vol. 55, № 8. – P. 1074-1089.

REFERENCES

1. Gareev, E.M. Osnovy matematiko-statisticheskoy obrabotki mediko-biologicheskoy informacii (kratkij obzor v dvuh chastyakh): uchebnoe posobie dlya studentov i aspirantov medicinskih vuzov / E.M. Gareev. – Ufa: Izd-vo BGMU, 2009. – 346 s. [In Russ].
2. Senyucel M.F. Evaluation of contralateral kidney, liver and lung after extracorporeal shock wave lithotripsy in rabbits / M.F. Senyucel, O. Boybeyi, S. Ayva // Urolithiasis. – 2013. – Vol. 41, № 5. – P. 431-436.
3. Hawkins R. New Biomarkers of Acute Kidney Injury and the Cardio-renal Syndrome / R. Hawkins // Korean J. Lab. Med. – 2011. – Vol. 31, № 2. – P. 72-80.
4. Kashani K. Biomarkers of acute kidney injury: the pathway from discovery to clinical adoption / K. Kashani, W. Cheungpasitporn, C. Ronco // Clin. Chem. Lab. Med. – 2017. – Vol. 55, № 8. – P. 1074-1089.

УДК 613.287.8:613.221:616-053.3

© Коллектив авторов, 2019

В.Р. Амирова^{1,2}, А.Я. Валиуллина¹, К.Х. Гиздатуллина¹, А.А. Залалова¹, О.В. Рыбалко² ВЛИЯНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ДЕТЕЙ МЛАДЕНЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ «Республиканский клинический перинатальный центр» Минздрава России, г. Уфа

Цель исследования – изучение основных составляющих качества жизни (далее КЖ) детей в возрасте от рождения до года в зависимости от длительности периода грудного вскармливания. Изучались факторы КЖ в зависимости от продолжительности срока кормления грудью у 280 детей младенческого возраста. Для изучения КЖ применялся известный ресурс QUALIN. По длительности грудного вскармливания младенцы были разделены на 4 группы. В I группе младенцев фактические различия в результате оценивания КЖ родителями и педиатрами не обнаружены (это относится и к отдельным шкалам, и к общему показателю). Во II группе наблюдались расхождения в оценках КЖ родителями и врачами. Так, параметры шкалы «Поведение и общение», по данным родителей, получились фактически ниже тех, что были представлены педиатрами ($p = 0,004$). В то же время родители фактически выше, чем педиатры, обозначили КЖ детей по показателю «Нервно-психическое развитие и физическое здоровье» – ($p = 0,036$), по общему результату – ($p = 0,015$). В III группе исследуемых детей оценка родителей была фактически выше, чем оценка педиатров, («Поведение и общение» – ($p = 0,002$), общий балл – ($p = 0,05$)). Значительных расхождений по отдельным аспектам и общему баллу КЖ у детей IV группы не установлено (по данным тех же групп оценивающих). В итоге по оценочным данным родителей и педиатров длительность периода кормления грудью улучшает КЖ детей. Полученная статистика – это еще один весомый аргумент, свидетельствующий о позитивном влиянии охраны, поддержки и пропаганды грудного вскармливания детей от рождения до года.

Ключевые слова: дети младенческого возраста, дети от рождения до года, грудное вскармливание, качество жизни.

V.R. Amirova, A.Ya. Valiulina, K.Hk. Gizdatullina, A.A. Zalalova, O.V. Rybalko

INFLUENCE OF BREASTFEEDING DURATION ON QUALITY OF LIFE OF INFANTS

The aim of the study was to investigate the main components of the quality of life (QOL) of infants, depending on the duration of breastfeeding. The indicators of QOL depending on the duration of breastfeeding in 280 infants were studied. QUALIN questionnaire was used to study QOL. In the first group of infants, no significant differences in the assessment of QOL by both parents and pediatricians, both on separate scales and on the total score, were revealed. In the II group of children there were differences in the assessments of QOL by parents and pediatricians. Thus, the indicators of the scale «Behavior and communication», in accordance with parents, were significantly lower than those according to pediatricians ($p = 0.004$). At the same time, parents significantly higher than pediatricians, evaluated the quality of life of children on a scale of «Neuro-mental development and physical health» ($p = 0.036$), and the total score ($p = 0.015$). In the third group of infants, parents significantly higher than pediatricians evaluated the indicators of QOL on the scale of «Behavior and communication» ($p = 0.002$) and the total score ($p = 0.05$). There were no significant differences in the assessment of individual aspects and the overall score of QL of group IV children between parents and pediatricians. Thus, according to the assessment of parents and pediatricians, the increase in the duration of breastfeeding is accompanied by an improvement in the quality of life of children. The results are an additional argument in favor of the protection and support of breastfeeding of infants.

Key words: babies, infants, breastfeeding, quality of life.

В последние годы в России проводится активное исследование качества жизни (КЖ) детей [1,2]. Особый интерес представляет изучение КЖ детей раннего возраста. Однако работ, посвященных указанной проблеме немного [5-9].

Понятие «качество жизни» в медицине подразумевает интегральную характеристику психологической, физической и социальной жизнедеятельности ребенка, которая базируется на его личном субъективном восприятии и /или субъективном восприятии его родителей [3]. Качество жизни в настоящее время является одним из важных критериев оценки жизнедеятельности ребенка [4].

Вид и характер вскармливания являются одними из наиболее значимых факторов, определяющих состояние здоровья детей младенческого возраста. Как известно, грудное вскармливание способствует оптимальному росту и корректному развитию ребенка первого года жизни и является значимым показателем его текущего и будущего благополучия как в медико-биологическом аспекте, так и с точки зрения социальной жизнедеятельности. Тем не менее, в литературе отсутствует информация о важности кормления грудью и связи продолжительности периода кормления грудью с КЖ детей от рождения до года.

Целью настоящего исследования являлась оценка показателей КЖ детей младенческого возраста в зависимости от длительности периода грудного вскармливания.

Материал и методы

В исследовании участвовали 280 детей младенческого возраста, из них: 23 ребенка были на грудном вскармливании сроком до 1 месяца (I группа), 67 детей – сроком до 3 месяцев (II группа), 130 – сроком до полугода (III группа), 60 детей – сроком до года (IV группа). Критериями включения в исследование являлись следующие параметры: возраст ребенка до 12 месяцев жизни, грудной вид вскармливания, информированное согласие родителей на участие в исследовании. Исключающими критериями были следующие пара-

метры: отказ родителей от исследований, наличие у исследуемых детей заболеваний в стадии декомпенсации.

Качество жизни (КЖ) изучали с помощью русской версии международного ресурса QUALIN, предназначенного для исследования детей раннего возраста (от 3 месяцев до года). Опросник включает формы для родителей и педиатров, каждая из которых содержит тридцать три вопроса и шесть вариантов ответов. Четыре шкалы данного ресурса характеризуют различные периоды жизнедеятельности ребенка: «Поведение и общение», «Способность оставаться одному», «Семейное окружение», «Нервно-психическое развитие и физическое здоровье». После расшифровки результатов опроса проводится вычисление среднего балла по каждой шкале в отдельности и общего балла КЖ по 6-балльной системе (от 0 до 5). Чем выше конечная величина, тем лучше КЖ ребенка. Расшифровка данных опросника выполнялась в лаборатории проблем медицинского обеспечения и КЖ детского населения Научного центра здоровья детей РАМН (г. Москва).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы Statistics 7.0. Достоверность расхождений количественных признаков выявлялась с помощью Т-критерия Вилкоксона для сравнения зависимых выборок, с помощью U-критерия Манна-Уитни для сравнения независимых выборок. Результаты признавали статистически существенными при $p < 0,05$.

Результаты

В результате проведенной работы в I группе младенцев существенных различий в оценке КЖ родителями и педиатрами (и по отдельным шкалам, и по общему баллу) не обнаружено. Во II группе детей были зафиксированы разногласия в оценках КЖ ранее упомянутыми оценивающими. Так, данные шкалы «Поведение и общение», по оценке родителей, были фактически ниже чем данные, предоставленные педиатрами ($p = 0,004$). В то же время родители фактически выше,

чем педиатры, оценили КЖ детей как по шкале «Нервно-психическое развитие и физическое здоровье» ($p=0,036$), так и по общему баллу ($p=0,015$). Родители фактически выше, чем педиатры, оценили показатели КЖ III группы младенцев по шкале «Поведение и общение» ($p=0,002$) и по общему баллу ($p=0,05$). Значительных различий в оценке отдельных аспектов и общего балла КЖ детей IV группы не установлено.

Аналитическая работа по ответам родителей показала рост всех параметров КЖ по

мере увеличения длительности периода кормления грудью (табл. 1). При этом статистически значимое увеличение показателей отмечалось по всем шкалам, кроме шкалы «Поведение и общение» и итоговой шкалы КЖ. По оценке родителей длительность периода грудного вскармливания наиболее значимое положительное влияние оказывала на следующие области жизнедеятельности ребенка: «Семейное окружение» и «Нервно-психическое развитие и физическое здоровье»; последняя – в особенности.

Таблица 1

Данные КЖ детей возраста от рождения до года – вариант родителей (баллы, $M \pm m$)

Аспекты КЖ по шкалам QUALIN	I группа (n=23)	II группа (n=67)	III группа (n=130)	IV группа (n=60)	P
«Поведение и общение»	4,51±0,11	4,73±0,05	4,74±0,03	4,69±0,05	>0,05
«Способность оставаться одному»	3,09±0,11	3,22±0,07	3,19 ±0,05	3,07±0,07	$p_{II-IV}=0,066$
«Семейное окружение»	4,46±0,10	4,53±0,07	4,70±0,03	5,22±0,70	$p_{I-III}=0,042$ $p_{III-IV}=0,023$
«Нервно-психическое развитие и физическое здоровье»	3,93±0,20	4,4 ±0,07	4,29±0,04	4,33±0,07	$p_{I-II}=0,002$ $p_{I-IV}=0,049$ $p_{II-III}=0,004$ $p_{II-IV}=0,049$
Общий балл	4,13±0,09	4,39±0,05	4,35±0,03	4,31±0,04	$p_{I-II}=0,006$ $p_{I-III}=0,031$ $p_{II-IV}=0,042$

Положительная картина изменения параметров КЖ была зафиксирована и при анализе варианта опросника педиатров (табл. 2). Однако значимое увеличение показателей от-

мечалось только по признакам «Способность оставаться одному» и «Семейное окружение». Статистически весомый рост цифр суммарной шкалы КЖ не был зафиксирован.

Таблица 2

Данные КЖ детей возраста от рождения до года – вариант педиатров (баллы, $M \pm m$)

Аспекты КЖ по шкалам QUALIN	I группа(n=23)	II группа(n=67)	III группа(n=130)	IV группа(n=60)	P
«Поведение и общение»	4,51±0,13	5,17±0,66	4,59± 0,04	4,59±0,06	>0,05
«Способность оставаться одному»	3,03±0,11	3,26±0,07	3,43±0,25	3,15±0,06	$p_{I-II}=0,033$
«Семейное окружение»	4,40±0,11	4,43±0,09	4,65±0,03	4,58±0,08	$p_{I-III}=0,031$
«Нервно-психическое развитие и физическое здоровье»	4,28±0,13	4,32±0,07	4,34±0,04	4,35±0,08	>0,05
Общий балл	4,19±0,10	4,26±0,06	4,29±0,03	4,29±0,06	>0,05

Обсуждение

По имеющимся в литературе сведениям КЖ детей младенческого возраста определяется комплексом медико-социальных факторов, таких как зрелость ребенка к моменту рождения, наличие соматической и психоневрологической патологий, характер социального окружения и др. [7,8,10,14]. В этой связи особый интерес вызывает изучение влияния на КЖ детей первого года жизни вида вскармливания. Как было установлено проведенным исследованием, расхождения данных о КЖ детей, родителей и педиатров наблюдались только в I и II группах детей и относились к критериям «Поведение и общение» и «Нервно-психическое развитие и физическое здоровье». Фактически более высокий общий балл КЖ по данным родителей, по нашему мнению, объясняется их недостаточной осве-

домленностью в основных сферах жизнедеятельности детей от рождения до года, некорректной интерпретацией их способностей. По литературным данным, сокращенный период грудного вскармливания или полный отказ от него ассоциируются с отягощенным перинатальным и социальным анамнезами [11,12,13]. На наш взгляд, выявленные противоречия в оценке КЖ со стороны родителей и педиатров указывают, на необходимость в таких семьях усиления просветительской работы врачей и патронажных медицинских сестер.

По нашим данным, в IV группе детей (кормление грудью до 12 месяцев жизни) оценочные данные родителей почти целиком совпадали с ответами врачей (и по отдельным составляющим, и по общему баллу КЖ). Указанный факт свидетельствует о тесной связи и сотрудничестве врачей и родителей, слажен-

ности их действий по обеспечению удовлетворительного развития ребенка.

Особенно значимыми оказались данные, которые свидетельствуют, что более продолжительный срок кормления грудью отличается повышением параметров КЖ детей по всем сферам их жизнедеятельности в двух группах оценивающих. Следует отметить, что статистически значимые положительные изменения КЖ (по мнению родителей) наблюдаются как по аспектам социального функционирования, так и по аспектам, относящимся к здоровью и развитию ребенка. Вместе с тем, значительное повышение КЖ детей, по мнению педиатров отмечается по социальным аспектам.

В заключение отметим, что более длительный период кормления грудью влияет на улучшение КЖ детей от рождения до года. Об этом свидетельствуют ответы педиатров и родителей. Весьма значимым, важным фактором в вопросе охраны, поддержки и пропаганды грудного вскармливания является активная просветительская работа медработников по обретению в семьях соответствующих знаний о роли кормления детей грудным молоком. Полученные в данной работе итоги могут быть еще одним важным аргументом в вопросе жизненно важной необходимости грудного вскармливания детей младенческого возраста.

Сведения об авторах статьи:

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

Валиулина Альфия Ягугфаровна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: doctoralfiya@gmail.com.

Гиздатуллина Клара Хакимьяновна – аспирант кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Залалова Алсу Альбертовна – студентка медико-профилактического факультета с отделением биологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Рыбалко Ольга Владимировна – врач-неонатолог ГБУЗ РКПЦ. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Батырская, 41. Тел. 8 (347) 254-65-39.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов, А.А. Изучение качества жизни в педиатрии/ А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий, И.В. Винярская. – М.: Союз педиатров России, 2010. – 272 с.
2. Баранов, А.А. Социальные инициативы педиатров по защите интересов и прав детей: история и современность /А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий В.Ю., Н.В. Устинова// Российский педиатрический журнал. – 2013. – № 6. – С. 5-7.
3. Новик, А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине /А.А. Новик, Т.И. Ионова. – М.: ОЛМА Медиагрупп, 2007. – 314 с.
4. Винярская, И.В. Современное состояние проблемы изучения качества жизни в педиатрии/ И.В. Винярская //Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2006. – № 3. – С.28-31.
5. Manificat S. Evaluation of the quality of life of infants and very young children: validation of a questionnaire. Multicenter European study/ S. Manificat, A. Dazord, J.lange // Arch. Pediatr. – 2000. – V.7, № 6. – P. 605-614.
6. Fekkes, M. Development and psychometric evaluation of the TAPQOL: a health-related quality of life instrument for 1-5-year-old children/ M. Fekkes, N. Theunissen, E. Brugman //Qual Life Res. – 2000. – V.9, № 8. – P. 961-972.
7. Рыбкина, Н.Л. Показатели качества жизни детей младенческого возраста, проживающих в Республике Татарстан /Н.Л. Рыбкина, И.В. Винярская, В.В. Черников //Вопросы современной педиатрии. – 2007. – Т.6, № 6. – С.10-12.
8. Нечаева, Н.В. Состояние здоровья и качество жизни детей раннего возраста из семей мигрантов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 24 с.
9. Винярская, И.В. Качество жизни детей как критерий оценки состояния здоровья и эффективности медицинских технологий (комплексное медико-социальное исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2008. – 50 с.
10. Кулакова, Н.И. К вопросу о качестве жизни детей первого года жизни / Н.И. Кулакова, Л.К. Антонова, С.М. Кушнир //Вопросы практической педиатрии. – 2010. – Т.5, № 1. – С.89-90.
11. Попова, И.В. Анализ вскармливания детей первого года жизни/И.В. Попова [и др.]/ Материалы XI Всероссийского конгресса диетологов и нутрициологов. – М., 2009. – С.130.
12. Колесникова, М.Б. Экспертная оценка питания детей, находящихся на грудном вскармливании до 6 месяцев/ М.Б. Колесникова, А.В. Килина, А.А. Шамсутдинова //Материалы XI Всероссийского конгресса диетологов и нутрициологов. – М., 2009. – С.72-73.
13. Chen, Y.C. The association between infant feeding pattern and mother's quality of life in Taiwan /Chen YC, Chie WC, Kuo SC [et al.] // Qual Life Res. – 2007. – V.16,8. – P. 1281-1288.
14. Dunamalyan, R. Quality of life of children with rickets in young age in Armenia/ Dunamalyan R, Mardiyan M, Danielyan L, [et al.]// Georgian Med News. – 2017. – (263): 60-64.

REFERENCES

1. Baranov, A.A. Izuchenie kachestva zhizni v pediatrii/ A.A. Baranov, V.YU. Al'bickij, I.V. Vinyarskaya. – M., Soyuz pediatrov Rossii, 2010. – 272 s. [In Russ].
2. Baranov, A.A. Social'nye iniciativy pediatrov po zashchite interesov i prav detej: istoriya i sovremennost' /A.A. Baranov, V.YU. Al'bickij V.YU., N.V. Ustinova// Rossijskij pediatricheskij zhurnal. – 2013. – № 6. – S. 5-7. [In Russ].
3. Novik, A.A. Rukovodstvo po issledovaniyu kachestva zhizni v medicine /A.A. Novik, T.I. Ionova. – M.: OLMA Mediagrupp, 2007. – 314 s. [In Russ].
4. Vinyarskaya, I.V. Sovremennoe sostoyanie problemy izucheniya kachestva zhizni v pediatrii/ I.V. Vinyarskaya //Problemy social'noj gigieny, zdravoohraneniya i istorii mediciny. – 2006. – № 3. – s. 28-31. [In Russ].
5. Manificat S., Dazord A., langue J. [et al.] Evaluation of the quality of life of infants and very young children: validation of a questionnaire. Multicenter European study // Arch. Pediatr. – 2000. – V. 7, № 6. – P.605-614.
6. Fekkes M., Theunissen N., Brugman E. [et al.] Development and psychometric evaluation of the TAPQOL: a health-related quality of life instrument for 1-5-year-old children//Qual Life Res. – 2000. – V.9, №8. – P. 961-972.

7. Rybkina, N.L. Pokazateli kachestva zhizni detej mladencheskogo vozrasta, prozhivayushchih v Respublike Tatarstan /N.L. Rybkina, I.V. Vinyarskaya, V.V. Chernikov //Voprosy sovremennoj pediatrii. – 2007. – T. 6, № 6. – s.10-12. [In Russ].
8. Nechaeva, N.V. sostoyanie zdorov'ya i kachestvo zhizni detej rannego vozrasta iz semej migrantov: avtoref.dis. ... kand. med. nauk. – M., 2007. – 24 s. [In Russ].
9. Vinyarskaya, I.V. Kachestvo zhizni detej kak kriterij ocenki sostoyaniya zdorov'ya i ehffektivnosti medicinskih tekhnologij (kompleksnoe mediko-social'noe issledovanie) : avtoref.dis. ... doktora med. nauk. – M., 2008. – 50 s. [In Russ].
10. Kulakova, N.I. K voprosu o kachestve zhizni detej pervogo goda zhizni / N.I. Kulakova, L.K. Antonova, S.M. Kushnir //Voprosy prakticheskoy pediatrii. – 2010. – T. 5, № 1. – s. 89-90. [In Russ].
11. Popova, I.V. Analiz vskarmlivaniya detej pervogo goda zhizni/I.V. Popova [i dr.]/ Materialy XI Vserossiyskogo Kongressa dietologov i nutriciologov, M., 2009. – s.130. [In Russ].
12. Kolesnikova, M.B. EHkspertnaya ocenka pitaniya detej, nahodyashchihysya na grudnom vskarmlivanii do 6 mesyacev/ M.B. Kolesnikova, A.V. Kilina, A.A. SHamsutdinova //Materialy XI Vserossiyskogo Kongressa dietologov i nutriciologov, M., 2009. – s. 72-73. [In Russ].
13. Chen YC, Chie WC, Kuo SC, [et al.] The association between infant feeding pattern and mother's quality of life in Taiwan //Qual Life Res. – 2007. – V.16,8. – P. 1281-1288.
14. Dunamalyan R, Mardiyan M, Danielyan L, [et al.] Quality of life of children with rickets in young age in Armenia. Georgian Med News. – 2017. – (263): 60-64.

УДК 616.995.132.8
© Коллектив авторов, 2019

Р.О. Симонов¹, Ш.В. Тимербулатов², Д.А. Валишин², В.М. Сibaев², Р.Р. Имамова²
**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ АСКАРИДОЗА
У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ**

¹ГБУЗ РБ «Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИДом
и инфекционными заболеваниями», г. Уфа
²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

Статья посвящена проблеме гельминтозов у ВИЧ-инфицированных пациентов. Авторами представлены исследования особенностей проявления аскаридоза как одной из распространенных паразитарных болезней на фоне глубокого иммунодефицита у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Показаны различные варианты течения аскаридоза и представлена основная клиническая симптоматика течения паразитарной инвазии. Авторы на клинических примерах показали, что даже при постоянной антиретровирусной терапии (АРТ) у ВИЧ-инфицированных пациентов с низкими значениями иммунного статуса и вирусной нагрузкой присоединение вторичной паразитарной инвазии провоцирует дальнейшее снижение показателей иммунного статуса. После курса проведенного антигельминтного лечения иммунный статус ВИЧ-инфицированных пациентов быстро восстанавливается до средних значений.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, аскаридоз, клиническая картина.

R.O. Simonov, Sh.V. Timerbulatov, D.A. Valishin, V.M. Sibae, R.R. Imamova
CLINICAL COURSE OF ASCARIASIS IN HIV-INFECTED

The paper is devoted to the problem of helminthiasis in HIV-infected patients. The authors present the study of features of ascariasis as one of the commonest parasitic diseases against deep immune deficiency in HIV patients. The study demonstrates different kinds of ascariasis course and shows the main clinical symptoms of parasitic invasion. By specific examples the authors reveal that even with the constant use of antiretroviral therapy (ART) by HIV-infected patients, with low values of immune status and viral load, the addition of secondary parasitic invasion provokes a drop in the immune status. After anthelmintic treatment, the immune status of HIV- infected quickly restores to average values.

Key words: HIV infection, ascariasis, clinical picture.

Гельминтозы являются актуальной проблемой медицины в связи с их повсеместной распространенностью, многообразием негативных воздействий на организм человека и выраженным полиморфизмом клинических проявлений [1]. Одним из распространенных гельминтозов является аскаридоз – глистное заболевание, вызываемое круглыми червями *Ascaris Lumbricoides* [2].

Клинические проявления аскаридоза зависят от интенсивности инвазии и преморбидного фона пациента. Инвазия аскаридамиотягощает течение инфекционных и соматических заболеваний, нарушает иммуногенез при инфекционных заболеваниях [3]. Особен-

но негативно отражается наличие гельминтозов, в том числе аскарид, на иммунный статус ВИЧ-инфицированных пациентов [3].

Особенностью большинства гельминтозов является хроническое течение заболевания, связанное с длительным присутствием возбудителя в организме и возможностью повторных заражений [4]. В этой фазе характерен значительный полиморфизм клинических проявлений. Выраженность характерных симптомов аскаридоза зависит от интенсивности инвазии, частоты самозаражений, и реинвазии аскаридами [5]. У части заболевших инвазия протекает без жалоб, при отсутствии клинических симптомов. Особенно часто

наблюдается аскаридоз у ВИЧ-инфицированных пациентов [6].

Постоянное присутствие аскарид и продуктов их жизнедеятельности приводит к сенсибилизации организма, что способствует образованию специфических антител и развитию клинической картины аллергических заболеваний [7]. У ВИЧ-инфицированных пациентов в стадии вторичных проявлений аллергические реакции и развитие аллергических заболеваний происходят на фоне прогрессирования ВИЧ-инфекции, что затрудняет диагностику сочетанных гельминтозов [7,14]. Изменения метаболизма в организме человека при аскаридозе сказываются на функционировании ряда органов и систем, прежде всего желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что проявляется слабостью, тошнотой, болью в области пупка и эпигастральной области, расстройством стула, потерей веса, субфебрильной температурой, уртикарной экзантемой [9,13].

Выделяют две клинические стадии развития аскаридоза: раннюю (миграционную) и позднюю (кишечную). Ранняя стадия часто протекает субклинически, симптомы стерты. При клинически манифестной форме признаки болезни появляются на 2-3-й дни после поражения в виде недомогания, слабости, субфебрильной температуры тела, уртикарных высыпаний на коже, что часто рассматривается как побочный эффект антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных [10,15]. При характерном для аскаридоза симптомокомплексе поражения легких в виде транзиторных инфильтратов с эозинофилией в периферической крови (синдром Леффлера) появляются сухой кашель, иногда с мокротой, одышка, боли в груди, удушье. Кишечная стадия аскаридоза развивается у больных со сниженным иммунным статусом, в том числе у ВИЧ-инфицированных. Кишечная стадия имеет ярко выраженную симптоматику расстройства ЖКТ. В основном наблюдающиеся симптомы (снижение аппетита, тошнота, неустойчивый стул) малоспецифичны [9,15].

ВИЧ-инфицированные больные, зараженные гельминтозами, обращаются к инфекционисту по месту жительства или к специалисту Центра СПИД лишь в случае тяжелого течения заболевания, протекающего с интоксикацией, высокой температурой, явлениями диареи с развитием обезвоживания, болями в животе. При легкой и среднетяжелой формах больные обращаются к гастроэнтерологу, терапевту или лечатся сами. Бактериологическое исследование кала, копрологическое исследование и кал на яйца гельминтов часто бывает отсроченным по времени или не

назначается врачом. Следует отметить, что гельминтозы редко диагностируются у ВИЧ-инфицированных пациентов. Развивающиеся при гельминтозах клинические симптомы принимаются за побочные эффекты антиретровирусной терапии (АРТ) [10].

Иммунный ответ на заражение гельминтами формируется не сразу и не ярко выражен. Свежую инвазию можно выявить в остром периоде только при обнаружении живых особей в фекалиях лишь у 10% зараженных гельминтами [11]. Косвенным признаком инвазии может являться увеличение содержания эозинофилов в крови [12].

Цель исследования

Цель настоящего исследования – изучение особенностей клинических проявлений аскаридоза у ВИЧ-инфицированных пациентов в субклинической III стадии заболевания на фоне проводимой АРТ.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе ГБУЗ РЦПБ со СПИДом и ИЗ г. Уфы, где в год первично становятся на учет примерно 200-250 ВИЧ-инфицированных. Объектом исследования были ВИЧ-инфицированные пациенты в субклинической III стадии заболевания: мужчины и женщины в возрасте от 18 до 60 лет при отсутствии в анамнезе в течение последних 6 месяцев употребления алкоголя и наркотиков, без вторичных заболеваний.

В исследовании приняли участие 130 больных с ВИЧ-инфекцией находящихся на АРТ, из них в основной группе было 63 человека, с клиническими признаками глистной инвазии. Контрольная группа состояла из 65 человек без ВИЧ-инфекции с клиническими признаками аскаридоза.

Обследование пациентов с ВИЧ-инфекцией проводилось в соответствии с российскими стандартами «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)» (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 758 н от 09.11.2012 г.).

У всех пациентов было проанализировано клиническое течение болезни, проведены специализированные обследования по ВИЧ-инфекции, лабораторные исследования крови и копроовоскопия на наличие гельминтов.

При постановке на диспансерный учет в ГБУЗ РЦПБ со СПИДом и ИЗ пациентов по поводу ВИЧ-инфекции для подтверждения диагноза ВИЧ и определения клинической стадии и фазы использовали данные клинического осмотра и лабораторных исследований.

В лабораторные исследования входили: иммуноферментная реакция с применением иммунофореза – иммунологический блотинг на ВИЧ-инфекцию (на вирусные белки), определение абсолютного количества CD4+ лимфоцитов в крови, определение количества РНК ВИЧ в плазме крови, клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой.

Использовали копроовоскопию как метод флотации (обогащения) без консерванта для обнаружения яиц нематод. Исследование проводилось методикой нативного (толстого) мазка под целлофаном по Като и Миура (4.2.1.1.), методами сидиментации формалин-эфирным (4.2.1.2.) и уксусно-эфирным (4.2.1.3.) исследованиями фекалий с консервантом [8]. Обнаружение аскарид было подтверждено в результате 3-кратного анализа. Все исследования были выполнены на базе бактериологической лаборатории ГБУЗ инфекционной клинической больницы № 4 г. Уфы.

Фекалии массой не менее 50 доставляли в лабораторию в чистой, сухой стеклянной или пластиковой посуде с крышкой. Использовались следующие консерванты: жидкость Барбагалло на основе 40% формалина, смесь 4% раствора формалина с равным количеством глицерина, раствор 3% уксусной кислоты, раствор Турдыева, 1-1,5% растворы детергентов (моющие средства «Лотос», «Экстра» с удаленной влагой).

Макроскопическим методом обнаруживали гельминтов, их головки, членики, обрывки стробилы. Небольшие порции кала перемешивали с водой в плоской ванночке или чашке Петри и просматривали при хорошем освещении на темном фоне, при необходимости пользуясь лупой. Все подозрительные образования пинцетом переносили в другую чашку Петри с водой или на предметное стекло в каплю разведенного глицерина.

При использовании метода отстаивания исследуемую порцию фекалий размешивали с водой в стеклянном цилиндре, далее сливали верхний слой воды, при этом несколько раз повторяя процедуру. Когда жидкость становилась прозрачной, ее сливали, а осадок просматривали в чашке Петри на наличие гельминтов или их частиц.

Микроскопически для обнаружения яиц и личинок гельминтов использовали несколько методов исследования. Метод нативного мазка по Като и Миура является наиболее распространенным и технически доступным методом исследования, который позволяет обнаружить яйца и личинки всех гельминтов. Однако при небольшом количестве яиц их не

всегда удается найти, поэтому использовался метод обогащения.

Метод флотации (всплывания) является наиболее эффективным для обнаружения яиц нематод и цестод. В основе данного метода лежит разность удельного веса флотационного раствора (азотно-кислого натрия с удельным весом 1,15) и удельного веса яиц гельминтов. Удельный вес флотационного раствора выше, поэтому яйца гельминтов всплывают на поверхность жидкости и обнаруживаются в поверхностной пленке. Один из методов флотации – метод Фюллеборна – основан на всплывании яиц гельминтозов в насыщенном 40% растворе хлорида натрия.

На базе ГБУЗ ИКБ № 4 проводился иммуноферментный метод (ИФМ) на наличие антител IgM и IgG к аскаридам.

Статистическая обработка данных проведена при помощи программы Microsoft Excel 7,0 «Медстатистика».

Результаты и обсуждение

Было обследовано 130 человек, первично вставших на учет с диагнозом ВИЧ-инфекция в субклинической III стадии с показателями иммунограммы CD4+ лимфоцитов менее 350 кл/мкл. Все больные имели подозрения на глистные инвазии. По результатам копроовоскопии у 63 ВИЧ-инфицированных, участвующих в исследовании, в кале были обнаружены яйца гельминтов. У 58 человек из 63 – яйца аскарид и частично яйца гельминтов, у 5 человек – фрагменты гельминтов неизвестной этиологии. У больных контрольной группы анализ копроскопии дал положительные результаты на аскариды у 30 человек из 65.

В ходе анализа жалоб больных исследуемых групп с аскаридозом (основная ВИЧ-инфицированные и контрольная условно здоровые пациенты), было установлено, что вялость, быстрая утомляемость в основной группе наблюдались в 1,6 раза чаще, чем в контрольной группе, но различия не имели статистической значимости – 58 человек основной (92%) и 27 человек (90%) контрольной группы ($p > 0,05$) (см. таблицу).

Жалобы на кожный зуд и высыпания на коже отмечены у 49 (77,7%) человек с инвазией аскаридами, что в 6 раз чаще, чем у исследуемых контрольной группы с аскаридозами (4 человека (12,9%), $p < 0,05$). Экзантема у ВИЧ-инфицированных проявлялась в виде атопического дерматита, крапивницы, нейродермита (49 человек, 77,7%) и протекала более тяжело и длительно, чем у пациентов контрольной группы без ВИЧ-инфекции (5 человек, 16,6% $p < 0,05$) (рис. 1).

Таблица
Клинические симптомы у ВИЧ-инфицированных с аскаридозом и у лиц без ВИЧ-инфекции с аскаридозом

Клинические симптомы	Основная группа (n=63)	Контрольная группа (n=30)
Утомляемость	58 (92%)	27 (90%)
Высыпания, кожный зуд	49 (77,7)	4 (12,9%)
Экзантема	49 (77,7)	5(16,6)
Тошнота, отрыжка	56 (88,8%)	18 (60%)
Боли в животе	42 (66,65)	10 (33,3%)
Расстройство стула	45 (71,4%)	22 (73,3%)
Снижение массы тела	28 (44,4%)	5 (16,6%)
Кашель	22 (34,9%)	3 (10%)
Боли в сердце	12 (19,1%)*	4(12,9%)
Субфебрильная температура	57(90,4%)*	12 (40%)

* Различия достоверны между основной и контрольной группами исследуемых пациентов при $p<0,05$. ** Различия достоверны между основной и контрольной группами при $p<0,01$.

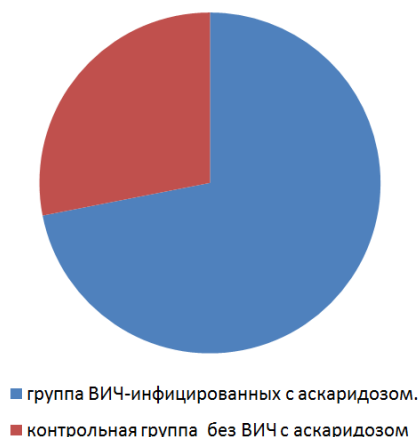


Рис. 1. Соотношение клинических симптомов аскаридоза в виде экзантемы в группах ВИЧ-инфицированных пациентов и пациентов без ВИЧ-инфекции

Гораздо чаще встречались жалобы в обеих группах на диспепсические расстройства, такие как тошнота, отрыжка (56 человек, 88,8% и 18 человек, 60% контрольной группы $p<0,01$) (см. таблицу). Боли в животе отмечались в группе ВИЧ-инфицированных (42 человека, 66,6%) в 2 раза чаще, чем в контрольной группе (10 человек, 33,3% $p<0,05$). Жалобы на расстройство стула встречались часто и были практически одинаковыми во всех группах, статистически значимых различий не получено (71,4% и 73,3%, $p>0,05$) (рис.2).

Снижение массы тела чаще наблюдалось в группе ВИЧ-инфицированных с аскаридозом (28 человек, 44,4%), чем в группе здоровых по ВИЧ с аскаридозом (12 человек, 16,6% ($p<0,05$)).

Кашель выявлен у 22 (34,9%) человек основной группы и почти не встречался в контрольной группе – 3 человека (10%), $p<0,01$.

Редко встречались жалобы в обеих группах на боль в сердце, сердцебиение – 12 человек основной группы (19,1%) и 4 человека контрольной (12,9%), $p<0,01$ (см. таблицу).

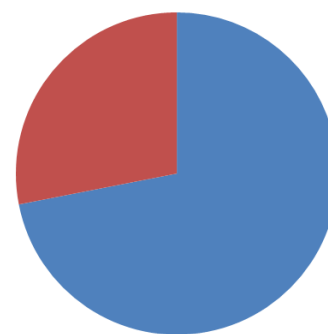


Рис. 2. Соотношение клинических симптомов аскаридоза в виде расстройства ЖКТ в основной группе пациентов и в контрольной

У подавляющего числа исследуемых с ВИЧ-инфекцией и аскаридозом (57 человек, 90,4%) наблюдалась субфебрильная температура, в отличие от контрольной группы пациентов с аскаридозом (12 человек, 40%) $p<0,05$.

Приводим клинические примеры развития аскаридоза у ВИЧ-инфицированных больных.

Клинические примеры:

Больной М., 31 года, обратился в 2018 году в Центр ГБУЗ РЦПБ со СПИДом и ИЗ в состоянии средней тяжести с жалобами на слабость, повышение температуры тела до 37,2-37,5 °С в течение 5 дней, боли в животе, расстройство стула, сыпь в области живота. Принимал самостоятельно жаропонижающие препараты без видимого эффекта. Анамнез: ВИЧ-инфекция в субклинической III стадии диагностирована в 2016 году, сроки заражения неизвестны. Употребление наркотиков отрицает. С 2016 года находится на антиретровирусной терапии (АРТ). При поступлении число CD4+ лимфоцитов 198 кл/мкл, вирусная нагрузка 25240 копий/мл. В установленные сроки выполнялись общеклинические и биохимические анализы крови, контроль вирусной нагрузки РНК ВИЧ и уровня иммунного статуса CD4+ лимфоцитов. Переносимость АРТ у пациента была удовлетворительной в течение 6 месяцев. При прохождении ежеквартальных обследований больного М. было зафиксировано, что показатели иммунограммы стабилизировались до 350 – 370 кл/мкл, вирусная нагрузка была подавлена до 40 копий/мл. При осмотре были жалобы на периодически возникающую сыпь в области живота боль в животе. Больному назначены антигистаминные препараты в течении 7 дней, которые не дали улучшения. АРТ была временно отменена до стабилизации состояния больного. Для установления точного диа-

гноза сопутствующего заболевания больному были сделаны анализы крови, анализ на вирусную нагрузку и копроовоскопия кала на яйца гельминтов. В результате копроовоскопии были обнаружены яйца аскарид, в крови повышено содержание эозинофилов до 16%. Уровень CD4+ лимфоцитов был значительно снижен – 310 кл/мкл, вирусная нагрузка составляла 26300 копий/мл. По результатам обследования было назначено лечение антигельминтным препаратом широкого спектра действия альбендазол 400 мг по схеме в сочетании с пробиотиками.

На второй месяц было проведено повторное обследование больного. Повторный анализ после проведенного лечения на обнаружение яиц гельминтов был отрицательный – яйца аскарид обнаружены не были, эозинофилия в крови не наблюдалась, уровень CD4+ лимфоцитов увеличился до уровня 440 кл/мкл, вирусная нагрузка была по-прежнему низких значений – 26000 копий/мл. Больному вновь назначена АРТ.

Больная В., 26 лет, обратилась в Центр ГБУЗ РЦПБ со СПИДом и ИЗ в 2018 году с жалобами на тошноту, ночной кашель, боли в животе, слабость.

Анамнез: ВИЧ-инфекция в субклинической III стадии была диагностирована в 2017 году, жалоб не было, к врачам не обращалась, АРТ не принимала. Употребление наркотиков отрицает. При пальпации живота наблюдается болезненность, субфебрильная температура до 37 °С. Результаты анализа крови: эозинофилия до 10%, показатели иммунограммы – CD4+ лимфоциты 500 кл/мкл, вирусная нагрузка – 25000 копий /мл. Копроовоскопия выявила яйца аскарид. На основании проведенного обследования и постановки сопутствующего диагноза ВИЧ-инфекции и аскаридоз было проведено лечение антигельминтным препаратом альбендазол 400 мг по схеме с присоединением пробиотиков и гепатопротекторов.

После окончания лечения на второй месяц были проведены повторные лабораторные исследования. Копроовоскопия не выявила яиц аскаридов. В крови показатели лейкоформулы в пределах нормы, эозинофилы – 5%, показатели иммунного статуса CD4+ лимфоциты 610 кл/мкл, вирусная нагрузка была низкой – 3200 копий/мл. Больной В. проводится АРТ по стандартной схеме.

Больная К., 35 лет (№ 26787), состоит на диспансерном учете по поводу ВИЧ-инфекции с 2016 года. Обратилась в Центр ГБУЗ РЦПБ со СПИДом и ИЗ в 2018 году.

Анамнез: ВИЧ-инфекция выявлена в субклинической III стадии в 2016 году. Употребляла наркотики. С 2016 года – на АРТ по схеме, переносила хорошо, побочных явлений не зарегистрировано. При поступлении показатели иммунограммы – CD4+ лимфоциты 288 кл/мкл, вирусная нагрузка – 12000 копий/мл. При осмотре были зафиксированы жалобы на периодически появляющуюся сыпь и общее недомогание. Проведенные лабораторные исследования показали незначительную эозинофилию в крови – до 9%, снижение CD4+ лимфоциты 390 кл/мкл, вирусная нагрузка – 60 копий/мл. Копроовоскопия показала единичные яйца гельминтов-аскарид. Анализ ИФА выявил антитела IgM и IgG на аскариды. Иммуноферментный анализ подтвердил диагноз аскаридоз.

По результатам обследования назначено лечение антигельминтным препаратом альбендазол 400 мг по схеме с присоединением пробиотиков. По окончании лечения на второй месяц было проведено повторное обследование. Результаты показали нормализацию лейкоформулы – эозинофилы в пределах средних показателей 6%, улучшение показателей иммунограммы CD4+ лимфоциты 620 кл/мкл. При этом вирусная нагрузка оставалась на прежнем уровне – 58 копий/мл. АРТ была продолжена по прежней схеме.

Заключение

В результате проведенного исследования особенностей клинического проявления аскаридоза у ВИЧ-инфицированных по сравнению со здоровыми (по ВИЧ) пациентами с аскаридозом установлено, что аскаридоз у ВИЧ-инфицированных протекает с более выраженной клинической симптоматикой, в клинической картине преобладают нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и аллергические синдромы.

Представленные клинические случаи сочетанной ВИЧ-инфекции с аскаридозом свидетельствуют о разнообразной клинической картине аскаридоза при ВИЧ-инфекции, который чаще протекает субклинически или бессимптомно. Во всех случаях приведенных наблюдений у ВИЧ-инфицированных при установлении диагноза аскаридоз выявлялись эозинофилия крови различной степени и снижение уровня CD4+ лимфоциты, что свидетельствует об иммуносупрессии при паразитарных инвазиях. После проведенной антигельминтной терапии уровень иммунного статуса быстро возрос до средних значений, что на фоне АРТ улучшает прогноз течения ВИЧ-инфекции и качество жизни.

Сведения об авторах статьи:

Симонов Роман Олегович – врач-инфекционист ГБУЗ РЦПБ со СПИДом и ИЗ. Адрес: 450005, г. Уфа, ул. Кустарная, 18. Тел. 8(347)251-11-36. E-mail: UFA.RCPBSPID@doctorr.ru.

Тимербулатов Шамиль Вилевич – д.м.н., профессор кафедры хирургии с курсом эндоскопии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: 8(347)272-41-73. E-mail: admin@bsmu.anrb.ru.

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. Тел./факс: 8(347) 250-28-96. E-mail: infecti4@mail.ru.

Сибяев Вазир Мазгутович – д.м.н., профессор кафедры хирургии с курсом эндоскопии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: 8(347)272-41-73. E-mail: admin@bsmu.anrb.ru.

Имамова Регина Ришатовна – студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рамочная программа контроля и профилактики геогельминтозов в Европейском регионе 2016 – 2020 гг. ВОЗ. 2016. -40с.
2. Успенский, В.А. Современная ситуация по паразитам и меры борьбы с ними в России и странах СНГ /А.В. Успенский [и др.] // Эпизоотология, эпидемиология и мониторинг паразитарных болезней. – 2014. – № 2. – С.43-50.
3. Шрайнер, Е.В. Гельминтозы в клинической практике/ Е.В. Шрайнер // Русский медицинский журнал. – 2013. – № 20. – С. 1037.
4. Гузеева, Т.М. Состояние заболеваемости паразитарными болезнями в Российской Федерации и задачи в условиях реорганизации службы/ Т.М. Гузеева // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2008. – №1. – С. 3-11.
5. Лаврентьева, Н.Н. Гельминтозы: учебное пособие. – Челябинск: Изд-во ЧелГМА Росздрава, 2010. – 67 с.
6. Юрин, О.Г. ВИЧ-инфекция и поражения ЖКТ /О.Г. Юрин [и др.] // Гастроэнтерология. – 2014. – № 2. – С.2-14.
7. Зайков, С.В. Гельминтозы и аллергические заболевания /С.В. Зайков // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2009. – Т.3. – № 2. – С.24-35.
8. Паразитологические методы лабораторной диагностики гельминтозов и протозоов. Приложение-3- МУК 3.2.987-00. -19 октября 2000 года. – С.296-307.
9. Токмалаев, А.К. Клиническая паразитология: протозоы и гельминтозы/ А.К. Токмалаев [и др.] -2-е изд. перераб. и доп. – М.: Изд-во МИА, 2017. – 385 с.
10. Канемтри, В.Г. Клинически выраженные нежелательные явления у больных ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию/В.Г. Канемтри [и др.]// Инфекционные болезни. – 2017. – Т.15, № 51. – С.120.
11. Чернышева, Е.С. Личинки нематод в гистокoproлогических анализах: медицина и здравоохранение /Е.С. Чернышева// Теория и практика паразитарных болезней животных. – 2018. – № 2. – С.5-8.
12. Изменения морфофункционального состояния эозинофилов при эозинофилии различного генеза/ А.Б.Эльканова [и др.]// Здоровье и образование различного генеза в XXI веке. – 2010. – № 2. – С.5.
13. Mammalian metallopeptidase inhibition at the defense barrier of Accaris parasites/ L. Sanglas [et al.] //PNAS, – 2009-Т.106 – №6 – P.1748-1747.
14. Parasites and asthma/allergy: what is the relationship ?/ S.T.Weiss// Of Allergy @clin.immunol.-2000-№105-P.205-210.
15. Clinical aspects of HIV-infection./ D.Barlett [et al.] M.:R.Valent.-2012-528 p.

REFERENCES

1. Ramochnaya programma kontrolya i profilaktiki geogel'mintozov v Evropejskom regione 2010-2020 gg. VOZ.2016.[In Russ].
2. Uspenskij, V.A. Sovremennaya situacija po parazitam i mery bor'by s nimi v Rossii i stranah SNG /A.V.Uspenskij [i dr.]//Epizootologiya, epidemiologiya i monitoring parazitarnykh boleznej – 2014. – № 2. – S.43-50. [In Russ].
3. SHrajner, E.V. Gel'mintozy v klinicheskoy praktike./ E.V. SHrajner // RMZH.- 2013-№ 20- S.1037. [In Russ].
4. Guzeeva, T.M. Sostoyanie zaboлеваemosti parazitarnymi boleznyami v Rossijskoj Federacii i zadachi v usloviyah reorganizacii sluzhby./ T.M. Guzeeva // Medicinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni.-2008- №1- S.3-11. [In Russ].
5. Lavrent'eva, N.N. Gel'mintozy/ N.N.Lavrent'eva // Uchebnoe posobie. CHelyabinsk: Izd-vo CHelGMA Roszdrava.- 2010. - 67 s. [In Russ].
6. YUrin, O.G. VICH-infekciya i porazheniya ZHKT. /O.G. YUrin [i dr.] // Gastroenterologiya.-2014.- № 2.- S.2-14.[In Russ].
7. Zajkov, S.V. Gel'mintozy i allergicheskie zabolevaniya /S.V.Zajkov. // Klinicheskaya immunologiya. Allergologiya. Infektologiya.- 2009.-Т.3-№2:-S.24-35. [In Russ].
8. Parazitologicheskie metody laboratornoj diagnostiki gel'mintozov i protozov. Prilozhenie-3- MUK 3.2.987-00. -19 oktyabrya 2000 goda.-S.296-307. [In Russ].
9. Tokmalaev, A.K. Klinicheskaya parazitologiya: protoozy i gel'mintozy./ A.K. Tokmalaev [i dr.] -2-e izd. pererab. i dop.,M.: MIA – 2017. – 385 s. [In Russ].
10. Kanemtri, V.G. Klinicheski vyrazhennye nezhelatel'nye yavleniya u bol'nyh VICH-infekciej, poluchayushchi antiretrovirusnyuyu terapiyu./V.G. Kanestri [i dr.]// Infekcionnye bolezni. -2017-T.15 -№51-S.120. [In Russ].
11. CHernysheva, E.S. Lichinki nematod v gistokoprologicheskikh analizah: Medicina i zdravoohranenie /E.S.CHernysheva.// Teoriya i praktika parazitarnykh boleznej zhivotnyh.-2018. № 2. -S.5-8. [In Russ].
12. Izmeneniya morfofunkcional'nogo sostoyaniya eozinofilov pri eozinofilii razlichnogo geneza./ A.B.El'kanova [i dr.]// Zdorov'e i obrazovanie razlichnogo geneza v HKHI veke -2010. -№ 2.- S.5. [In Russ].
13. Mammalian metallopeptidase inhibition at the defense barrier of Accaris parasites/ L. Sanglas [et al.] //PNAS, – 2009-Т.106 – №6 – P.1748-1747.
14. Parasites and asthma/allergy: what is the relationship ?/ S.T.Weiss// Of Allergy @clin.immunol.-2000-№105-P.205-210.
15. Clinical aspects of HIV-infection./ D.Barlett [et al.] M.:R.Valent.-2012-528 p.

Р.О. Симонов¹, Ш.В. Тимербулатов², Д.А. Валишин², В.М. Сибеев², К.А. Пушкареева²
**ВЛИЯНИЕ ГЕЛЬМИНТОЗОВ НА ДИНАМИКУ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО
 СТАТУСА БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ СУБКЛИНИЧЕСКОЙ СТАДИИ**

¹ГБУЗ РБ «Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИДом
 и инфекционными заболеваниями», г. Уфа

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

Проблема гельминтозов у ВИЧ-инфицированных лиц актуальна на сегодняшний день в связи с тем, что паразитарные инвазии увеличиваются во всем мире и в России в частности. Глистные инвазии у ВИЧ-инфицированных пациентов являются вторичными инфекциями, отягощающими развитие ВИЧ и приводящие к тяжелому течению болезни. В статье представлены экспериментальные и клинические данные исследования особенностей иммунитета у ВИЧ-инфицированных пациентов в субклинической III стадии с наличием гельминтозов. Изучено влияние противопаразитарного лечения на фоне антиретровирусной терапии на их иммунный статус.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, гельминтозы, иммунитет.

R.O. Simonov, Sh.V. Timerbulatov, D.A. Valishin, V.M. Sibeev, K.A. Pushkareva
**THE IMPACT OF HELMINTH INFECTIONS
 ON THE DYNAMICS OF IMMUNOLOGICAL STATUS
 IN HIV-INFECTED PATIENTS OF SUBCLINICAL STAGE**

The problem of helminthiasis in HIV-infected persons is relevant today, due to the fact that parasitic invasions tend to grow both worldwide and in Russia. Helminthiasis in HIV-infected patients are often found to be secondary infections, aggravating the development of HIV and leading to severe disease. The article presents the experimental and clinical data of the study of immune characteristics in HIV-infected patients in subclinical stage 3 with the presence of helminthiasis and the effect of antiparasitic treatment against the background of antiretroviral therapy on their immune status.

Key words: HIV infection, helminthiasis, immunity.

Количество пациентов с диагнозом гельминтозов, по данным литературы, увеличивается как во всем мире, так и в России [1]. Широкое распространение гельминтозов одновременно с резким ростом числа ВИЧ-инфицированных значительно утяжеляет клинику течения ВИЧ-инфекции и ведет к увеличению тяжелых форм болезни и смертности [2].

Паразиты, оказывая иммунодепрессивное действие на иммунологический статус, могут значительно усугублять процессы иммунной системы, способствовать развитию иммунодефицитных состояний и как следствие повышать восприимчивость к различным болезням [3], особенно в случаях ВИЧ-инфекции опасно это может проявляться.

Иммунитет при гельминтозах имеет свои особенности, которые зависят от отношений в системе паразит – хозяин, физиологических и экологических особенностей гельминтов. Гельминтов, вызывающих только местные изменения в организме хозяина, не бывает. Происходящие при гельминтозах изменения в органах и тканях служат показателем нарушения обмена веществ, наличия дистрофических процессов, аллергических и иммуноморфологических реакций, что является ответной реакцией организма на патогенное и иммуносупрессивное действие гельминта [4]. Степень патологических изменений при этом зависит от вида возбудителя, интенсивности

инвазии и иммунологического статуса инвазивного человека. Характер патологических и иммунологических процессов при гельминтозах во многом определяется морфологическими и биологическими особенностями гельминтов [5].

Известно, что одной из существенных черт иммунитета при гельминтозах является наличие в ходе развития паразита ряда форм, различающихся по своей антигенности, что затрудняет выработку иммунитета и формирует нестерильный иммунитет [6].

При развитии паразита в организме хозяина происходит иммунологическая индукция, заключающаяся в способности гельминтов изменять процесс синтеза белка в зависимости от особенностей протеиногенеза у промежуточного и окончательного хозяев с образованием общих белковых антигенов [7]. Явления молекулярной мимикрии и иммунологической индукции позволяют считать, что полиморфизм белков организма хозяина должен играть существенную роль в эволюции системы хозяин – паразит и поэтому оказывать влияние на основные патогенетические механизмы при гельминтозах [7]. Эти специфические особенности объясняют тот факт, что иммунитет при гельминтозах у людей без иммунодефицитных состояний бывает чаще слабо напряженным и неярко выраженным [8]. Важно учитывать, что сенсibilизация организма ан-

тигенами гельминта и возникающие при этом аллергические реакции проявляются более ярко у ВИЧ-инфицированных больных [9].

Цель исследования – изучение влияния гельминтозов на динамику изменений иммунного статуса ВИЧ-инфицированных пациентов в субклинической 3-й стадии заболевания.

Материал и методы

Обследованы 250 человек в возрасте от 18 до 50 лет с подозрениями на гельминтозы, из них 200 человек ВИЧ-инфицированные в субклинической 3-й стадии без оппортунистических инфекций, находящиеся на диспансерном наблюдении в ГБУЗ РЦПБ со СПИДом и ИЗ, получающие антиретровирусную терапию (АРТ), и 50 человек здорового контингента. В результате обследования клинико-лабораторными методами у 109 человек с ВИЧ-инфекцией и 30 без ВИЧ-инфекции было подтверждено наличие в организме гельминтов (*Ascaris lumbricoides*, *Enterobius* sp., *Trichinella spiralis*, *Ancylostoma*, *Strongyloides stercoralis*, *Giardia intestinalis*).

Группы наблюдения были поделены следующим образом: 1-я группа – 50 ВИЧ-инфицированных пациентов на АРТ с гельминтозами (с отложенным лечением гельминтозов), 2-я группа 59 ВИЧ-инфицированных пациентов на АРТ с гельминтозами (с лечением антигельминтными препаратами), 3-я группа (контрольная 1) – 30 пациентов без ВИЧ-инфекции с гельминтозами, 4-я группа (контрольная 2) – 20 человек без ВИЧ-инфекции и гельминтозов.

В исследуемых группах детально были изучены жалобы и анамнез заболеваний. Исследовались больные без выраженных аллергических проявлений, обследованные на оппортунистические инфекции (туберкулез, гепатиты В и С, цитомегаловирусную инфекцию и вирус Эпштейна – Барра). В группах больных с ВИЧ-инфекцией проведено исследование иммунного статуса на содержание числа CD 4+ лимфоцитов при показателях вирусной нагрузки в диапазоне 50-1000 копий/мл. Диагноз гельминтозов определяли 3-кратным анализом комплексным методом исследования фекалий на яйца-глист без консерванта [10] на базе бактериологической лаборатории ГБУЗ Инфекционной клинической больницы № 4 г. Уфы и данных инфекционистов городских поликлиник № 38, 43, 44, 46 г. Уфы. Определение иммунного статуса – подсчета CD4+ клеток (в мл) крови и определения количества РНК ВИЧ в плазме крови проводилось на базе ГБУЗ РЦПБ со СПИДом и ИЗ.

Лечение гельминтозов в группах исследуемых проводилось антигельминтным препаратом широкого спектра действия Немозол (Албендазол) 400 мг по схеме от 3 до 5 дней в зависимости от вида гельминта [11].

Статистическая обработка данных проведена при помощи программ Microsoft Excel 7.0 Б «Медстатистика» с помощью методов Холлендера, Вульфа, рангового дисперсионного анализа Краскела–Уоллеса и рангового критерия Манна–Уитни [12].

Результаты и обсуждение

В ходе анализа жалоб больных с ВИЧ-инфекцией и гельминтозами основных и контрольной групп было установлено, что жалобы на диспептические явления (тошнота, отрыжка), нарушения стула и боли в животе обследуемых с ВИЧ-инфекцией и гельминтозами основных групп (75,2%) наблюдались в 2 раза чаще по сравнению с пациентами с гельминтозами контрольной группы 1 (36,6%) ($p < 0,001$). Экзантемы проявлялись в виде крапивницы и атопического дерматита в 2,5 раза чаще в основных группах пациентов с ВИЧ-инфекцией и гельминтозами (58,7%) по сравнению с контрольной группой – 1 (23,3%) ($p < 0,01$). Жалобы на вялость, утомляемость, раздражительность, нарушение сна наблюдались во всех группах и статистически значимых различий не получено.

На первом этапе анализа полученных данных мы решили рассмотреть межгрупповые различия и особенности последовательных изменений уровня CD4+ Т-хелперов – субпопуляции клеточных рецепторов лимфоцитов, являющихся рецепторами ВИЧ.

Хотя подсчет количества таких клеток осуществлялся автоматически (исключался «человеческий фактор»), а выборки (объемы групп) были достаточно представительны, предварительный анализ полученных данных показал, что во всех группах (кроме контрольных) и на всех этапах наблюдения имеет место чрезвычайно высокие межиндивидуальные вариации – различия между минимальными и максимальными значениями могли достигать одного и даже двух порядков. В связи с этим, как было отмечено выше, для математико-статистического анализа данных решено использовать непараметрические методы, устойчивые к резким межиндивидуальным различиям [12].

Первоначально в первых двух группах пациентов с ВИЧ-инфекцией и гельминтозами такому анализу был подвергнут основной массив данных, в которых количество обследованных на предмет уровня CD4+ лимфоци-

тов по независящим от нас причинам сильно отличалось. Следовательно, выборки, полученные на каждом этапе наблюдения, оказывались составленными из непоследовательных, некоррелированных данных, т.е. должны были рассматриваться как независимые. В силу этого нами были использованы метод рангового дисперсионного анализа для независимых выборок Краскела–Уоллеса и ранговый критерий различия выборок Манна–Уитни [12,13].

В группе пациентов (ВИЧ-инфекция+АРТ+гельминтозы) число случаев по этапам наблюдения (1-й этап – первоначальные данные, 2-й – на момент начала исследования, 3-й – после 6 месяцев курса лечения АРТ, 4-й этап – через год после курса лечения АРТ) составляло 50, 38, 43 и 23 соответственно. В целом зависимость уровня содержания CD4+ лимфоциты от этапа исследования (2-й этап), т.е. фактически от процесса лечения и его отдаленных последствий, оказалась статистически значимой – $\chi^2 = 53,6$, $p < 0,0001$ (рис. 1).

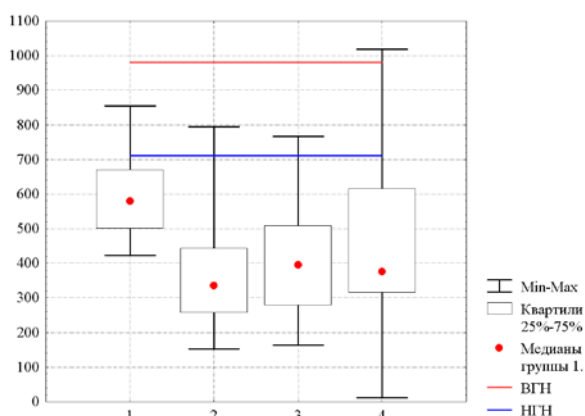


Рис. 1. Изменения уровня содержания CD4+ клеток в первой группе пациентов (ВИЧ-инфицированные + АРТ +гельминтозы) на разных этапах наблюдения

Примечание. По оси абсцисс – этапы наблюдения: 1 – первоначальные данные до манифестации ВИЧ-инфекции; 2 – данные на момент начала исследования; 3 – данные после 6 месяцев курса лечения; 4 – данные через год после курса лечения (отдаленный период наблюдения). По оси ординат – содержание CD4+ лимфоциты в крови пациентов (число клеток (в 1 мл крови) – кл/мкл). НГС – нижняя граница содержания CD4+ лимфоцитов, полученная в контрольной группе 1 (пациенты без ВИЧ-инфекции с гельминтозами) и ВГН – верхняя граница содержания CD4+ лимфоцитов, полученная в контрольной 2-й группе – «нормативная выборка» (здоровые люди без ВИЧ-инфекции и гельминтозов).

Как видно на рис. 1, эта зависимость проявляется в общем повышении уровня содержания CD4+ лимфоцитов на всех последующих этапах наблюдения от момента начала исследования (2-й этап). Попарная проверка при помощи рангового критерия Манна – Уитни показала, что уровень содержания CD4+ лимфоцитов на этапах лечения АРТ и в отдаленный срок после него (через год) статисти-

чески значимо выше, чем на первоначальном этапе ($p < 0.002 \div 0,0001$). При этом различия на этапах лечения и в отдаленный период наблюдения оказались статистически не значимыми ($p > 0,15 \div 0,59$). На рис. 1 хорошо видно как на всех этапах наблюдения основная масса (более 75%) индивидуальных значений числа CD4+ лимфоцитов оказалась ниже нижней границы вариации этого параметра в выборке контрольной группы 1 (710 кл/мкл). При этом на этапе первоначальных данных (1-й этап) все индивидуальные значения CD4+ лимфоцитов казались выше критического уровня (350 кл/мкл), а 18% – в пределах нормальной вариации. Однако на момент начала исследования (2-й этап) и на последующих этапах доля случаев, когда число CD4+ лимфоцитов (менее 350 кл/мкл) оказалась ниже критического уровня, становится весьма ощутимой – 53%, 39% и 43% соответственно. Кроме того, на этих этапах имеют место случаи (8%, 2% и 4% соответственно), когда уровень числа CD4+ лимфоцитов становится ниже 200 кл/мкл, что свидетельствует о развитии синдрома приобретенного иммунодефицита (14). Следует также отметить, что в отдаленный срок (через год) после лечения АРТ межиндивидуальные различия уровня CD4+ лимфоцитов в сравнении с предыдущими этапами многократно возрастают, становясь практически стократными (рис. 1). При этом почти в каждом седьмом случае (14%) число CD4+лимфоцитов оказывается в границах варьирования этого параметра в контрольных группах. Из приведенных данных по первой группе обследуемых с ВИЧ-инфекцией АРТ и гельминтозами следует, что от начала исследования (2-й этап) на разных этапах лечения АРТ средние значения CD4+ лимфоцитов возрастают соответственно 250 – 450 кл/мкл, 280 – 500 кл/мкл и 310-610 кл/мкл, но на отдаленном этапе лечения имел место широкий разброс индивидуальных показателей CD4+ лимфоцитов – 7 – 1010 кл/мкл, что показывает иммуносупрессивное действие гельминтов в отдельных случаях. Следовательно, в отдаленный период наблюдения (через год после лечения АРТ) имеет место поляризация – выделение в состоянии пациентов первой группы в подгруппы как со сниженным иммунным статусом, так и его реальной нормализацией.

Во второй группе (ВИЧ-инфекция+АРТ+гельминтозы+противогельминтное лечение) число случаев по этапам наблюдения составляло 50, 37, 45 и 20 соответственно. Зависимость уровня содержания CD4+ лимфоцитов от этапа наблюдения оказалась статистически

значимой, хотя и в гораздо меньшей степени – $\chi^2 = 8,7$, $p < 0,04$ (рис. 2).

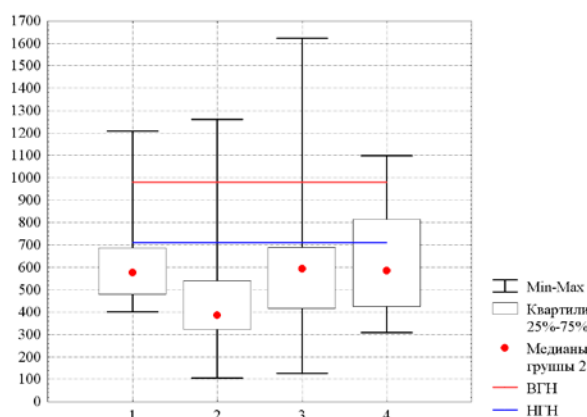


Рис. 2. Изменения уровня содержания CD4+ лимфоцитов во второй группе пациентов (ВИЧ-инфекция+АРТ+гельминтозы+противогельминтное лечение) на разных этапах наблюдения. Примечание. По оси абсцисс – этапы наблюдения: 1 – первоначальные данные до манифестации ВИЧ-инфекции; 2 – данные на момент начала исследования (лечение АРТ и противогельминтное лечение); 3 – данные после 6 месяцев курса лечения АРТ; 4 – данные через год после курса лечения АРТ (отдаленный период наблюдения). По оси ординат – содержание CD4+ лимфоцитов в крови пациентов (число клеток в 1 мл крови – кл/мкл). НГН – нижняя граница содержания CD4+ лимфоцитов, полученная в контрольной группе 1 (пациенты без ВИЧ-инфекции с гельминтозами) и ВГН – верхняя граница содержания CD4+ лимфоцитов, полученная в контрольной 2 группе («нормативная» выборка) (здоровые люди без ВИЧ-инфекции и гельминтозов)

Как видно на рис. 2, такая относительно слабая зависимость численности CD4+ лимфоцитов от этапа наблюдения вызвана тем, что наиболее существенные и статистически значимые изменения этого параметра имеют место только после начала исследования – начала лечения АРТ и противогельминтного лечения (2-й этап наблюдения). Содержание CD4+ лимфоцитов на этом этапе значимо ($p < 0,02 \div 0,0001$) ниже, чем в период до манифестации ВИЧ-инфекции, но в последующие этапы наблюдения при лечении АРТ уровень CD4+ лимфоцитов имеет тенденцию к росту ($p < 0,001 \div 0,0001$), что статистически достоверно. В то же время различия между содержанием CD4+ лимфоцитов после 6 месяцев лечения АРТ и через год после лечения (в отдаленный срок) оказались статистически не значимыми ($p > 0,35 \div > 0,78$). Средние данные CD4+ лимфоцитов во всех случаях оказались выше кри-

тического уровня (350 кл/мкл). На начальном этапе исследований (начало АРТ и противогельминтное лечение) 40% индивидуальных значений этого параметра оказались ниже критического уровня, а в 5% случаев – ниже 200 кл/мкл. После 2- и 3-го этапов лечения АРТ показатели CD4+ лимфоцитов составили 15% и 4% соответственно, причем 22% значений оказались выше нижней границы нормальной вариации (контрольная группа 1) и существенно выше нее (9%). В отдаленный период наблюдений (через год лечения АРТ) в 15% случаев численность CD4+ лимфоцитов оказалась ниже критической (менее 350 кл/мкл), но не было случаев, когда этот параметр оказался ниже 200 кл/мкл. С другой стороны, 35% значений на этом этапе наблюдений оказались выше нижней нормативной границы (контрольная группа 2), а 5% – выше верхней (981 кл/мкл). От начала исследований (2-й этап), когда лечение АРТ сочеталось с противогельминтным лечением, средние значения CD4+ лимфоцитов на 3-х этапах лечения возрастали соответственно 310-560 кл/мкл, 410-695 кл/мкл, 420-810 кл/мкл, а также в отдаленный период наблюдений (через год после лечения АРТ) разброс индивидуальных значений был меньше, чем при наблюдении в первой группе обследуемых – 300-1100 кл/мкл. Нижняя граница показаний CD4+ лимфоцитов при сравнении первой и второй групп обследуемых пациентов с ВИЧ-инфекцией и гельминтозами была достоверно выше ($p < 0,001$) во второй группе, получавшей противогельминтное лечение. Это можно интерпретировать как слабую, но все же имеющую место тенденцию к нормализации иммунного статуса в данной группе.

Выводы

Таким образом, в нашем исследовании, подтвержденном большим количеством экспериментальных и клинических данных, проводимое лечение противогельминтными препаратами по показаниям диагноза гельминтозов на начальных этапах антиретровирусной терапии (АРТ) у ВИЧ-инфицированных приводит к более быстрому и стабильному восстановлению иммунного статуса у подобных пациентов и длительной ремиссии.

Сведения об авторах статьи:

Симонов Роман Олегович – врач-инфекционист ГБУЗ РЦПБ со СПИДом и ИЗ. Адрес: 450005, г. Уфа, ул. Кустарная, 18. Тел. 8(347)251-11-36. E-mail: UFA.RCPBSPID@doctorrb.ru.

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. Тел./факс: 8(347) 250-28-96. E-mail: infecti4@mail.ru.

Тимербулатов Шамиль Вилевич – д.м.н., профессор кафедры хирургии с курсом эндоскопии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: 8(347)272-41-73. E-mail: admin@bsmu.anrb.ru.

Сибяев Вазир Мазгутович – д.м.н., профессор кафедры хирургии с курсом эндоскопии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: 8(347)272-41-73. E-mail: admin@bsmu.anrb.ru.

Пушкарева Камилла Алексеевна – студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Успенский, В.А. Современная ситуация по паразитам и меры борьбы с ними в России и странах СНГ / В.А. Успенский [и др.] // Эпизоотология, эпидемиология и мониторинг паразитарных болезней. – 2014. – № 2. – С.43-50.
2. Мочалова, А.А. Взгляд на проблему гельминтозов и паразитов на современном этапе / А.А. Мочалова [и др.] // Актуальная инфектология. – 2014. – Т.2, № 3. – С.61-64.
3. Лаврентьева, Н.Н. Гельминтозы: учебное пособие. – Челябинск: Изд-во ЧелГМА Росздрава, 2010. – 67 с.
4. Долбин, Д.А. Устойчивость яиц гельминтов к неблагоприятным физическим, химическим и биологическим факторам окружающей среды / Д.А. Долбин [и др.] // Российский паразитологический журнал. – 2017. – Т. 1, № 39. – С.14-19.
5. Думбадзе, О.С. Экономическая значимость ларвальных гельминтозов / О.С. Думбадзе [и др.] // Инфекционные болезни. – 2017. – Т. 5, № 51. – С.88-89.
6. Романова, Е.С. Гельминтозы / Е.С. Романова [и др.] // Росс. семейный доктор. – 2016. – Т.20, № 4. – С.13-20.
7. Бобкова, М.Р. Иммуитет и ВИЧ-инфекция. – М.: Олимпия-Пресс, 2006. – С.15-26.
8. Ахметжанова, З.И. Частота аллергических заболеваний у ВИЧ-инфицированных / З.И. Ахметжанова // Медицинская иммунология. – 2009. – Т.1, № 4-5. – С. 380.
9. Сергиев, Е.Ю. Медицинская паразитология: лабораторная диагностика. – М., 2017. – 250 с.
10. Бабаева, Е.Ю. Комплексное использование синтетических антигельминтиков и растительных препаратов при глистных инвазиях / Е.Ю. Бабаева [и др.] // Вестник РУДН. – 2015. – № 2. – С.93-9.
11. Холендер, М. Непараметрические методы статистики / М. Холендер [и др.]. – М.: Финансы и статистика, 1983. – 518 с.
12. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: Медиасфера, 2002. – 312 с.
13. Рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции и связанных с ней заболеваний, химиопрофилактике заражения ВИЧ// Эпидемиология и инфекционные болезни (приложение). – 2018. – № 4. – 152 с.

REFERENCES

1. Uspenskij, V.A. Sovremennaya situacija po parazitam i mery bor'by s nimi v Rossii i stranah SNG / V.A. Uspenskij [i dr.] // Epizootologiya, epidemiologiya i monitoring parazitarnykh boleznej – 2014. – № 2. – S.43-50. [In Russ].
2. Mochalova, A. A. Vzgljad na problemu gel'mintozov i parazitov na sovremennom etape./ A.A. Mochalova [i dr.] // Aktual'naya infektoologiya – 2014. – T. 2 – №3 – S.61-64.
3. Lavrent'eva, N.N. Gel'mintozy / N.N. Lavrent'eva // Uchebnoe posobie. Cheljabinsk: Izd-vo ChelGMA Roszdava. – 2010. – 67 s. [In Russ].
4. Dolbin, D.A. Ustojchivost' yaic gel'mintov k neblagopriyatnym fizicheskim, himicheskim i biologicheskim faktoram okruzhayushchej sredy./ D.A. Dolbin [i dr.] // Rossijskij parazitologicheskij zhurnal. – 2017 – T.1 – №39 – S.14-19. [In Russ].
5. Dumbadze, O.S. Ekonomicheskaya znachimost' larval'nyh gel'mintozov./ O.S. Dumbadze [i dr.] // Infekcionnye bolezni. – 2017 – T.5 – № 51 – S.88-89. [In Russ].
6. Romanova, E.S. Gel'mintozy. / E.S. Romanova [i dr.] Ross. semejnij doktor. – SPb. – 2016 – T.20 – №4 – S.13-20. [In Russ].
7. Bobkova, M.R. Immunitet i VICH-infekcija./ M.R. Bobkova/ M. Izd-vo: Olimpiya-Press., 2006. – S.15-26. [In Russ].
8. Ahmetzhanova, Z.I. Chastota allergicheskikh zabolevanij u VICH-inficirovannyh./ Z.I. Ahmetzhanova // Medicinskaya immunologiya. – 2009 – T.1 – №4-5 – S.380. [In Russ].
9. Sergiev, E.YU. Medicinskaya parazitologiya: laboratornaya diagnostika./ V.P. Sergiev // M. – 2017 – 250 s. [In Russ].
10. Babaeva, E.YU. Kompleksnoe ispol'zovanie sinteticheskikh antigel'mitikov i rastitel'nyh preparatov pri glistnyh invaziyah/ E.YU. Babaeva [i dr.] // Vestnik RUDN. – M. – 2015 – №2 – S.93-9. [In Russ].
11. Holender, M. Neparаметрические методы статистики./ M. Holender [i dr.] // M.: Finansy i statistika. – 1983. – 518 s. [In Russ].
12. Rebrova, O.YU. Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA. / O.YU. Rebrova // M.: Mediasfera – 2002 – 312 s. [In Russ].
13. Rekomendacii po lecheniyu VICH-infekcii i svyazannyh s nej zabolevanij, himioprolaktike zarazheniya VICH. Epidemiologiya i infekcionnye bolezni (prilozhenie). Moskva. – 2018 – №4 – 152 s. [In Russ].

УДК 316.36-006:616-089.8
© Коллектив авторов, 2019

М.О. Логинов, В.В. Плечев, М.А. Нартайлаков, В.Ш. Ишметов, М.В. Логинова
**ЛУЧЕВОЙ ДОСТУП ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ
 ПЕЧЕНОЧНОЙ АРТЕРИИ У БОЛЬНЫХ
 СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа
 ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», г. Уфа*

Целью проведенного исследования был выбор оптимального доступа для проведения химиоэмболизации печеночной артерии. Выбор оптимального доступа для рентгенохирурга снижает время операции, а, соответственно, лучевая нагрузка на пациента и медицинский персонал увеличивает пропускную способность операционной, улучшает качество жизни пациента в послеоперационном периоде, снижает риски послеоперационных осложнений, связанных с доступом. Проведена сравнительная оценка бедренного и лучевого доступов. Показаны преимущества трансрадиального доступа при проведении химиоэмболизации печеночной артерии.

Ключевые слова: химиоэмболизация печеночной артерии, опухоль печени, лучевой доступ.

М.О. Loginov, V.V. Plechev, M.A. Nartailakov, V. Sh. Ishmetov, M.V. Loginova
**RADIAL ACCESS DURING CHEMOEMBOLIZATION OF THE HEPATIC ARTERY
 IN PATIENTS WITH MALIGNANT TUMORS OF THE LIVER**

The aim of the study was to select the optimal access for chemoembolization of the hepatic artery. The choice of optimal access for the x-ray surgeon reduces the operation time, and therefore the radiation load on the patient and medical staff, increases the ca-

capacity of the operating room, improves the quality of life of the patient in the postoperative period, reduces the risks of postoperative complications associated with access.

A comparative assessment of femoral and radial access was carried out. The advantages of transradial access during chemoembolization of the hepatic artery are shown.

Key words: chemoembolization of hepatic artery, liver tumor, radiation access.

Во всем мире отмечается общая тенденция к увеличению доли рака печени в структуре онкологических заболеваний. Заболеваемость первичным раком печени в России не превышает 3-5% среди всех злокачественных опухолей, что, однако, не снижает актуальности его изучения [1]. Единственным методом радикального лечения злокачественных опухолей печени остается оперативное вмешательство, позволяющее добиться длительной выживаемости при первичном и метастатическом раке печени. Однако неудовлетворительная функция печени (>75% пациентов имеют хроническое заболевание печени), билобарное распространение процесса, внепеченочное метастазирование при гепатоцеллюлярном раке (ГЦР) позволяют провести радикальное лечение лишь в 10-30% случаев.

Низкий показатель резектабельности злокачественных опухолевых поражений печени обуславливает необходимость разработки консервативных методов лечения, основанных как на применении новых противоопухолевых препаратов, так и на совершенствовании способов их введения. Так, в 2009 г. экспертная комиссия Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) провела сравнение эффективности методов лечения злокачественных новообразований печени и показала, что химиоэмболизации является альтернативным методом лечения при невозможности проведения хирургического лечения [2]. Химиоэмболизация печеночной артерии (ХЭПА) показала свою эффективность в лечении больных со злокачественными новообразованиями печени как самостоятельный метод лечения и как методика, позволяющая переводить неоперабельные опухоли печени в стадию резектабельности. Доступом первой очереди при проведении ХЭПА традиционно является бедренный. Целевыми артериями для выполнения ХЭПА являются левая и правая печеночные артерии, которые чаще всего отходят от чревного ствола или при различных вариантах отхождения от верхней брыжеечной артерии. Следует отметить, что отхождение чревного ствола и верхней брыжеечной артерии от брюшного отдела аорты имеет направленность сверху вниз и спереди, что может приводить к техническим трудностям, так как необходимо выполнить «разворот» при катетеризации целевых артерий, а также может возникнуть по-

требность в применении дополнительных инструментов, что, безусловно, приводит к удорожанию процедуры. Лучевой доступ, который зарекомендовал себя как удобный и более безопасный, чем бедренный [3] можно рассматривать как альтернативный при выполнении ХЭПА.

Цель исследования: оценить преимущество лучевого доступа для проведения ХЭПА.

Материал и методы

Клинический материал представляет собой результат лечения 74 пациентов, проходивших лечение в ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова. Из них 56 мужчин (75%) и 18 женщин (25%). Средний возраст пациентов составил 60,2 года. ХЭПА выполнялась в условиях рентгенооперационной под местной анестезией на ангиографическом комплексе GE Innova 3100. Для катетеризации целевых артерий применялись диагностические катетеры типа MP1, C2, VER, SIM1, микрокатетер, гидрофильные и диагностические проводники. Операция условно была разделена на 2 этапа: диагностический (целиако- и мезентерикография) и собственно химиоэмболизация.

Носителем химиопрепарата во всех случаях были насыщаемые микросферы.

Всего было проведено 166 курсов ХЭПА, что составило в среднем 2,24 курса на одного пациента. Бедренный доступ был применен в 128 случаях (77,11%), лучевой доступ – в 38 случаях (22,89%). Проводились оценка использования микрокатетера при достижении целевых артерий и оценка средней продолжительности операции.

При выполнении ХЭПА бедренным доступом выполнялась пункция правой или левой бедренной артерии. Катетерами типа C2 и SIM1 выполнялся диагностический этап – проводилась оценка артериальной анатомии печени.

После проведения диагностического этапа выполнялась поочередная катетеризация левой и правой печеночной артерий. При невозможности катетеризации диагностическими катетерами применялся микрокатетер.

Собственно ХЭПА выполнялась по стандартной методике с последующей оценкой эффективности эмболизации. При выполнении ХЭПА лучевым доступом пунктировалась правая лучевая артерия в типичном месте. Для катетеризации чревного ствола и верхней брыжеечной артерии применялись катетеры типа MP1 или VER.

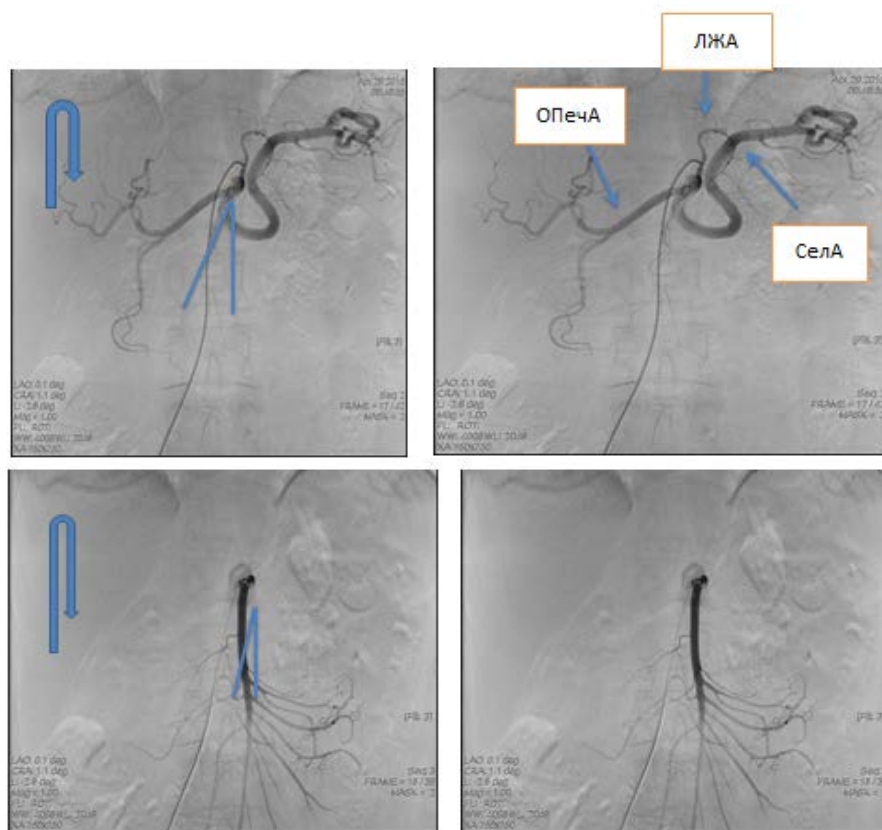


Рис. 1. Целиако- и мезентерикография, выполненные через бедренный доступ. На левой верхней и левой нижней ангиограммах стрелками указано направление катетера, необходимое для катетеризации целевой артерии. ОПечА – общая печеночная артерия, ЛЖА – левая желудочная артерия, СелА – селезеночная артерия.

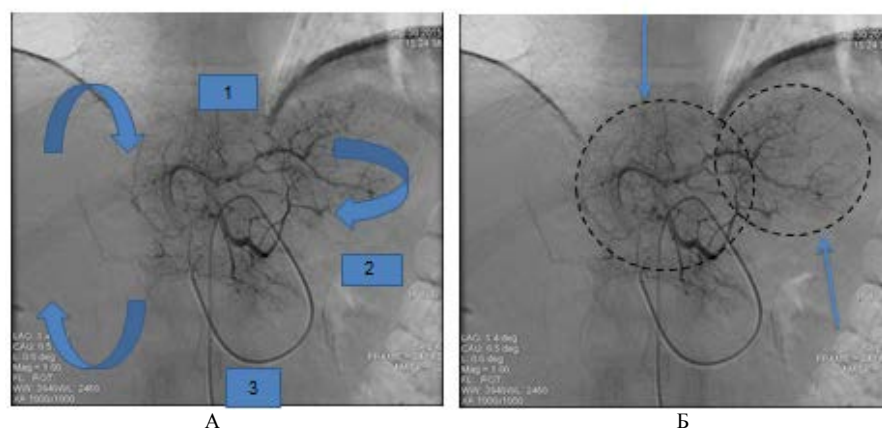


Рис. 2. Визуализируется два участка гиперваскуляризации левой доли печени, после проведения гепатографии через катетер, установленный в левой печеночной артерии. А – стрелками указано направление катетера при катетеризации левой печеночной артерии через бедренный доступ. Б – стрелками указаны два участка гиперваскуляризации (два метастаза в левой доли печени).



Рис. 3. Целиакография, выполненная через лучевой доступ. Стрелкой указано направление катетера, необходимое для катетеризации целевой артерии.

Во всех случаях при лучевом доступе катетеризация и эмболизация целевых артерий выполнялись диагностическими катетерами. Микрокатетер не использовался.

Результаты

Во всех 166 случаях была выполнена ХЭПА, технических неудач не было. Были оценены преимущества лучевого доступа при выполнении ХЭПА. У пациентов с феморальным доступом сложности с катетеризацией целевых артерий возникли в 24 случаях (18,8%), что потребовало применения микрокатетера для селективной катетеризации левой и правой печеночных артерий. При лучевом доступе микрокатетер не применялся ни в одном из случаев ХЭПА, что подтверждает простоту достижения целевых артерий. Средняя продолжительность операции бедренным доступом составила 47,4 минуты, а лучевым доступом – 31,2 минуты, что на 34,2% быстрее. Также следует отметить, что лучевой доступ снижает вероятность кровотечения в послеоперационном периоде, уменьшает время на гемостаз и не требует от пациента соблюдения строгого постельного режима, улучшает качество жизни пациента в раннем послеоперационном периоде.

Эффективность проводимого лечения оценивалась через 1 и 3 месяца от начала проведения ХЭПА по критериям RECIST [5]. Стабилизация процесса была выявлена у 52 пациентов, что составило 70%. Ответ на процедуру признан частичным у 16 пациентов (22%), а прогрессирование заболевания отмечено у 6 пациентов (8%). Через год наблюдений также проводилась оценка эффективности лечения. У 52 пациентов (70%) отмечался положительный ответ на лечение, у 22 (30%) пациентов – прогрессирование процесса. У 6 пациентов после проведения 3 курсов ХЭПА опухоль была переведена в резектабельную стадию и была выполнена резекция печени.

Выводы

Лучевой доступ при выполнении ХЭПА у больных со злокачественными новообразованиями печени позволяет выполнить операцию без использования дополнительных инструментов и за более короткое время, что, несомненно, приводит к удешевлению процедуры, увеличению пропускной способности операционной, уменьшению лучевой нагрузки на пациента и медицинский персонал, а также снижает риски послеоперационных осложнений и улучшает качество жизни пациента.

Сведения об авторах статьи:

Логинов Максим Олегович – зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова. Адрес: 450005, г. Уфа, ул. Достоевского, 132. E-mail: loginov.mo@gmail.com.

Плечев Владимир Вячеславович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

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

Ишметов Владимир Шамильевич – д.м.н., профессор, зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБОУ ВО БГМУ. Адрес: 450083, г. Уфа, ул. Шафиева, 2.

Логинова Мария Владиславовна – аспирант кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель, Е.М. Статистика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в 2000 году /Е.М. Аксель, М.И.Давыдов //Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г.: сб. науч. тр. – М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2002. – С.85-106.
2. Llovet, J. M. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma/J.M. Llovet [et al.]/J Natl Cancer Inst. – 2008. – V100. – P.698-711.
3. Майсков, В.В. Трансрадиальный доступ при лечении больных ОКС: все еще модный тренд или рутинная практика/ В.В. Майсков [и др.] // Вестник РУДН. Серия: Медицина. – 2017. – Т. 21, № 2. – С. 281-288.
4. Кучинский, Г.А. Некоторые вопросы лучевой диагностики и химиоэмболизации злокачественных новообразований печени/ Г.А. Кучинский, Э.Р. Вишке, Е.М. Рошин // Тезисы докл. Международного симпозиума по сердечно-сосудистой и интервенционной радиологии. – М., 1995. – С. 245.
5. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors (RECIST Guidelines) // J Natl Cancer Inst. – 2000. – v. 92. – p. 205-16.

REFERENCES

1. Aksel', E.M. Statistika zaboлеваemosti i smernosti ot zlokachestvennyh novoobrazovanij v 2000 godu /E.M. Aksel', M.I.Davydov //Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii i stranah SNG v 2000g.: sb. nauch. tr. g. M.: RONC im. N.N. Blohina RAMN, 2002. – S.85-106.[In Russ.].
2. Llovet, J. M. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma/J.M. Llovet [et al.]/J Natl Cancer Inst. – 2008. – V100. – P. 698-711. [In Russ.].
3. Majskov V.V. [i dr.]. Vestnik RUDN. «Transradial'nyj dostup pri lechenii bol'nyh OKS: vse eshche modnyj trend ili rutinnaya praktika» Seriya: Medicina. – 2017. – T. 21, № 2. S. 281-288 [In Russ.].
4. Kuchinskij, G.A. Nekotorye voprosy luchevoj diagnostiki i himioehmbolizacii zlokachestvennyh novoobrazovanij pecheni/ G. A. Kuchinskij, E.H.R. Virshke, E.M. Roshchin // Tezisy dokl. Mezhhdunarodnogo simpoziuma po serdechno-sosudistoj i intervencional'noj radiologii, Moskva. – 1995. – S.245 [In Russ.].
5. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors (RECIST Guidelines) // J Natl Cancer Inst. – 2000. – v. 92. – p. 205-16.

В.В. Плечев, В.Ш. Ишметов, Р.Э. Абдрахманов,
Т.Р. Ибрагимов, М.Ш. Кашаев, Е.Н. Герасименко, Ш.Р. Ахметшин
**ЭТАПНОЕ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО
СИНДРОМА И СТЕНОЗА АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА У ПАЦИЕНТА
С ВЫСОКИМ РИСКОМ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА
НА «ОТКРЫТОМ» СЕРДЦЕ**

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

Аортальный стеноз в настоящее время является распространенным заболеванием, при котором происходят сужение выходного отверстия левого желудочка и нарушение выброса крови в систолу. Распространенность данной патологии среди населения составляет 0,5% случаев и резко возрастает среди группы пациентов старше 70 лет, что связано с возрастной кальцификацией створок. Постепенно прогрессирующая диспозиция и утолщение створок клапана приводят к сужению отверстия аортального клапана. В результате увеличивается градиент систолического давления между левым желудочком и аортой.

С 2002 года проводится эндоваскулярное протезирование аортального клапана. Данный вид хирургического вмешательства произвел революцию в лечении «неоперабельных» аортальных стенозов. В России транскатетерное протезирование аортального клапана проводится с 2009 года. На сегодняшний день накоплен достаточно большой опыт применения подобных технологий. Особенно тяжелое течение и наиболее неблагоприятный прогноз при данном заболевании наблюдаются у пациентов с сочетанным острым поражением коронарного русла.

Ключевые слова: стеноз аортального клапана, транскатетерное протезирование аортального клапана (TAVI), ишемическая болезнь сердца, стентирование коронарных артерий, острый коронарный синдром.

V.V. Plechev, V.Sh. Ishmetov, R.E. Abdrakhmanov,
T.R. Ibragimov, M.Sh. Kashaev, E.N. Gerasimenko, S.R. Akhmetshin
**STAGED ENDOVASCULAR TREATMENT OF ACUTE CORONARY SYNDROME
AND AORTIC VALVE STENOSIS IN A PATIENT WITH HIGH RISK OF SURGICAL
INTERVENTION ON THE «OPEN» HEART**

Aortic stenosis (AS) is currently prevalent disease wherein there is a narrowing outlet of left ventricle (LV) and left ventricle blood ejection failure during systole. The prevalence of this pathology is about 0.5% in population and increases sharply among the group of patients older than 70 years and, is usually associated with age-related valve calcification. Gradual progressive disposition and thickening of the valve flaps leads to aortic valve opening narrowing. This results in a systolic pressure gradient between left ventricle and aorta.

In 2002, an endovascular aortic valve prosthesis was created. This type of surgery has revolutionized the treatment of «non-operable» aortic stenosis. Transcatheter aortic valve replacement in Russia has been carried out since 2009, and to date quite a lot of experience has been accumulated using such technology. Especially severe course and the most unfavorable prognosis of this disease is observed in patients with combined acute coronary disease.

Key words: aortic valve stenosis, transcatheter aortic valve replacement, coronary artery disease, coronary artery stenting, acute coronary syndrome.

Аортальный стеноз (АС) в настоящее время является распространенным заболеванием, при котором происходит сужение выходного отверстия левого желудочка (ЛЖ) и нарушение выброса крови в систолу [1]. Частота встречаемости клапанной патологии зависит от возраста пациента: чем старше пациент, тем выше вероятность поражения клапанной системы сердца. Необходимо отметить, что АС сопровождается другими коморбидными состояниями в более чем одной трети случаев [14].

Распространенность данной патологии среди населения составляет 0,5% случаев и резко возрастает среди группы пациентов старше 70 лет, что связано с возрастной кальцификацией створок [16]. Патологический процесс опосредован воспалительной реакцией, в результате которой происходит осаждение на поврежденных створках солей кальция [15]. Постепенно прогрессирующие депози-

ция и утолщение створок клапана приводят к сужению отверстия аортального клапана (АК) – возникает градиент систолического давления между левым желудочком и аортой. В результате обструкции развиваются дилатация, повышение давления в левом предсердии (ЛП), в венах малого круга кровообращения (МКК) и уменьшение ударного объема левого желудочка [3], что клинически в первую очередь проявляется одышкой. Однако сердечный выброс еще долгое время остается нормальным за счет развивающейся гипертрофии левого желудочка. С течением времени компенсаторных механизмов становится недостаточно, чтобы справиться с высоким конечным диастолическим давлением и ухудшением релаксации (диастолическая дисфункция). Также АС может сопровождаться приступами стенокардии из-за увеличения массы миокарда ЛЖ и относительной коронарной недостаточности [9]. Во время физических нагрузок

наблюдаются головокружения и синкопальные состояния вследствие «фиксированного» сердечного выброса [11]. Возможно возникновение различных нарушений ритма и проводимости. Анализируя клиническую картину, становится ясным, что риск внезапной коронарной смерти возрастает пропорционально тяжести АС [8].

Без хирургического вмешательства прогноз у больных с симптомами тяжелого АС, в результате которого площадь АК составляет $<1 \text{ см}^2$, неблагоприятный. Манифестация клинической картины приводит к стремительной декомпенсации и смерти. По данным зарубежных исследований, смертность среди пациентов с АС, сопровождающимся хронической сердечной недостаточностью (ХСН), в первый год после установления диагноза составляет 50%. Для пациентов с АС на фоне других осложнений трехлетняя выживаемость составляет 50% [8,12]. Единственным эффективным методом лечения пациентов с АС является протезирование аортального клапана (ПАК). Положительная динамика после ПАК наблюдается даже у пожилых пациентов. Выживаемость в популяции пациентов, возраст которых 80 лет и старше, составляет 89% и 69% в первый и пятый год соответственно [7]. Но для тех пациентов, которым противопоказана открытая операция на сердце из-за коморбидных состояний, альтернативой является эндоваскулярное протезирование аортального клапана (ЭПАК) [2].

Концепция паллиативных устройств начала развиваться еще в 1970-е годы путем проведения экспериментов на животных. Затем разрабатывались прототипы постоянных стент-клапанов, методов доставки и баллонной дилатации. Это привело к тому, что в 2002 году был создан эндоваскулярный протез АК (англ. TAVI- Transcatheter Aortic Valve Insertion) [13]. Данный вид хирургического вмешательства произвел революцию в лечении «неоперабельных» АС. Согласно данным американских исследований, двухлетние результаты наблюдения за пациентами после проведения ЭПАК и открытой операции по замене АК были следующими: смертность снизилась на 6,4% ($p=0,04$), частота инсультов – на 5,7% ($p=0,05$), получены более низкие показатели паравальвулярной регургитации. Данные показатели дают основания считать ЭПАК ведущим методом лечения [17].

В России транскатетерное протезирование аортального клапана проводится с 2009 года и на сегодняшний день накоплен достаточно большой опыт применения подобных

технологий. Однако в отечественной литературе имеются лишь единичные работы, посвященные этой проблеме [4,5,6].

Особенно тяжелое клиническое течение и плохой прогноз наблюдается у больных с сочетанным стенозирующе-окклюзирующим поражением коронарных артерий и аортального клапана. В связи с этим все чаще стали применять эндоваскулярные процедуры, корригирующие как коронарное кровоснабжение, так и функцию аортального клапана. По всему миру выполнено множество таких сочетанных эндоваскулярных процедур, включающих как коронарное стентирование, так и TAVI. Тем не менее до настоящего времени нет единой тактики и общепринятых рекомендаций по последовательности и очередности этих процедур.

За период 2015-2016 гг. в Клинике БГМУ было пролечено 11 пациентов с этапными эндоваскулярными процедурами на коронарных артериях и аортальном клапане. Цель исследования: представить клинический случай этапного мини-инвазивного лечения пациента со стенозом аортального клапана и острым поражением коронарного русла.

Клинический пример

Пациент К. 1941 года рождения поступил 08.09.2015 в Клинику Башкирского государственного медицинского университета в экстренном порядке с жалобами на острую боль в области груди, чувство нехватки воздуха, одышку, головокружения, слабость и обморочное состояние. В течение нескольких лет предъявлял жалобы на эпизоды повышения артериального давления (АД) до 180/100 мм рт. ст., адаптирован к АД 130/90 мм рт. ст.

В приемном покое выполнена электрокардиография, на которой зарегистрирована тахисистолическая форма фибрилляции предсердий с ЧСС 110-120 уд/мин, признаки субэндокардиальной ишемии верхушечно-боковой области, нарушение процессов реполяризации в области нижней стенки левого желудочка. Определены кардиоспецифические ферменты: КФК-МВ – 600 Ед/л., тропониновый тест – положительный.

Кардиологом был выставлен предварительный диагноз: ИБС. Острый инфаркт миокарда. Постоянная форма фибрилляции предсердий, тахисистолический вариант. Выставлены показания для экстренной коронарографии. На догоспитальном этапе пациенту проведена двойная дезагрегационная терапия.

По данным коронарографии определены: стеноз передней межжелудочковой артерии в среднем отделе до 80% (рис. 1), окклюзия огибающей артерии в дистальных отделах

(рис. 2), стеноз правой коронарной артерии в проксимальном отделе до 75% (рис. 3).



Рис. 1. Коронароангиограмма.

Стеноз передней межжелудочковой артерии в среднем отделе



Рис. 2. Коронароангиограмма.

Окклюзия огибающей артерии в дистальных отделах



Рис. 3. Коронароангиограмма.

Стеноз правой коронарной артерии в проксимальном отделе

Больному выполнена реканализация окклюзии огибающей артерии с аспирацией тромботических масс, дополненная стентированием стентом с лекарственным покрытием 2,5×23 мм (рис. 4).

После этого выполнено одномоментное стентирование передней межжелудочковой артерии в среднем отделе (рис. 5) и правой коронарной артерии в проксимальном отделе (рис. 6) стентами с лекарственным покрытием 3,0×23 мм.

После стентирования коронарных артерий пациент находился на лечении в палате интенсивной терапии, где проводилась тройная дезагрегационная терапия: кардиомагнил 75 мг, плавикс 75 мг, ривароксабан 2,5 мг. Степень риска геморрагических осложнений по шкале Has-Bled составила 3 балла. Степень

риска тромбозмболических осложнений по шкале CHA2DS2-VASc составила 4 балла.

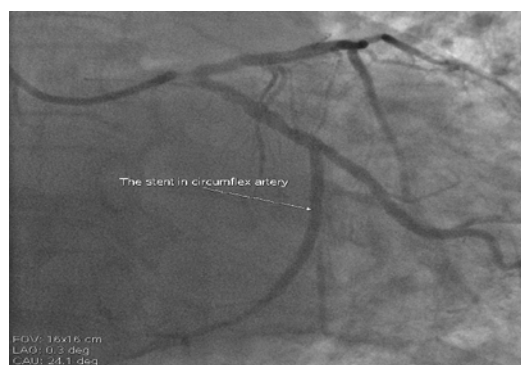


Рис. 4. Коронароангиограмма.

Огибающая артерия после стентирования



Рис. 5. Коронароангиограмма.

Передняя межжелудочковая артерия после стентирования



Рис. 6. Коронароангиограмма.

Правая коронарная артерия после стентирования

Больному проведено клиничко-инструментальное обследование.

По данным доплер ЭХО-КГ: AP2(+). Кровоток в восходящем отделе аорты турбулентный, скорость 5,1 м/с, градиент давления на аортальном клапане – 104 мм рт. ст. MP2(+)+3(+). Smo по Доплеру = 2,2 – 2,3 см². Основной трансмитральный поток – турбулентный со скоростью 2,0 м/с, градиент давления на митральном клапане – 16 мм рт. ст. Трикуспидальная регургитация 2(+) 3(+) с градиентом давления на клапане 45 мм рт. ст. СДЛА 50 мм рт. ст. Заключение: уплотнение стенок аорты, фиброзных колец и створок аортального и митрального клапанов. Кальциноз 2-3-й степеней створок аортального клапана: критический стеноз, незначительная

недостаточность. Сочетанный митральный порок: умеренный стеноз и недостаточность. Незначительные признаки дилатации полости левого предсердия и гипертрофии миокарда левого желудочка. Диффузный гипокинез. Умеренное снижение глобальной систолической функции левого желудочка. Диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка 1 типа. Легочная гипертензия 1-2-й степеней.

По данным электрокардиографии после стентирования коронарных артерий: фибрилляция предсердий с ЧСС 75 уд/мин. Электрическая ось сердца (ЭОС) отклонена влево. Гипертрофия миокарда левого желудочка.

По данным ядерно-магнитной компьютерной томографии с контрастированием (ЯМРКТ) установлена картина распространенного атерокальциноза аорты и ее ветвей, неравномерного обызвествления створок АК, стенотически окклюзионного поражения коронарных артерий. КТ-признаки легочной гипертензии.

Был выставлен клинический диагноз: Атеросклероз. Стеноз аортального клапана III ст. Осложнения: кальциноз аортального клапана III ст., ХСН II А, ФК III ст., фибрилляция предсердий постоянной формы, тахисистолический вариант. Сопутствующий диагноз: ИБС. Стенокардия напряжения ФК III ст., ХСН IIА, ФК III ст. Данные клинко-инструментального обследования отправлены на процедуру подбора аортального клапана.

Учитывая клиническую картину, анамнез, тяжесть состояния, частые эпизоды прогрессирующей стенокардии и данные инструментальных методов исследования, было принято ре-

шение о втором этапе лечения – баллонная вальвулопластика аортального клапана.

На 10-е сутки после стентирования коронарных артерий под общим интубационным наркозом с применением временного наружного электрокардиостимулятора и чреспищеводной эхокардиографии через трансфеморальный доступ выполнена баллонная вальвулопластика аортального клапана баллонным катетером Tyshak II 22,0 мм * 4,0 см (рис. 7). Максимально навязанный ритм с временного наружного электрокардиостимулятора при раздутии баллонного катетера составил 180 имп/мин.

Общее время процедуры составило 30 минут, время рентгеноскопии – 10 минут, объем контрастного вещества – 100,0 мл.

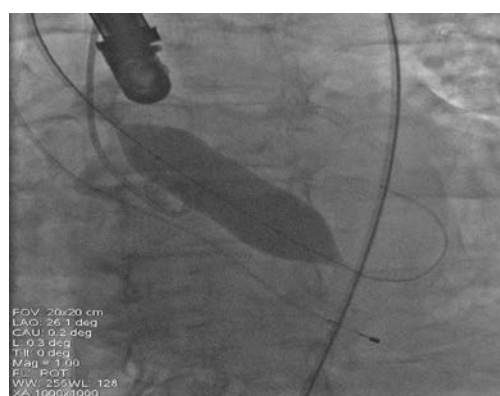


Рис. 7. Баллонная вальвулопластика аортального клапана

После проведенной баллонной вальвулопластики аортального клапана пациент был выписан на 6-е сутки с клиническим улучшением и приглашен на третий этап – транскатетерное протезирование аортального клапана – через 28 дней после получения заключения о подборе клапана (рис. 8).

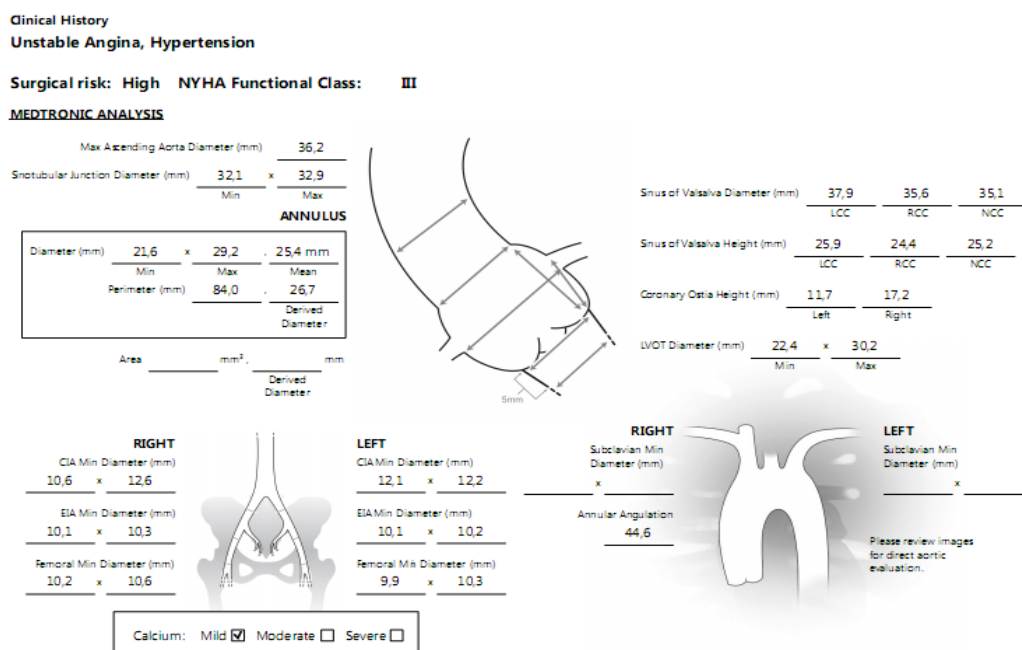


Рис. 8. Результаты подбора аортального клапана

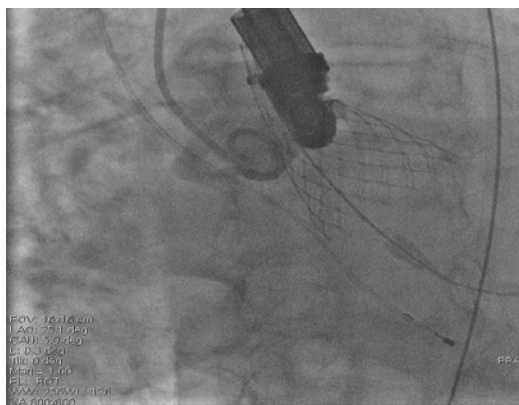


Рис. 9. Начальный этап имплантации аортального клапана



Рис. 10. Имплантированный аортальный клапан

Под общим интубационным наркозом произведена транскатетерная имплантация аортального клапана протезом Medtronic CoreValve 31 мм. Хирургически выделена правая общая бедренная артерия, через которую пункционно установлен интродьюсер 18 Fr. В левой общей бедренной артерии пункционно установлен интродьюсер 6Fr, через который в корень аорты введен градуированный катетер типа pig tail. Второй катетер типа pig tail был введен в полость левого желудочка для измерения давления в нем. Средний градиент давления между левым желудочком и аортой на момент процедуры составил 65 мм рт. ст. Также пункционно в правую подключичную вену установлен интродьюсер 6Fr, через который в полость правого желудочка введен электрод для временной электрокардиостимуляции сердца. Затем при электрокардиостимуляции с частотой 180 имп/мин в область аортального клапана на устройстве доставки был заведен и имплантирован протез Medtronic CoreValve 31 мм. (рис. 9). При контрольной аортографии признаков аортальной регургитации не выявлено (рис. 10). Средний градиент давления между левым желудочком и аортой составил 10 мм рт. ст. По данным чреспищеводной эхокардиографии парапротезной регургитации не обнаружено. Функция протеза удовлетворительна.

Жидкости в полости перикарда не выявлено. Пиковый градиент на аортальном клапане составил 15 мм рт. ст. На этом процедура была завершена. Общее время процедуры составило 100 минут, время рентгеноскопии 33,8 минуты, объем контрастного вещества – 300 мл. Пациент был выписан на 15-е сутки в удовлетворительном состоянии на санаторно-курортное лечение.

Обсуждение

На сегодняшний день нет единого мнения о целесообразности и необходимости выполнения одномоментных или этапных процедур стентирования коронарных артерий и TAVI. Ряд авторов придерживаются мнения о симультанной процедуре, ссылаясь на тот факт, что пациент подвергается меньшей эмоциональной нагрузке, а также сокращаются сроки его пребывания в стационаре, уменьшается медикаментозная нагрузка. Однако нам предложенная трехэтапная схема лечения представляется более приемлемой ввиду ряда причин.

Выполнение в первую очередь коронарного стентирования приводит к улучшению васкуляризации миокарда левого желудочка и уменьшает риски возможных осложнений для следующих этапов лечения. Выполнение симультанной операции невозможно для больных с острым коронарным синдромом с сопутствующей патологией аортального клапана ввиду высокого риска для жизни больного.

Кроме того, этапность лечения данного контингента больных позволяет правильно оценить соотношение риска и пользы данной процедуры, возможность перехода на другой вид оперативного лечения или отказа от дальнейшего оперативного лечения.

Также этапные процедуры позволяют повысить комплаенс между врачом и пациентом, благодаря чему больной после выписки более тщательно соблюдает рекомендации наблюдающего врача, отказывается от вредных привычек и переходит на здоровый образ жизни, что в перспективе увеличивает качество и срок его жизни.

Заключение

Таким образом, этапное эндоваскулярное лечение стеноза аортального клапана и ишемической коронарной болезни является эффективным, безопасным и приемлемым для пациентов с острым коронарным синдромом и высоким риском хирургического вмешательства на «открытом» сердце. Однако для более обоснованных выводов и рекомендаций необходимы дальнейшее накопление опыта и тщательный сравнительный анализ результатов лечения.

Сведения об авторах статьи:

Плечев Владимир Вячеславович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.
Ишметов Владимир Шамильевич – д.м.н., профессор, зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450083, г. Уфа, ул. Шафиева, 2.
Абдрахманов Рустам Эрнстович – врач рентгенохирург отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Клиника ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: г. Уфа, ул. Шафиева, 2. E-mail: brahium2009@yandex.ru.
Ибрагимов Теймур Рамиз оглы – врач рентгенохирург отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Клиника ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: г. Уфа, ул. Шафиева, 2.
Кашаев Марат Шамильевич – врач сердечно-сосудистый хирург, доцент кафедры общей хирургии с курсом лучевой диагностики ИДПО, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: г. Уфа, ул. Шафиева, 2.
Герасименко Екатерина Николаевна – врач-кардиолог Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: г. Уфа, ул. Шафиева, 2.
Ахметшин Шамиль Рафаэлевич – клинический ординатор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

- Имаев, Т.Э. Транскатетерная имплантация аортального клапана. Состояние проблемы, перспективы в России /Т.Э. Имаев, А.Е. Комлев, Р.С. Акчурин. – М.: Российский кардиологический научно-производственный комплекс, 2015. – С. 53-59.
- Абдулкасумова, С.К. Клинические рекомендации по ведению, диагностике, лечению клапанных пороков сердца /С.К. Абдулкасумова, А.В. Богачев-Прокофьев, Е.В. Болотова. – М., 2009. – С. 72-73.
- Фазлыева, Р.М. Внутренние болезни /Р.М. Фазлыева, Е.В. Нелюбин, Г.К. Makeeva. – Уфа, 2009. – С. 56-67.
- Кожокар, К.Г. Первые результаты транскатетерной имплантации аортального клапана CoreValve /К.Г. Кожокар, В.С. Нестеров, И.А. Урванцева [и др.]// ПКК. – 2013. – № 3. – С. 56-57.
- Сухов, В.К. Методические и клинические аспекты двухлетнего применения транскатетерных аортальных биопротезов CoreValve Medtronic и Edwards Sapien /В.К. Сухов, Е.А. Шлойдо, Д.А. Шубенок [и др.] // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2013. – № 35. – С. 74.
- Сухов, В.К. Возможности интервенционной коррекции дегенеративного кальцифицирующего аортального стеноза /В.К. Сухов, Е.А. Шлойдо, Д.А. Шубенок [и др.] // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2013. – № 35. – С. 74.
- Mack, MJ Patient selection for transcatheter aortic valve replacement/ MJ Mack, DR Holmes J. Webb [et al.] // J Am Coll Cardiol. 2013;62(17 Suppl):S1-10. doi: 10.1016/j. jacc.2013.08.707.
- Mack, MJ 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER1): a randomized controlled trial/ MJ Mack, MB Leon, CR Smith [et al.] // Lancet. 2015; 385 (9986):2477-2484. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60308-7.
- Davies, JE Arterial pulse wave dynamics after percutaneous aortic valve replacement: fall in coronary diastolic suction with increasing heart rate as a basis for angina symptoms in aortic stenosis/ JE Davies [et al.] // Circulation 2011; 124: 1565-72.
- Сухов, В.К. Осложнения транскатетерной имплантации аортального клапана / В.К. Сухов, Е.А. Шлойдо// VI ежегодная научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы интервенционной радиологии. Междисциплинарный подход к лечению». СПб.- 2015.- с.24-25.
- Leon, MB Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery/ MB Leon [et al.]// N Engl J Med 2010; 363: 1597-607. 10.1056.
- Kamstrup, P.R. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population/P.R. Kamstrup, A. Tybjaerg-Hansen, B.G. Nordestgaard// J. Am. Coll. Cardiol. 63, 470-477 (2014).
- Theodoris, C.V. Human disease modeling reveals integrated transcriptional and epigenetic mechanisms of NOTCH1 haploinsufficiency/ C.V. Theodoris [et al.]// Cell 160, 1072-1086 (2015).
- Новиков, В.И. Клапанные пороки сердца/ В.И. Новиков, Т.Н. Новикова. Москва: МЕДпресс-информ 2017 г.- 144с.
- Rodés-Cabau, J. Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk: acute and late outcomes of the multicenter Canadian experience/ Rodés-Cabau J [et al.]. // J Am Coll Cardiol 2010; 55: 1080-90.10.1016/j.jacc.2009.12.014.
- Vahanian, A. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / A Vahanian [et al.]. // Eur Heart J 2012; 33: 2451-96.
- Yakubov, SJ Long-term Outcomes Using a Self-Expanding Bioprosthesis in Patients with Severe Aortic Stenosis Deemed Extreme Risk for Surgery: Two-year Results from the CoreValve US Pivotal Trial. Presented at TCT September 2014. Washington D.C./ SJ Yakubov [et al.]. //J. of the American college of cardiology// 2015.-V.66.-№ 12.- p.1327-1334

REFERENCES

- Imaev, T.E. Transcatheter aortic valve implantation. State of the problem, perspectives in Russia /T.E. Imaev, A.E. Komlev, R.S. Akchurin. – M.: Rossijskij kardiologicheskij nauchno-proizvodstvennyj kompleks, 2015. – S. 53-59. [In Russ].
- Abdulkasumova, S.K. Clinical recommendations for management, diagnosis, treatment of valvular heart disease /S.K. Abdulkasumova, A.V. Bogachev-Prokofiev, E.V. Bolotova. – M., 2009. – S. 72-73. [In Russ].
- Fazlyeva, R.M. Internal diseases /R.M. Fazlyeva, E.V. Nelyubin, G.K. Makeeva. – Ufa, 2009. – S. 56-67. [In Russ].
- Kozhokar, K.G. First results of transcatheter aortic valve implantation of aortic valve stenosis CoreValve /K.G. Kozhokar, V.S. Nesterov, I.A. Urvancheva [i dr.]// PKIK. – 2013. – № 3. – S. 56-57. [In Russ].
- Suhov, V.K. Methodical and clinical aspects of two-year application of transcatheter aortic bioprostheses CoreValve Medtronic i Edwards Sapien /V.K. Suhov, E.A. Shlojdo, D.A. Shubenok [i dr.] // Mezhdunarodnyj zhurnal intervencionnoj kardiologii. – 2013. – № 35. – S. 74. [In Russ].
- Suhov, V.K. Possibilities of interventional correction of degenerative calcifying aortic stenosis /V.K. Suhov, E.A. Shlojdo, D.A. Shubenok [i dr.] // Mezhdunarodnyj zhurnal intervencionnoj kardiologii. – 2013. – № 35. – S. 74. Mack MJ, Holmes DR, Webb J, [et al.]. Patient selection for transcatheter aortic valve replacement. J Am Coll Cardiol. 2013;62(17 Suppl):S1-10. doi: 10.1016/j. jacc.2013.08.707. [In Russ].
- Mack, MJ Patient selection for transcatheter aortic valve replacement/ MJ Mack, DR Holmes J. Webb [et al.] // J Am Coll Cardiol. 2013;62(17 Suppl):S1-10. doi: 10.1016/j. jacc.2013.08.707.
- Mack, MJ 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER1): a randomized controlled trial/ MJ Mack, MB Leon, CR Smith [et al.] // Lancet. 2015; 385 (9986):2477-2484. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60308-7.
- Davies, JE Arterial pulse wave dynamics after percutaneous aortic valve replacement: fall in coronary diastolic suction with increasing heart rate as a basis for angina symptoms in aortic stenosis/ JE Davies [et al.] // Circulation 2011; 124: 1565-72.

10. Suhov, V.K. Oslozhneniya transkateternoj implantacii aortal'nogo klapana / V.K. Suhov, E.A. SHlojdo// VI ezhegodnaya nauchno-prakticheskaya konferenciya s mezhdunarodnym uchastiem «Aktual'nye voprosy intervencionnoj radiologii. Mezhdisciplinarnyj podhod k lecheniyu». SbP.- 2015.- s.24-25. [In Russ].
11. Leon, MB Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery/ MB Leon [et al.].// N Engl J Med 2010; 363: 1597-607. 10.1056.
12. Kamstrup, P.R. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population/P.R. Kamstrup, A. Tybjaerg-Hansen, B.G. Nordestgaard// J. Am. Coll. Cardiol. 63, 470-477 (2014).
13. Theodoris, C.V. Human disease modeling reveals integrated transcriptional and epigenetic mechanisms of NOTCH1 haploinsufficiency/ C.V. Theodoris [et al.].// Cell 160, 1072-1086 (2015).
14. Novikov, V.I. Klapannye poroki serdca/ V.I. Novikov, T.N. Novikova. Moskva: MEDpress-inform 2017 g.- 144s. [In Russ].
15. Rodés-Cabau, J. Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk: acute and late outcomes of the multicenter Canadian experience/ Rodés-Cabau J [et al.]. // J Am Coll Cardiol 2010; 55: 1080-90.10.1016/j.jacc.2009.12.014.
16. Vahanian, A. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / A Vahanian [et al.]. // Eur Heart J 2012; 33: 2451-96.
17. Yakubov, SJ Long-term Outcomes Using a Self-Expanding Bioprosthesis in Patients with Severe Aortic Stenosis Deemed Extreme Risk for Surgery: Two-year Results from the CoreValve US Pivotal Trial. Presented at TCT September 2014. Washington D.C./ SJ Yakubov [et al.]. //J. of the American college of cardiology// 2015.-V.66.-№ 12.- p.1327-1334

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 617.55-001:616.381-005.1-092.9

© Коллектив авторов, 2019

В.М. Тимербулатов, Р.Н. Гареев, Р.Р. Фаязов,
Ш.В. Тимербулатов, В.В. Викторов, С.В. Федоров

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СТЕПЕНИ ИШЕМИИ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ И ЗАБРЮШИННОГО ПРОСТРАНСТВА ПРИ ВНУТРИБРЮШНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ОСТРОЙ КРОВОПОТЕРЕЙ

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

Целью настоящего исследования являлось изучение влияния внутрибрюшной гипертензии и острой кровопотери на степень ишемии органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

На 36 поросятах мясной породы обоего пола со средней массой тела $11,7 \pm 0,7$ кг проведено исследование показателей лактата крови как маркера ишемии тканей и органов живого организма при уровнях смоделированного в эксперименте внутрибрюшного давления 15, 20 и 25 мм рт. ст. на фоне смоделированной острой потери 10 и 20% объема циркулирующей крови. По уровню ВБД и объёму смоделированной кровопотери животные были подразделены на 6 групп. Под эндотрахеальным наркозом через катетеризированную магистральную вену производился забор необходимого объема циркулирующей крови животного в течение 30 минут. Внутрибрюшная гипертензия моделировалась путём создания продлённого пневмоперитонеума при помощи инсуффлятора. Уровень лактата в крови определялся до напряжённого пневмоперитонеума и во время него на 180-й минуте. Структура этих данных позволяла использовать метод однофакторного дисперсионного анализа. По результатам точных измерений, был применен параметрический дисперсионный анализ по Фишеру. В связи с малочисленностью групп, для надёжности математико-статистических оценок использовался метод рангового дисперсионного анализа по Краскелу–Уоллесу, а для попарных межгрупповых сравнений – ранговый критерий Манна–Уитни.

Вне внутрибрюшной гипертензии уровень лактата в крови у экспериментальных животных составлял $2,29 \pm 0,32$ ммоль/л. По среднему уровню содержания лактата до внутрибрюшной гипертензии животные всех групп находились в равных «стартовых условиях». На фоне острой кровопотери с ростом внутрибрюшного давления повышался уровень лактата в крови, что свидетельствует о возникновении и прогрессировании внутрибрюшной ишемии. Причем с увеличением объема потерянной крови при одних и тех же показателях внутрибрюшного давления уровень лактата также значимо увеличивается, что говорит о прямой положительной корреляции тяжести ишемии органов брюшной полости и забрюшинного пространства с тяжестью кровопотери в условиях внутрибрюшной гипертензии.

Ключевые слова: внутрибрюшное давление, внутрибрюшная гипертензия, компартмент-синдром, острая кровопотеря, ишемия.

V.M. Timerbulatov, R.N. Gareev, R.R. Fayazov,
Sh.V. Timerbulatov, V.V. Viktorov, S.V. Fedorov

EXPERIMENTAL RESEARCH OF THE ISCHEMIA OF ABDOMINAL CAVITY AND RETROPERITONEUM ORGANS IN CASE OF INTRA-ABDOMINAL HYPERTENSION ASSOCIATED WITH ACUTE BLOOD LOSS

The aim of the research was to study the impact of intraperitoneal hypertension and acute blood loss on the severity of ischemia of abdominal cavity and retroperitoneal organs. The research was conducted on 36 meat piglets of both sexes with an average weight of $11,7 \pm 0,7$ kg for the purpose of studying the blood lactate indices as a marker of tissue ischemia as well as living organs ischemia at the levels of the intra-abdominal pressure modelled in an experiment as 15, 20 and 25 mmHg on a background of the modelled acute loss of 10 and 20% of blood volume. Under intratracheal anesthesia and through the catheterized arterial vein the required volume of the circulating blood was collected within 30 minutes. Intraperitoneal hypertension was modelled by creating an extended pneumoperitoneum with the help of an insufflator. The blood lactate index was measured before the intense pneumoperitoneum and during it at the 180th minute. The structure of these data allowed us to use the method of variance analysis. Since we dealt with the results of accurate measurements it was possible to use a very informative method – Fisher's parametric analysis of variance. As the groups volume turned out to be small for the reliability of statistical evaluations Kruskal-Wallis one-way analysis of variance was used. For the pairwise intergroup comparison Mann-Whitney U-test was applied.

Outside the intraperitoneal hypertension the blood lactate index in the tested animals was $2,29 \pm 0,32$ mmol/L. In regard to the average index of lactate before the intraperitoneal hypertension the animals of all the groups were in equal «starting points». On the background of acute blood loss and the increase of intraperitoneal pressure the blood lactate index rises that testifies the development of intraperitoneal ischemia. And with the increasing volume of the lost blood at the same indices of intraperitoneal pressure the lactate index also increases significantly, that means a direct positive correlation of the severity of the abdominal cavity ischemia and retroperitoneal space with the severity of blood loss under the intra-abdominal hypertension.

Key words: intraperitoneal pressure, intraperitoneal hypertension, compartment syndrome, acute blood loss, ischemia.

На сегодняшний день научных данных о внутрибрюшной гипертензии (ВБГ) и патофизиологических механизмах, сопровождающих её [1]. ВБГ нередко сопровождает как заболевания, так и травмы живота (ТЖ) и ведёт непо-

средственно к ишемии органов брюшной полости (ОБП) и забрюшинного пространства (ЗП).

Влияние различных степеней ВБГ на степень ишемии ОБП и ЗП изучено [2], но литературные данные при острой кровопотери,

сопровождающей практически любую ТЖ, отсутствуют. Учитывая тот факт, что тяжелая травма живота, как правило, сопровождается и ВБГ, и кровопотерей, исследование сочетанного влияния последних на степень ишемии ОБП и ЗП представляется актуальным.

Целью настоящего исследования являлось изучение сочетанного влияния различных степеней ВБГ и острой кровопотери на степень ишемии ОБП и ЗП.

Материал и методы

Для решения поставленных задач проведено исследование показателей лактата в крови как маркера ишемии тканей и органов живого организма при различных степенях ВБГ на фоне острой кровопотери различных степеней тяжести. Экспериментальное исследование на лабораторных животных проводилось при строгом соблюдении правил асептики, антисептики, этических норм и положений приказов Минздрава СССР № 755 от 12.08.1977 г. «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных», № 701 от 27.07.1978 г. «О внесении дополнений в приказ МЗ СССР № 755 от 12.08.1977 г.», приказа Министерства высшего и среднего специального образования СССР № 742 от 13.11.1984 г. «Об утверждении Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных», положений Хельсинкской декларации по вопросам медицинской этики и Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных от 1989 г.

Экспериментальное исследование выполнено на 36 поросятах мясной породы обоего пола со средней массой тела $11,7 \pm 0,7$ кг. Путём внутримышечного введения 100 мг раствора кетамина гидрохлорида производилась седация лабораторного животного, после чего животное фиксировалось к операционному столу. Производились пункция и катетеризация подключичной или бедренной вен, интубация трахеи. Под эндотрахеальным наркозом через катетеризированную магистральную вену производился забор необходимого объёма циркулирующей крови (ОЦК) животного (за ОЦК брали 4,6% от массы тела животного) [3] в течение 30 минут. ВБГ моделировалась путём создания продлённого пневмоперитонеума при помощи инсуффлятора «Азимут» (производство Россия). Осуществляли прокол троакарном передней брюшной стенки животного на 2 см ниже пупка по срединной линии. Затем для создания пневмопе-

ритонеума и, следовательно, ВБГ через инсуффлятор подавали атмосферный воздух до достижения необходимого уровня внутрибрюшного давления (ВБД). Уровень ВБД определяли с помощью манометра.

Измерение уровня лактата в периферической крови проводилось экспресс-методом биохимическим анализатором «Accutrend Plus» (Roche Diagnostics, Швейцария). Забор периферической крови проводился путём прокола ушей животных скарификатором. Полученная капиллярная кровь наносилась на тест-полоску. Уровень лактата в крови определялся до напряжённого пневмоперитонеума и во время его на 180-й минуте. Время измерения уровня лактата выбрано эмпирически.

По уровню ВБД и объёму смоделированной кровопотери экспериментальные животные были подразделены на 6 групп. В I, II и III группы вошли животные, объём смоделированной кровопотери у которых составлял 10% ОЦК:

I группу составляли 6 животных со средней массой тела $11,1 \pm 0,6$ кг со смоделированной кровопотерей в объёме $51,2 \pm 2,8$ мл, у которых ВБД поддерживалось на уровне 15 мм рт. ст.;

II группу составляли 6 животных с массой тела $10,8 \pm 0,7$ кг со смоделированной кровопотерей в объёме $49,9 \pm 3,5$ мл, у которых ВБД поддерживалось на уровне 20 мм рт. ст.;

III группу составляли 6 животных с массой тела $11,1 \pm 0,9$ кг со смоделированной кровопотерей в объёме $50,9 \pm 4,0$ мл, у которых ВБД поддерживалось на уровне 25 мм рт. ст.

В IV, V и VI группы вошли животные, объём смоделированной кровопотери у которых составлял 20% ОЦК:

IV группу составляли 6 животных со средней массой тела $10,3 \pm 0,6$ кг со смоделированной кровопотерей в объёме $94,6 \pm 5,3$ мл, у которых ВБД поддерживалось на уровне 15 мм рт. ст.;

V группу составляли 6 животных с массой тела $10,4 \pm 0,6$ кг со смоделированной кровопотерей в объёме $95,4 \pm 5,3$ мл, у которых ВБД поддерживалось на уровне 20 мм рт. ст.;

VI группу составляли 6 животных с массой тела $10,6 \pm 0,6$ кг со смоделированной кровопотерей в объёме $97,8 \pm 5,7$ мл, у которых ВБД поддерживалось на уровне 25 мм рт. ст.

Структура этих данных позволяла использовать метод однофакторного дисперсионного анализа. Поскольку мы имели дело с результатами точных измерений, имелась возможность применения очень информативного метода – параметрического дисперсион-

ного анализа по Фишеру (Fd). Однако поскольку объёмы групп оказались малочисленными, для надёжности математико-статистических оценок использовался и метод рангового дисперсионного анализа по Краскелу–Уоллессу, а для попарных межгрупповых сравнений – ранговый критерий Манна–Уитни [4–6].

Однофакторный дисперсионный анализ по Фишеру показал, что в группах животных с кровопотерей 10% от ОЦК масса тела животных никак не зависела от групповой принадлежности ($F=0,2$, $p>0,81$), а средние уровни массы тела попарно не различаются по критерию Фишера (в группах I–II $p>0,54$; I–III $p>0,87$; II–III $p>0,64$). Смоделированный объём кровопотери также никак не зависел от групповой принадлежности ($F=0,18$, $p>0,83$), а средние уровни объёма кровопотери попарно не различаются по критерию Fd (в группах I–II $p>0,53$; I–III $p>0,82$; II–III $p>0,67$).

Ранговый дисперсионный анализ по Краскелу – Уоллессу также показал, что нет зависимости массы тела животных от групповой принадлежности ($H_k=0,27$, $p>0,87$), а межгрупповые различия уровней массы тела статистически не достоверны по критерию Манна – Уитни (в группах I–II $p>0,63$; I–III $p>0,99$; II–III $p>0,68$) и что смоделированный объём кровопотери никак не зависел от групповой принадлежности ($H_k=0,15$, $p>0,92$), а межгрупповые различия уровней кровопотери статистически недостоверны по критерию Манна–Уитни (в группах I–II $p>0,68$; I–III $p>0,93$; II–III $p>0,80$).

То же самое имело место и в группах с кровопотерей 20% от ОЦК. Масса тела животных никак не зависела от групповой принадлежности ($F=0,6$, $p>0,57$), а средние уровни массы тела попарно не различаются по критерию Fd (в группах IV–V $p>0,80$; IV–VI $p>0,31$; V–VI $p>0,44$). Смоделированный объём кровопотери также никак не зависел от групповой принадлежности ($F=0,95$, $p>0,40$), а средние уровни объёма кровопотери попарно не различались по критерию Fd (в группах IV–V $p>0,75$; IV–VI $p>0,20$; V–VI $p>0,32$). Это также подтвердило и использование непараметрических критериев. Ранговый дисперсионный анализ по Краскелу – Уоллессу также показал, что нет зависимости массы тела животных от групповой принадлежности ($H_k=1,23$, $p>0,53$), а межгрупповые различия уровней массы тела статистически не достоверны по критерию Манна – Уитни (в группах IV–VI $p>0,74$; IV–VI $p>0,33$; V–VI $p>0,37$). От групповой принадлежности в целом не зави-

сел и смоделированный объём кровопотери ($H_k=0,95$, $p>0,62$), а межгрупповые различия уровней кровопотери статистически не достоверны по критерию Манна – Уитни (в группах IV–VI $p>0,81$; IV–VI $p>0,37$; V–VI $p>0,47$).

Таким образом, в пределах групп с кровопотерей 10 и 20% от ОЦК животные находились в равных условиях по массе тела и объёму смоделированной кровопотери.

Результаты и обсуждение

Без ВБГ уровень лактата в крови у экспериментальных животных составлял $2,29\pm0,32$ ммоль/л. Дисперсионный анализ по Фишеру показал, что до ВБГ, т. е. исходно, уровень лактата ни в группах с потерей 10% от ОЦК, ни с потерей 20% от ОЦК не зависел от групповой принадлежности животных ($F=0,19$, $p>0,82$ и $F=0,20$, $p>0,70$ соответственно). По критерию Fd попарно не различались и средние уровни содержания лактата: в группах I–II $p>0,54$, I–III $p>0,68$, II–III $p>0,84$; в группах IV–VI $p>0,43$, IV–VI $p>0,88$, V–VI $p>0,52$). Ранговый дисперсионный анализ по Краскелу – Уоллессу подтвердил, что такой зависимости нет: $H_k=0,23$, $p>0,88$ и $H_k=0,11$, $p>0,94$ для групп с потерей 10 и 20% от ОЦК соответственно. Не выявлено и статистически значимой разницы средних показателей уровня лактата между группами с потерей 10 и 20% от ОЦК ($p>0,88$). Следовательно, и по среднему уровню содержания лактата до ВБГ животные всех групп находились в равных стартовых условиях.

В I группе экспериментальных животных средний показатель уровня лактата в крови на 180-й минуте опыта составлял $2,78\pm0,23$ ммоль/л, во II группе – $3,48\pm0,38$ ммоль/л, в III группе – $7,57\pm0,60$ ммоль/л.

В IV группе экспериментальных животных средний показатель уровня лактата в крови на 180-й минуте опыта составлял $3,33\pm0,36$ ммоль/л, в V группе – $4,38\pm0,73$ ммоль/л, в VI группе – $8,83\pm0,90$ ммоль/л.

На 180-й минуте ВБГ при потере 10% от ОЦК зависимость уровня содержания лактата в крови от ВБД оказалась очень сильной, почти функциональной и высокодостоверной: $\eta^2=66\%$ (η^2 –коэффициент влияния фактора, демонстрирующий, какую долю вариации признака детерминирует контролируемый фактор), $F=212$, $p<<0,0001$. Средние уровни содержания лактата попарно различались по критерию Fd: в группах I–II ($p<0,02$), I–III ($p<0,0001$) и II–III ($p<0,0001$). Как видно на рисунке, эта зависимость нелинейная: при повышении ВБД с 15 до 20 мм рт. ст. прирост слабый (на 25%, с $2,78\pm0,23$ до $3,48\pm0,38$

ммоль/л), но при повышении ВБД с 20 до 25 мм рт. ст. прирост содержания лактата уже составляет 270% относительно первого значения, 220% относительно предшествующего и 330% относительно исходного ($2,29 \pm 0,32$ ммоль/л) значения до $7,57 \pm 0,60$ ммоль/л. Ранговый дисперсионный анализ по Краскелу – Уоллесу также показал, что, несмотря на малочисленность данных, такая зависимость существует и является высоко значимой ($H_k=14,4$, $p<0,008$), а межгрупповые различия уровней содержания лактата также статистически достоверны по критерию Манна – Уитни (в группах I–II $p<0,02$, I–III $p<0,004$, II–III, $p<0,004$).

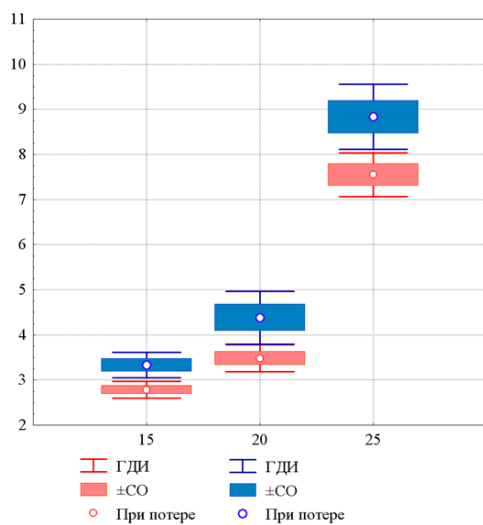


Рис. Зависимость уровня лактата в крови на 180-й минуте напряжённого пневмоперитонеума от внутрибрюшного давления и объёма кровопотери.

Примечание. По оси абсцисс – величина внутрибрюшного давления в мм рт. ст.; по оси ординат – уровень лактата в крови в ммоль/л; ГДИ – границы доверительных интервалов для средних значений; $\pm$ СО – стандартная ошибка среднего значения; ОЦК – объём циркулирующей крови

В группах с кровопотерей 20% от ОЦК зависимость уровня содержания лактата в крови от ВБД также оказалась сильной и высокодостоверной: $\eta^2=66\%$, $F=104$, $p<<0,0001$. Средние уровни содержания лактата попарно различались по критерию Fd: в группах IV–V ($p<0,03$), IV–VI ($p<0,0001$) и V–VI ($p<0,0001$). Как видно на рисунке, эта зависимость также нелинейная: при повышении ВБД с 15 до 20 мм рт. ст. прирост содержания лактата слабый (на 31%, с $3,33 \pm 0,36$ ммоль/л до $4,38 \pm 0,73$ ммоль/л), но при повышении ВБД с

20 до 25 мм рт. ст. данный прирост в 2,6 раза относительно первого значения, двукратный – относительно предшествующего и в 3,9 раз относительно исходного ($2,29 \pm 0,32$ ммоль/л) значения до $8,83 \pm 0,90$ ммоль/л. Ранговый дисперсионный анализ по Краскелу – Уоллесу также показал, что, несмотря на малочисленность данных, при кровопотере 20% от ОЦК такая зависимость существует и является высокозначимой ($H_k=14,3$, $p<0,0009$). На рисунке также видно, что при всех трёх уровнях ВБД средний уровень содержания лактата в группах с кровопотерей 20% от ОЦК значимо выше, чем в группах с кровопотерей 10% от ОЦК. Однако это различие не носит радикального характера, хотя и нарастает при повышении ВБД: 0,5; 0,9 и 1,28 ммоль/л соответственно. Наибольшая разница возникает при ВБД 25 мм рт. ст., то есть исходное состояние животных во всех шести группах до начала эксперимента по интересующим нас параметрам (масса тела, объём кровопотери и уровень содержания лактата в крови) было практически идентичным (одинаковые «стартовые условия»). Однако на 180-й минуте ВБГ такая зависимость проявилась очень жёстко и рельефно в виде нелинейного нарастания содержания уровня лактата в крови, особенно резкого после повышения ВБД с 20 до 25 мм рт. ст. Вместе с тем в группе животных с большим объёмом смоделированной кровопотери уровень лактата в крови был значимо выше, чем в группе с меньшим объёмом кровопотери, при одних и тех же показателях ВБД, что говорит об усилении тяжести ишемии ОБП и ЗП в условиях ВБГ с увеличением объёма потерянной крови.

Выводы

Таким образом, в эксперименте показано, что на фоне острой кровопотери с ростом ВБД повышается уровень лактата в крови, что свидетельствует о возникновении тканевой ишемии в ОБП и ЗП с преобладанием анаэробного гликолиза. Причем с увеличением объёма потерянной крови при одних и тех же показателях ВБД уровень лактата также значимо увеличивается, что говорит о прямой положительной корреляции тяжести ишемии ОБП и ЗП с тяжестью кровопотери при ВБГ.

Сведения об авторах статьи:

Тимербулатов Виль Мамилович – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой хирургии с курсом эндоскопии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Гареев Рустам Назирович – д.м.н., доцент кафедры хирургии с курсом эндоскопии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: rusdoctor@mail.ru

Фаязов Радик Рафирович – д.м.н., профессор кафедры хирургии с курсом эндоскопии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Тимербулатов Шамиль Вилевич – д.м.н., доцент кафедры хирургии с курсом эндоскопии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Викторов Виталий Васильевич – д.м.н., зав. кафедрой факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.
Федоров Сергей Владимирович – д.м.н., профессор кафедры хирургии с курсом эндоскопии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белобородов, В.А. Абдоминальный компартмент-синдром: эпидемиология, этиология, патофизиология /В.А. Белобородов, А.А. Белобородов, Д.С. Бердников // Сибирское медицинское обозрение. – 2009. – №2(50). – С.100-104.
2. Райбужис, Е.Н. Внутривисцеральная гипертензия и абдоминальный компартмент-синдром: современные представления о диагностике и лечении / Е.Н.Райбужис [и др.] //Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2010. – Т.7, № 4. – С.14-21.
3. Западнюк, И.П. Лабораторные животные: разведение, содержание, использование в эксперименте: учебное пособие для студентов биол. спец. вузов – 3-е изд., перераб. и доп. – Киев: Вища шк., 1983. – 383 с.
4. Плохинский, Н.А. Биометрия / Н.А. Плохинский. – М.: Изд-во МГУ, 1970. – 367 с.
5. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA/О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
6. Холлендер, М. Непараметрические методы статистики / М. Холлендер. – М.: Финансы и статистика, 1983. – 518 с.

REFERENCES

1. Beloborodov, V.A. Abdominal'nyj kompartment-sindrom: ehpidemiologiya, ehtiologiya, patofiziologiya. /V.A.Beloborodov, A.A.Beloborodov, D.S. Berdnikov // Sibirskoe medicinskoe obozrenie. – 2009-№2(50). – S.100-104. [In Russ].
2. Rajbuzhis, E.N. Vnutribryushnaya gipertenziya i abdominal'nyj kompartment-sindrom: sovremennye predstavleniya o diagnostike i lechenii / E.N.Rajbuzhis [i dr.] //Vestnik anesteziologii i reanimatologii. – 2010. – T.7. – № 4. – S.14-21. [In Russ].
3. Zapadnyuk, I.P. /Laboratornye zhivotnye: razvedenie, sodержание, ispol'zovanie v ehksperimente: uchebnoe posobie dlya studentov biol. spec. vuzov – 3-e izd., pererab. i dop. – Kiev: Vishcha shk., 1983. – 383 s. [In Russ].
4. Plohinskij, N.A. Biometriya / N.A. Plohinskij.- M.: MGU, 1970 - 367 s. [In Russ].
5. Rebrova, O.YU. Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA/O.YU. Rebrova. – Moskva: MediaSfera, 2002. – 312 s. [In Russ].
6. Hollender, M. Neparаметрические методы статистики / M.Hollender.- Moskva: Finansy i statistika, 1983. – 518 s. [In Russ].

УДК 615.074; 54.062; 543.062; 543.066

© Коллектив авторов, 2019

К.И. Ровкина^{1,2}, С.В. Кривошеков¹, А.М. Гурьев¹,
 М.С. Юсубов², Е.А. Безверхняя^{1,2}, М.В. Белоусов¹

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛИСАХАРИДОВ ЛИСТЬЕВ БЕРЕЗЫ

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Томск

²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», г. Томск

Природные полисахариды, обладая широким спектром физиологических эффектов, могут быть перспективными лекарственными кандидатами. Предложенные государственной фармакопеей методы для определения сахаров не во всех случаях подходят для анализа сложных полимеров. Цель данной статьи – модификация антрон-серного метода для количественного определения полисахаридов листьев березы (*Betula pendula* Roth., *Betula pubescens* Ehrh.) в субстанции. Были отработаны параметры гидролиза: предложено проводить гидролиз серной кислотой на кипящей водяной бане 98% в течение 30 минут. Ввиду особенностей состава изучаемого объекта, было предложено заменить стандартное вещество на рамнозу. Для увеличения специфичности методики перед анализом раствор полисахаридов необходимо подвергать ультрафильтрации. Установлено, что методика валидна по всем исследуемым характеристикам.

Ключевые слова: полисахариды, спектрофотометрия, *Betula pendula* Roth., *Betula pubescens* Ehrh., валидация.

K.I. Rovkina, S.V. Krivoschekov, A.M. Guriev,
 M.S. Yusubov, E.A. Bezverkhnyaya, M.V. Belousov

DEVELOPMENT OF METHODS FOR QUANTITATIVE DETERMINATION OF POLYSACCHARIDES OF BIRCH LEAVES

Natural polysaccharides, possessing a wide spectrum of physiological effects, can be promising drug candidates. The methods proposed by the State Pharmacopoeia for the determination of sugars are not always suitable for the analysis of complex polymers. The purpose of this article is modification of the anthrone-sulfur method for the quantitative determination of birch leaves polysaccharides (*Betula pendula* Roth., *Betula pubescens* Ehrh.) in a substance. The hydrolysis parameters were tested: it was proposed to carry out hydrolysis for 30 minutes in a boiling water bath with 98% sulfuric acid. It is proposed to replace the standard substance by rhamnose, due to the nature of the composition of the object being studied. Ultrafiltration should be applied before analysis to increase the specificity of the method. It was established that the method is valid by all studied characteristics.

Key words: polysaccharides, spectrophotometry, *Betula pendula* Roth., *Betula pubescens* Ehrh., validation.

В последние годы интерес мирового научного сообщества обращен к растительным полисахаридам ввиду потенциала их применения, включая разработку новых лекарственных средств [1,2]. Полисахариды растительного происхождения обладают раз-

личными терапевтическими эффектами (гепатопротекторными, антиоксидантными, антимикробными, гастропротективными и антикоагулянтными) при низкой токсичности [3-8]. Тем не менее разработку и использование полисахаридных препаратов по сравнению с другими соединениями затрудняют сложные процедуры выделения, очистки, характеристики и контроля качества из-за их сложного химического состава, большого размера макромолекул и затруднённой пространственной структуры. Стандартизация фармацевтической субстанции и готовой лекарственной формы полисахаридных препаратов – одна из сложнейших задач доклинических исследований.

Группа ученых СибГМУ занимается разработкой гипополипидемического препарата на основе полисахаридов березы (*Betula pendula* Roth., *Betula pubescens* Ehrh.). Для выбора оптимальной методики количественного определения, пригодной для использования в фармацевтическом анализе и включения в нормативную документацию на разрабатываемое лекарственное средство, проведены экспериментальные исследования, а именно, показана возможность использования спектрофотометрического метода, основанного на модифицированной фармакопейной методике определения сахаров.

Материал и методы

В качестве объекта исследования использовали воздушно-сухое сырье – листья березы (*Betula pendula* Roth., *Betula pubescens* Ehrh.), собранные в окрестностях г. Томска в июне 2017 г.

Полисахариды листьев березы (ПСfB) выделены по известной технологии [9]. Анализ мономерного состава проводили методом газовой хроматографии ацилированных полиолов [10]. Молекулярно-массовое распределение оценивали методом эксклюзионной хроматографии [11].

Для количественного определения точную навеску (100 мг) ПСfB переносили в мерную колбу на 100 мл, добавляли 10 мл воды очищенной и растворяли при интенсивном перемешивании, доводили объем раствора до метки тем же растворителем. Аликвоту 1,0 мл помещали в пробирку Vivaspin Turbo 4 и центрифугировали 10 минут при $4,4 \times 10^3$ rpm, затем добавляли 2 мл воды и повторно центрифугировали в тех же условиях. Супернатант количественно переносили в мерную колбу на 10 мл, объем раствора доводили до метки водой (рабочий раствор ПСfB, $C=0,1$ мг/мл).

Приготовление раствора стандартного образца (PCO) рамнозы ($C=0,03$ мг/мл): точ-

ную навеску (300 мг) PCO рамнозы помещали в мерную колбу на 100 мл, растворяли в 30 мл воды и доводили объем раствора до метки. Аликвоту 1,0 мл переносили в мерную колбу на 100 мл, доводили объем раствора до метки водой.

Результаты и обсуждение

Предлагаемые Государственной фармакопеей XIII ОФС.1.2.3.0019.15 «Определение сахаров спектрофотометрическим методом» способы количественного определения сахаров: метод определения с пикриновой кислотой и метод определения с орциновым реактивом. Эти методы не нашли применения в стандартизации субстанции ПСfB, так как они основаны на определении только восстанавливающих сахаров (с пикриновой кислотой) или пентоз (с орциновым реактивом). Третий метод, предлагаемый фармакопейной статьёй, метод определения с антроновым реактивом также имеет недостаток: количественный расчет проводится по стандарту глюкозы, что приводит к искажению результатов анализа полисахаридов, не содержащих ее в своей структуре.

На первом этапе исследования нами подобраны условия пробоподготовки – гидролиза ПСfB. Для одновременного проведения процессов гидролиза полисахаридной молекулы и окисления образующихся моносахаров до производных фурфурола чаще всего используют растворы серной кислоты (98–70%) [12]. На процесс гидролиза – окисления полисахаридов влияют следующие параметры: время гидролиза, концентрация гидролизующего агента и температура нагревания водяной бани. Влияние каждого параметра оценивали поэтапно.

В первую очередь определяли наиболее эффективное время гидролиза – окисления. Для этого к 3 мл раствора ПСfB ($C=0,1$ мг/мл), охлажденного на ледяной бане, добавляли 3 мл концентрированной H_2SO_4 и нагревали на кипящей водяной бане в течение 5, 10, 20, 30, 40 и 50 минут. Растворы гидролизатов вновь охлаждали и добавляли по 3 мл 0,2 % антронового реактива. Содержимое пробирок перемешивали и медленно нагревали на кипящей водяной бане в течение 15 минут. Оптическую плотность измеряли на приборе Unicо 2800 (США) в максимуме поглощения при длине волны 625 нм.

Далее оценивали степень влияния концентрации серной кислоты (80, 90, 98 %) на процесс гидролиза – окисления при длительности инкубирования 30 минут. Концентрации ниже 80% не рассматривали в связи с вы-

падением в осадок антрона. Как видно из диаграммы (рис.1), степень гидролиза ПСfВ возрастает с увеличением концентрации серной кислоты, поэтому в методике следует использовать 98 % раствор.

Определение оптимального времени нагревания для проведения процесса гидролиза – окисления полисахаридов (ПС) показало, что при увеличении времени с 10 до 30 минут происходит увеличение поглощения испытуемого раствора до максимума при нагревании в течение 30 минут, а при увеличении времени до 40 минут происходит снижение оптической плотности испытуемого раствора, что объясняется деструкцией и озолением. Поэтому по данной методике рекомендовано использовать время нагревания 30 минут (рис. 1).

На последнем этапе нами установлена степень влияния температуры водяной бани на гидролиз ПСfВ. Изучены температуры нагревания водяной бани: 60°C, 80°C и 100°C. Полученные данные показали, что с повышением температуры степень гидролиза увеличивается, поэтому в разрабатываемой методике целесообразно использовать кипящую водяную баню.

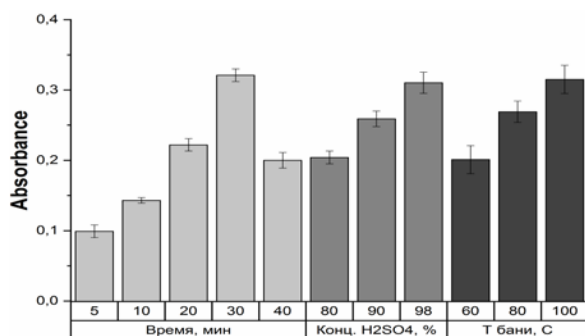


Рис. 1. Зависимость оптической плотности комплексов гидролизатов ПСfВ с антроном от времени нагревания, концентрации H_2SO_4 и температуры водяной бани



Рис. 2. Блок-схема разработанной методики количественного определения ПСfВ

Таким образом, нами разработаны оптимальные условия пробоподготовки ПСfВ для проведения количественного определения

с антроновым реактивом, алгоритм которого представлен на рис. 2.

Был проведен анализ состава ПСfВ (см. таблицу).

Таблица

Характеристика ПСfВ	
Показатель	Значение
Галактуриновая кислота, %	61,0±2,9
Рамноза, %	25,8±0,6
Арабиноза, %	1,3±0,1
Галактоза, %	7,5±0,4
Mw (средневесовая молекулярная масса), kDa	355,4
Mn (среднечисловая молекулярная масса), kDa	15,0

Нами получены электронные спектры продуктов реакции стандартов моносахаридов с антроном в разработанных условиях, входящих в состав ПСfВ. Спектры поглощения комплексов антрона с продуктами окисления рамнозы и галактозы имели максимум поглощения при длине волны 625±2 нм, что соответствует литературным данным [13,14]. Однако на спектрах галактуриновой кислоты и арабинозы отсутствовали полосы поглощения при длине волны 625±2 нм, о чем свидетельствовало отсутствие зеленой окраски растворов.

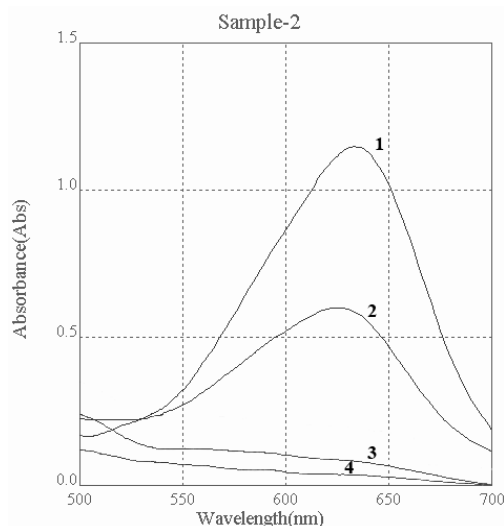


Рис. 3. Электронные спектры модельных растворов моносахаров в количестве 1 мг/мл с антроном в разработанных условиях: 1 – рамноза; 2 – галактоза; 3 – арабиноза; 4 – галактуриновая кислота

Таким образом, показана возможность использования рамнозы в качестве стандартного вещества. Для расчета содержания ПС использовали формулу:

$$X\% = \frac{m_{Rha} \times Abs_{ПСfВ} \times P \times 3}{Abs_{Rha} \times m_{ПСfВ}}$$

где X% – содержание ПСfВ в субстанции, m_{Rha} – масса навески стандарта рамнозы; $Abs_{ПСfВ}$ – оптическая плотность испытуемого раствора; P – содержание основного вещества в стандарте рамнозы; 3 – коэффициент пересчета на рамнозу; Abs_{Rha} – оптическая плот-

ность стандартного раствора; $m_{\text{ПСfВ}}$ – масса навески ПСfВ.

Закключение

Нами разработана методика количественного определения ПСfВ на основе фармакопейной методики. Для дальнейшего ис-

пользования данной методики необходимо проведение ее валидации.

Работа выполнена при финансовой поддержке ГК от 28 апреля 2017 г. № 14.N08.11.0132.

Сведения об авторах статьи:

Ровкина Ксения Игоревна – аспирант Исследовательской школы химических и биомедицинских технологий ФГАОУ ВО НИ ТПУ. Адрес: 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30. E-mail: rki91@bk.ru.

Кривошеков Сергей Владимирович – м.н.с. ЦНИЛ ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2. E-mail: ksv_tsu@mail.ru

Гурьев Артем Михайлович – д.фарм.н., руководитель Центра внедрения технологий ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2. E-mail: titan-m@mail.ru.

Юсубов Мехман Сулейман оглы – д.х.н., директор Исследовательской школы химических и биомедицинских технологий ФГАОУ ВО НИ ТПУ. Адрес: 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30. E-mail: yusubov@mail.ru.

Безверхняя Екатерина Александровна – аспирант Исследовательской школы химических и биомедицинских технологий ФГАОУ ВО НИ ТПУ. Адрес: 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30. E-mail: katty_delicious@mail.ru.

Белоусов Михаил Валерьевич – д.фарм.н., зав. кафедрой фармацевтического анализа ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2. E-mail: mvb63@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yapo, B.M. Pectic substances: From simple pectic polysaccharides to complex pectins—A new hypothetical model / B.M. Yapo // J. Carbohydrate Polymers. – 2011. – Vol. 86, № 2. – P. 373-385.
2. Biological activities and pharmaceutical applications of polysaccharide from natural resources: A review / Y. Yu [et al.] // J. Carbohydrate polymers. – 2018. – Vol. 183. – P. 91-101.
3. Partain E.M. Industrially important polysaccharides / E.M. Partain // Applied Polymer Science: 21st Century. – Pergamon, 2000. – P. 303-323.
4. Hepatoprotective and hypolipidemic effects of water-soluble polysaccharidic extract of Pleurotus eryngii / J. Chen [et al.] // J. Food chemistry. – 2012. – Vol. 130, № 3. – P. 687-694.
5. Antioxidant and anti-aging activities of polysaccharides from *Calocybe indica* var. APK2 / S. Govindan [et al.] // J. Experimental and Toxicologic Pathology. – 2016. – Vol. 68, № 6. – P. 329-334.
6. Antioxidant and antimicrobial activities of a purified polysaccharide from yerba mate (*Ilex paraguariensis*) / P. T. A. N. Kungel [et al.] // Int. J. Biol. Macromol. – 2018. – Vol. 114. – P. 1161-1167.
7. Gastroprotective activity of a pectic polysaccharide fraction obtained from infusion of *Sedum dendroideum* leaves / A. F. de Oliveira [et al.] // J. Phytomedicine. – 2018. – Vol. 41. – P. 7-12.
8. Antioxidant and anticoagulant activity of polyphenol and polysaccharides from fermented *Sargassum* sp. / P. Shobharani [et al.] // Int. J. Biol. Macromol. – 2014. – Vol. 65. – P. 542-548.
9. Компонентный состав полисахаридного комплекса листьев *Crataegus sanguinea* (rosaceae) из флоры республики Башкортостан / Хасанова С.Р. [и др.] // Растительные ресурсы – 2015. – Т. 51, № 3. – С. 397-406.
10. Pectic polysaccharides of the fresh plum *Prunus domestica* L. isolated with a simulated gastric fluid and their anti-inflammatory and antioxidant activities / S.V. Popov [et al.] // J. Food chemistry. – 2014. – Vol. 143. – P. 106-113.
11. Water-Soluble Polysaccharides of Alfalfa (*Medicago sativa* (Fabaceae)) of Flora of Krasnoyarsk Krai / K. I. Rovkina [et al.] // Russ. J. Bioorg. Chem. – 2018. – Vol. 44, № 7. – P. 854-859.
12. Reaction between carbohydrates and sulfuric acid: Part I. Depolymerization and sulfation of polysaccharides by sulfuric acid / K. Nagasawa [et al.] // J. Carbohydrate Research. – 1971. – Vol. 18, № 1. – P. 95-102.
13. Bailey, R.W. The reaction of pentoses with anthrone / R.W. Bailey // Biochem. J. – 1958. – Vol. 68, № 4. – P. 669-672.
14. Sondergaard, G. Micro-method for determination of blood galactose by means of glucose oxidase (notatin) and anthrone / G. Sondergaard // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 1958. – Vol. 10, № 2. – P. 203-210.

REFERENCES

1. Yapo, B.M. Pectic substances: From simple pectic polysaccharides to complex pectins—A new hypothetical model / B.M. Yapo // J. Carbohydrate Polymers. – 2011. – Vol. 86, № 2. – P. 373-385.
2. Biological activities and pharmaceutical applications of polysaccharide from natural resources: A review / Y. Yu [et al.] // J. Carbohydrate polymers. – 2018. – Vol. 183. – P. 91-101.
3. Partain E.M. Industrially important polysaccharides / E.M. Partain // Applied Polymer Science: 21st Century. – Pergamon, 2000. – P. 303-323.
4. Hepatoprotective and hypolipidemic effects of water-soluble polysaccharidic extract of *Pleurotus eryngii* / J. Chen [et al.] // J. Food chemistry. – 2012. – Vol. 130, № 3. – P. 687-694.
5. Antioxidant and anti-aging activities of polysaccharides from *Calocybe indica* var. APK2 / S. Govindan [et al.] // J. Experimental and Toxicologic Pathology. – 2016. – Vol. 68, № 6. – P. 329-334.
6. Antioxidant and antimicrobial activities of a purified polysaccharide from yerba mate (*Ilex paraguariensis*) / P. T. A. N. Kungel [et al.] // Int. J. Biol. Macromol. – 2018. – Vol. 114. – P. 1161-1167.
7. Gastroprotective activity of a pectic polysaccharide fraction obtained from infusion of *Sedum dendroideum* leaves / A.F. de Oliveira [et al.] // J. Phytomedicine. – 2018. – Vol. 41. – P. 7-12.
8. Antioxidant and anticoagulant activity of polyphenol and polysaccharides from fermented *Sargassum* sp. / P. Shobharani [et al.] // Int. J. Biol. Macromol. – 2014. – Vol. 65. – P. 542-548.
9. Компонентный состав полисахаридного комплекса листьев *Crataegus sanguinea* (rosaceae) из флоры республики Башкортостан / Хасанова С.Р. [и др.] // Растительные ресурсы – 2015. – Т. 51, № 3. – С. 397-406.
10. Pectic polysaccharides of the fresh plum *Prunus domestica* L. isolated with a simulated gastric fluid and their anti-inflammatory and antioxidant activities / S. V. Popov [et al.] // J. Food chemistry. – 2014. – Vol. 143. – P. 106-113.
11. Water-Soluble Polysaccharides of Alfalfa (*Medicago sativa* (Fabaceae)) of Flora of Krasnoyarsk Krai / K. I. Rovkina [et al.] // Russ. J. Bioorg. Chem. – 2018. – Vol. 44, № 7. – P. 854-859.
12. Reaction between carbohydrates and sulfuric acid: Part I. Depolymerization and sulfation of polysaccharides by sulfuric acid / K. Nagasawa [et al.] // J. Carbohydrate Research. – 1971. – Vol. 18, № 1. – P. 95-102.
13. Bailey, R.W. The reaction of pentoses with anthrone / R.W. Bailey // Biochem. J. – 1958. – Vol. 68, № 4. – P. 669-672.
14. Sondergaard, G. Micro-method for determination of blood galactose by means of glucose oxidase (notatin) and anthrone / G. Sondergaard // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 1958. – Vol. 10, № 2. – P. 203-210.

А.Р. Халимов¹, Л.И. Баширова², Н.А. Бондарева³, А.С. Гильмутдинова³
**ВЛИЯНИЕ НОВЫХ 7-ТИЕТАНИЛ-8-ПИПЕРАЗИНОКСАНТИНОВ
И СОЛЕЙ САЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА
ЗДОРОВЫХ ЖИВОТНЫХ И В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТРОМБОЗА**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия»

Минздрава России, г. Ижевск

³ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет
им. академика С.П. Королева», г. Самара

Потенциальная высокая частота тромбозов обуславливает необходимость поиска и разработки новых средств коррекции системы гемостаза. В настоящей статье приведены результаты исследования антиагрегационной активности впервые синтезированных производных 7-тиетанил-8-пиперазиноксантинов и новых солей салициловой кислоты с аминокислотами в отношении функциональной активности тромбоцитов при внутривенном введении крысам и оценки эффективности их профилактического применения в условиях тромбоза сонной артерии.

По результатам исследования установлена наибольшая антиагрегационная активность при внутривенном введении крысам соединения под лабораторным шифром Ia, который по химической структуре является пиперазиносодержащим ксантином. Также выявлен высокий потенциал данного соединения в качестве средства профилактики тромбоза сонной артерии у крыс.

Таким образом, подтверждена перспективность дальнейшего поиска потенциальных антиагрегантов среди производных ксантина и солей салициловой кислоты, обоснован выбор наиболее активного соединения для проведения доклинических исследований.

Ключевые слова: система гемостаза, антиагрегационная активность, производные ксантина, производные салициловой кислоты.

A.R. Khalimov, L.I. Bashirova, N.A. Bondareva, A.S. Gilmutdinova
**INFLUENCE OF NEW 7-THIETANIL-8-PIPERAZINOXANTHINES
AND SALICYLATES ON HEMOSTASIS SYSTEM IN HEALTHY ANIMALS
AND UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL THROMBOSIS**

Potentially high frequency of thrombosis determines the need to find and develop new means to correct hemostasis system. This article shows the findings of antiaggregatory activity of newly synthesized derivatives of 7-thietanil-8-piperazinoxanthines and new salicylates with aminoacids regarding functional activity of platelets during intravenous injection in rats and assessment of efficiency of their preventive application under conditions of carotid thrombosis.

The findings show that the most antiaggregatory activity in rats is expressed during intravenous injection of a compound with the lab name code 'Ia', which is a piperazin-containing xanthine by its chemical structure. This compound also shows high potential as a means to prevent carotid thrombosis in rats.

Thus, there is a ground to prove the prospects to search for potential antiplatelets among derivatives of these kind and to give reasons to choose the most active compound for preclinical research.

Key words: hemostasis system, antiaggregatory activity, xanthine derivatives, salicylic acid derivatives.

Результаты предыдущих собственных исследований, направленных на поиск потенциальных антиагрегантов в ряду производных ксантина и солей салициловой кислоты, демонстрируют высокий потенциал некоторых соединений в отношении системы гемостаза в эксперименте в условиях *in vitro* [4,7,9,10]. Принимая во внимание вариабельность факторов, обуславливающих состояние системы гемостаза целостного организма [1-3], и тот факт, что ряд антиагрегационных препаратов способны реализовывать свою активность исключительно в условиях *in vivo*, следующим этапом исследовательской работы является изучение антиагрегационной активности наиболее перспективных соединений при внутривенном введении интактным крысам и оценка эффективности в условиях модельных тромбозов [5,6].

Цель исследования: изучить влияние на функциональную активность тромбоцитов в условиях *in vivo* применяемых в практике ле-

карственных препаратов и 4-х впервые синтезированных производных 7-тиетанил-8-пиперазиноксантинов [8] и солей салициловой кислоты с аминокислотами [11].

Материал и методы

Вся экспериментальная работа в условиях *in vivo* выполнена на 60 белых беспородных половозрелых крысах в соответствии с рекомендациями «Руководства по доклиническому изучению новых фармакологических веществ» [6] и с соблюдением международных рекомендаций «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или иных научных целей», правил лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ 3 51000.3-96 и 51000.4-96, ГОСТР 50258-92) и приказа Минздравсоцразвития России № 708н от 23.08.2010 «Об утверждении Правил лабораторной практики» (GLP). Исследование влияния на систему гемостаза в условиях *in vivo*

проводили при внутривенном введении крысам изучаемых веществ в эквимоларных концентрациях. Исследование было одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (№ 2 от 17.10.2012).

Забор крови проводили из яремной вены у наркотизированных животных. В качестве стабилизатора венозной крови использовали 3,8% раствор цитрата натрия в соотношении 9:1.

Исследование влияния новых соединений и препаратов сравнения на агрегацию тромбоцитов осуществляли на лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов Биола LA 220 (г. Москва). В качестве индуктора агрегации использовали аденозиндифосфат (АДФ) в концентрации 20 мкг/мл производства «Технология-Стандарт» (г. Барнаул, Россия).

Антитромботическую активность новых соединений и препаратов сравнения изучали на модели артериального тромбоза сонной артерии у крыс, вызванного поверхностной аппликацией 50% раствора хлорида железа (III). Крыс интраперитонеально наркотизировали тиопенталом натрия (40,0 мг/кг), послойно отпрепаровывали сонную артерию протяженностью 3 см. На участок длиной около 1 см укладывали ватный диск размером 1,5×5,0 мм, смоченный 50% раствором хлорида железа (III). Мониторинг кровотока проводили проксимальнее ватного тампона в режиме доплера на аппарате Samsung PT60A (Samsung Medison Co., Ltd., Корея). Регистрация проводилась до полной окклюзии сонной артерии. Исследование влияния новых соединений и препаратов сравнения проводили при внутривенном их введении за 10 мин до моделирования тромбоза.

В качестве препаратов сравнения, согласно Руководству по применению доклинических исследований лекарственных средств [6] по принципу химического подобия и установленной биологической активности в экспериментах использовали 3,7-диметил-1-(5-оксогексил)ксантин («Пентоксифиллин», ОАО «Дальхимфарм», Россия) и 2-ацетилоксибензойную кислоту («Ацетилсалициловая кислота», Фармацевтическая фабрика Шандонг Ксинхуа Фармасьютикал Ко., ЛТД, Китай).

Величину ED50 рассчитывали с помощью нелинейного фиттинга кривых, описывающих антиагрегационную активность (%) по логарифмическому уравнению с 4-мя параметрами, используя программное обеспечение GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., США).

Критический уровень значимости p для статистических критериев принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования антиагрегационной активности новых соединений и препаратов сравнения представлены в табл. 1.

Таблица 1
Показатели антиагрегационной активности ряда производных 7-тиетанил-8-пиперазиноксантинов при внутривенном введении крысам

Исследуемые препараты	ED50, мг/кг
Ia	1,2
Ib	1,5
IIa	20,3
IIb	18,7
Ацетилсалициловая кислота	21,7
Пентоксифиллин	27,8

По результатам исследования (табл. 1) установлено, что наибольшая антиагрегационная активность при внутривенном введении крысам регистрируется у соединения под лабораторным шифром Ia, который по химической структуре является пиперазинсодержащим ксантином.

Результаты оценки антитромботической активности новых соединений и препаратов сравнения на модели артериального тромбоза сонной артерии у крыс представлены в табл. 2.

Таблица 2
Показатели ED50 впервые синтезированных соединений и препаратов сравнения при внутривенном введении крысам в условиях экспериментального тромбоза

Исследуемые препараты	ED50, мг/кг
Ia	1,25
Ib	1,6
IIa	22,4
IIb	20,3
Ацетилсалициловая кислота	16,3
Пентоксифиллин	27,8

В результате проведенного исследования установлено, что медиана времени окклюзии сонной артерии в группе животных, которым вводился физиологический раствор, составила 17,4 мин. При оценке эффективности изученных веществ при внутривенном введении крысам установлено, что расчетное значение ED50 аспирина составило 16,3 мг/кг. Соединение Ia эффективнее всех изученных препаратов сравнения и впервые синтезированных соединений профилактировало окклюзию сонной артерии.

Заключение. Результаты проведенного исследования демонстрируют высокий потенциал нового ряда производных 7-тиетанил-8-пиперазино-ксантинов и солей салициловой кислоты с аминокислотами как потенциальных антиагрегантов и обуславливают перспективность их дальнейшего изучения.

Сведения об авторах статьи:

Халимов Алмаз Радикович – аспирант кафедры биологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: brentroc@yandex.ru.

Баширова Линара Ирековна – аспирант кафедры общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. Адрес: 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281. E-mail: lindadeireko@mail.ru.

Бондарева Наталья Александровна – аспирант кафедры неорганической химии Самарского национального исследовательского университета им. академика С.П. Королева. Адрес: 443086, г. Самара, ул. Московское шоссе, 34.

Гильмутдинова Альфия Султангалиевна – аспирант кафедры неорганической химии Самарского национального исследовательского университета им. академика С.П. Королева. Адрес: 443086, г. Самара, ул. Московское шоссе, 34.

ЛИТЕРАТУРА

1. Низкий уровень антиромбина III как предиктор развития тромботических осложнений у пациентов хирургического профиля / К.Н. Золотухин [и др.] // Креативная хирургия и онкология. - 2018. - Т. 8, № 1. - С. 52-56. DOI: <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-1-52-56>.
2. Особенности системы гемостаза у беременных с осложненным акушерским анамнезом / Б.А. Бакиров [и др.] // Креативная хирургия и онкология. - 2018. - Т. 8, № 2. - С. 125-129. DOI: <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-2-41-45>.
3. Отдаленные результаты хирургического лечения тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) методом баллонной ангиопластики (БАП) в сочетании с тромболитической терапией / М.В. Давыденко [и др.] // Креативная хирургия и онкология. - 2018. - Т. 8, № 3. - С. 196-202. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-3-196-202>.
4. Поиск активных соединений среди производных азотсодержащих гетероциклов, влияющих на систему гемостаза / Ф.Х. Камиллов [и др.] // Фундаментальные исследования. - 2011. - № 3. - С. 66-70.
5. Полирегиональная агрегатометрия крови пациентов с острым тромбозом как потенциальная модель доклинических исследований новых корректоров системы гемостаза ex vivo / А.Л. Ураков [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2017. - Т. 16, № 1(61). - С. 65-71.
6. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. - М.: Гриф и К, 2012. - 944 с.
7. Соли [3-метил-1-н-пропил-7-(1,1-диоксотетил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты, проявляющие проагрегантную активность / Ф.Х. Камиллов [и др.] // Патент на изобретение RU 2459825 от 31.05.2011.
8. Средство, проявляющее антиромботический эффект посредством блокирования рецепторов тромбоцитов GPIIb/IIIa (варианты) / Ф.А. Халиуллин [и др.] // Патент на изобретение RU 2643336 от 31.01.2018.
9. Халиуллин Ф.А. Тираны в синтезе биологически активных производных ксантина и бензимидазола: дис.... д-ра фарм. наук. - Уфа, 1998. - 428.
10. Antithrombotic activity of new 1-ethylxanthine cyclohexylammonium salt / A. Samorodov [et al.] // FASEB J. - 2014. - 28. - 1054.5.
11. The hemostatic activity of bis (2-aminoethan-1-sulfonate) calcium / K.G. Gurevich [et al.] // Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. - 2018. - Vol. 11, № 11. - P. 452-455. DOI: 10.22159/ajpcr.2018.v11i11.29049.

REFERENCES

1. Low level of antithrombin III as a warning sign for developing thrombotic complications in surgical patients / K.N. Zolotukhin // Creative surgery and oncology. - 2018. - Vol. 8, № 1. - P. 52-56. [In Russ.]. DOI: <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-1-52-56>.
2. Peculiarities of the Haemostatic System in pregnant patients with burdened obstetric anamnesis / B.A. Bakirov [et al.] // Creative surgery and oncology. - 2018. - Vol. 8, № 2. - P. 125-129. [In Russ.]. DOI: <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-2-41-45>.
3. Long-Term Results of Surgical Treatment of Pulmonary Embolism (PE) by Balloon Angioplasty (BAP) in Combination with Thrombolytic Therapy / M.V. Davydenko [et al.] // Creative surgery and oncology. - 2018. - Vol. 8, № 3. - P. 196-202 [In Russ.]. DOI: <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-3-196-202>.
4. The screening of active compounds in derivative nitrogen-based heterocycles affecting hemostasis / F.CH. Kamilov [et al.] // Fundamental research. - 2011. - № 3. - P. 66-70. [In Russ.].
5. Polyregional aggregatometry of blood in patients with acute thrombosis as a potential model for preclinical studies of new correctors of hemostasis system ex vivo / A.L. Urakov [et al.] // Regional blood circulation and microcirculation. - 2017. - Vol. 16, № 1(61). - P. 65-71. [In Russ.].
6. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya. - M.: Grif i K, 2012. - 944 s. [In Russ.].
7. Salts of [3-methyl-1-n-propyl-7-(1,1-dioxothietanyl-3)xanthinyl-8-thio]acetic acid, exhibiting proaggregant activity / F.CH. Kamilov [et al.] // Patent RU 2459825 from 31.05.2011. [In Russ.].
8. Means showing antithrombotic effect by blocking GPIIb/IIIa platelets receptors (versions) / F.A. Khaliullin [et al.] // Patent RU 2643336 from 31.01.2018. [In Russ.].
9. Khaliullin F.A. Tiirany v sinteze biologicheskii aktivnykh proizvodnykh ksantina i benzimidazola: dis. dokt.farm.nauk. - Ufa, 1998. - s. 428. [In Russ.].
10. Antithrombotic activity of new 1-ethylxanthine cyclohexylammonium salt / A. Samorodov [et al.] // FASEB J. - 2014. - 28. - 1054.5.
11. The hemostatic activity of bis (2-aminoethan-1-sulfonate) calcium / K.G. Gurevich [et al.] // Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. - 2018. - Vol. 11, № 11. - P. 452-455. DOI: 10.22159/ajpcr.2018.v11i11.29049.

УДК 542.057

© Коллектив авторов, 2019

С.С. Власов^{1,2}, М.С. Юсубов^{1,2}, С.В. Кривошеков², Е.А. Безверхняя^{1,2}, Е.В. Свиридова¹, П.С. Постников¹, М.В. Белоусов^{1,2} **ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПАРАМЕТРОВ СИНТЕЗА НА РАЗМЕР МАГНИТНЫХ МИКРОЧАСТИЦ Fe(0)**

¹Исследовательская школа химических и биомедицинских технологий
ФГАОУ ВО «Томский политехнический университет», г. Томск

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Томск

Магнитные микрочастицы привлекают особое внимание благодаря возможности их использования в самых различных сферах науки и техники. Среди способов их получения наибольший интерес представляют химические методы благодаря низкой стоимости реагентов, простоте и экспрессности методик и возможности получения заданных размеров частиц за счет изменения параметров синтеза. В связи с этим оценка влияния данных параметров на размер получаемых частиц является актуальной задачей. В представленной работе описана методика синтеза микрочастиц Fe(0) путем восстановления железа (III) хлорида (FeCl₃) с помощью натрия боргидрида (NaBH₄) с последующей стабилизацией 4-карбок-

бензилдiazония тозилатом (4-КБДТ). В ходе проведенных экспериментов установлено влияние таких параметров, как начальные концентрации NaBH_4 , FeCl_3 , 4-КБДТ, а также времени стабилизации на размер частиц. Среди параметров наибольшее влияние оказывали концентрация стабилизирующего агента и время стабилизации. При низкой концентрации 4-КБДТ и недостаточном времени стабилизации происходило существенное увеличение их размеров.

Таким образом, полученные в ходе проведенных исследований данные могут быть использованы в качестве практических рекомендаций для осуществления направленного синтеза микрочастиц $\text{Fe}(0)$ с заданными размерами.

Ключевые слова: микрочастицы, ноль-валентное железо, параметры синтеза, определение размеров микрочастиц, динамическое рассеяние света.

S.S. Vlasov, M.S. Yusubov, S.V. Krivoschekov,
E.A. Bezverkhnyaya, E.V. Sviridova, P.S. Postnikov, M.V. Belousov
**EVALUATION OF EFFECT OF SYNTHESIS PARAMETERS
ON THE SIZE OF MAGNETIC MICROPARTICLES $\text{Fe}(0)$**

Magnetic microparticles attract a special interest because of possibility of their using in different areas of science and technology. Among methods of their obtaining, huge interest is presented by chemical methods, because of low cost of reagents, simplicity and rapidity methods and possibility to carry out size-controlled synthesis, by changing synthesis parameters. In this regard, evaluation of influence of these parameters on particles size is an actual problem. This study presents a method of synthesis of microparticles $\text{Fe}(0)$ by restoration of FeCl_3 with NaBH_4 and their stabilization with 4-carboxybenzylidiazonium tosylate. During the experiments, the influence of synthesis parameters, such as initial concentrations of NaBH_4 , FeCl_3 , 4-carboxybenzylidiazonium tosylate and also time of stabilization on $\text{Fe}(0)$ microparticles were evaluated. Among them, the greatest influence was rendered by concentration of stabilizing agent and time of stabilization. Significant increase of microparticles size occurred with low concentration of 4-carboxybenzylidiazonium tosylate and insufficient time of stabilization.

As a result, the data obtained in this study can be used as practical recommendations for size-controlled synthesis of $\text{Fe}(0)$ microparticles.

Key words: microparticles, zerovalent iron, synthesis parameters, microparticles size determination, dynamic light scattering.

Магнитные микрочастицы благодаря своим уникальным свойствам (вязкоупругость, магнитострикция, низкая токсичность, чувствительность к переменному и постоянному магнитному полю и т.д.) находят широкое применение в самых различных областях: при создании виброизолирующих агентов, накопителей энергии (батарей), фильтров для очистки сточных вод, а также гипертермических агентов, носителей биологически активных веществ и МРТ-контрастных средств [1-6].

Микрочастицы (МЧ) имеют ряд преимуществ в МРТ-контрастировании перед наноразмерными частицами. Так, микроразмерность оказывает положительное влияние на локальную однородность магнитного поля и, следовательно, на интенсивность контраста, который распространяется на расстояние, примерно в 50 раз превышающее физический диаметр частицы. Также МЧ, в отличие от наночастиц, менее подвержены экстравазации (выходу частиц из сосудов в окружающие ткани) и неспецифическому поглощению эндотелиальными клетками, что в свою очередь обуславливает предпочтительность их использования для разработки таргетных контрастных агентов [7].

Для создания магнитных МЧ используется ноль-валентное железо ($\text{Fe}(0)$) и его оксиды ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, $\gamma\text{-Fe}_3\text{O}_4$), за счет сильных магнитных свойств, высокой доступности, а также низкой токсичности [8,9]. Микрочастицы ноль-валентного железа ($\text{m-Fe}(0)$), обладают большей чувствительностью к магнитному полю по сравнению с оксидами, поэтому создание на его основе средств для гипертермической терапии и МРТ-контрастирования яв-

ляется более предпочтительным [10]. Основным ограничением применения $\text{m-Fe}(0)$ является высокая способность образующихся частиц к окислению и агломерации. В связи с этим необходимо использовать стабилизаторы или способы получения, позволяющие предотвратить протекание данных процессов.

Существуют способы физического (механическое измельчение, водная атомизация, плазменная генерация и т.д.) и химического (методы восстановления, разложения, гидролиза и т.д.) получения магнитных микрочастиц [11]. Механическое измельчение является простым и быстрым методом, позволяющим получать МЧ в отсутствие растворителей, что является экологичным. В то же время основными ограничениями его использования являются интенсивная генерация тепла во время процесса, а также затруднительный контроль размера и морфологии частиц [12]. Преимуществом метода плазменной генерации является сферическая форма получаемых частиц при высокой скорости их синтеза, однако низкий выход конечного продукта по-прежнему ограничивает его использование [13].

К преимуществам химических методов синтеза относятся: низкая стоимость реагентов, простота методик и возможность контролировать размер получаемых МЧ [14]. Однако размер частиц зависит от параметров синтеза, таких как концентрация исходных реагентов, время проведения реакции, скорость подачи реагентов и т.д. В связи с этим необходима предварительная оценка их влияния.

В работе Турабик М. с соавт. (2017) проведено изучение влияния начальных концен-

траций FeCl_3 , NaBH_4 , стабилизатора, а также температуры, pH, скорости подачи восстановителя и скорости перемешивания на размер наночастиц $\text{Fe}(0)$. Однако полученные данные не могут быть использованы для синтеза микро-частиц $\text{Fe}(0)$ с заданными размерами вследствие существенного отличия процессов, лежащих в основе их формирования [15].

Таким образом, изучение влияния параметров синтеза на размер микро-частиц $\text{Fe}(0)$ в связи с недостатком исследований в данной области, а также описанными преимуществами их использования является актуальной задачей.

Целью данной работы являлось определение оптимальных значений параметров синтеза для получения микро-частиц $\text{Fe}(0)$ с

одномодальным распределением размеров. Для этого было изучено влияние начальных концентраций реагентов (NaBH_4 , FeCl_3 , 4-КБДТ), а также времени стабилизации на размер микро-частиц $\text{Fe}(0)$.

Материал и методы

Для проведения исследований использовали реагенты и органические растворители, являющиеся товарными продуктами фирм Aldrich, Fluka, Molbase необходимой чистоты и без предварительной очистки.

Синтез микро-частиц $\text{Fe}(0)$. Получение м- $\text{Fe}(0)$ осуществляется в соответствии со схемой реакции (рис. 1):

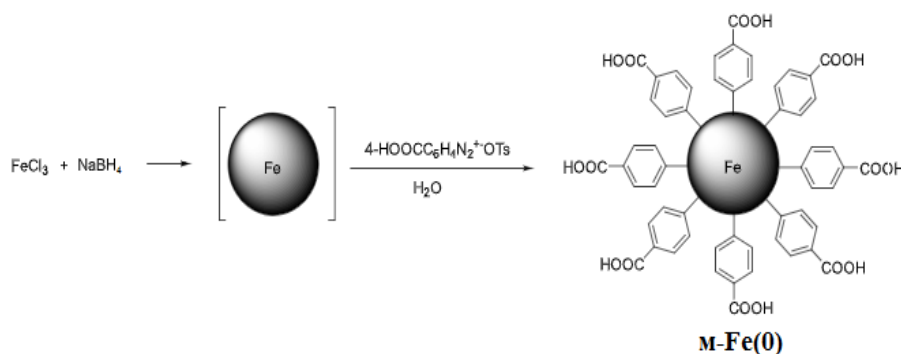
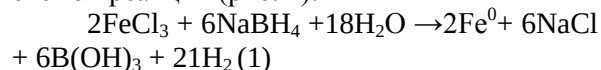


Рис. 1. Уравнение реакции и схема синтеза микро-частиц $\text{Fe}(0)$ и их модификация 4-КБДТ

Навески $\text{FeCl}_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$ (203 мг; 0,751 ммоль) и NaBH_4 (85,3 мг; 2,25 ммоль) по отдельности растворяли в 5 мл дистиллированной воды. Далее раствор FeCl_3 переносили в трехгорлую колбу и приливали приготовленный раствор NaBH_4 со скоростью 15 мл/мин с использованием перистальтического насоса Longer BT100J. Синтез проводили при непрерывном барботировании реакционной смеси инертным газом (азотом, аргонem или гексафторидом серы). Перемешивание осуществляли с использованием магнитной мешалки в течение 10 минут. Далее к полученной реакционной массе приливали 10 мл водного раствора 4-КБДТ (150 мг, 0,47 ммоль) и продолжали перемешивание в течение еще 40 минут (время стабилизации). Полученную смесь центрифугировали со скоростью 1500 об/мин в течение 5 минут. Супернатант удаляли методом декантирования, а образующийся осадок отмывали путем последовательного суспендирования в воде, этаноле и ацетоне. Далее суспензию центрифугировали при тех же условиях, затем определяли размер частиц.

Определение размера частиц. Размер микро-частиц определяли с использованием Malvern Mastersizer 3000, оснащенный автома-

тическим диспергатором HydroMV. Осадок микро-частиц (20 мг) суспендировали в 10 мл дистиллированной воды. Далее аликвоту суспензии (0,3 мл) вносили в диспергатор. Ослабление сигнала лазера составляло не более 10%. Диспергатор предварительно заполняли дистиллированной водой, которую использовали в качестве растворителя и раствора сравнения. Обработку результатов осуществляли с использованием основной модели анализа (General purpose). Скорость вращения мешалки диспергатора составляла 1500 об/мин, температура 26 °C, время анализа 10 секунд.

Результаты и обсуждение

Определение влияния концентрации Fe^{3+} . В эксперименте использовали растворы $\text{FeCl}_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$ с концентрациями 0,20; 0,18; 0,15; 0,12 моль/л. Концентрация раствора NaBH_4 составляла 0,45 моль/л. Исходя из уравнения (рис.1) реакция NaBH_4 с FeCl_3 протекает в молярном соотношении 3:1 соответственно при начальной концентрации раствора NaBH_4 , равной 0,45 моль/л, концентрация раствора FeCl_3 должна составлять 0,15 моль/л.

Размер частиц (рис.2), полученных при использовании раствора $\text{FeCl}_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$ со стехиометрической концентрацией (0,15 моль/л) со-

ставлял от 1 до 75 мкм, а основной фракции (>97%) – от 1 до 13,5 мкм. При этом увеличение начальной концентрации Fe^{3+} приводит к росту размеров частиц до 105 мкм при 0,2 моль/л и укрупнению основной фракции до 20 мкм.

Снижение концентрации Fe^{3+} до 0,12 моль/л также приводит к укрупнению размеров микрочастиц до 174 мкм и основной фракции (87%) – до 15 мкм.

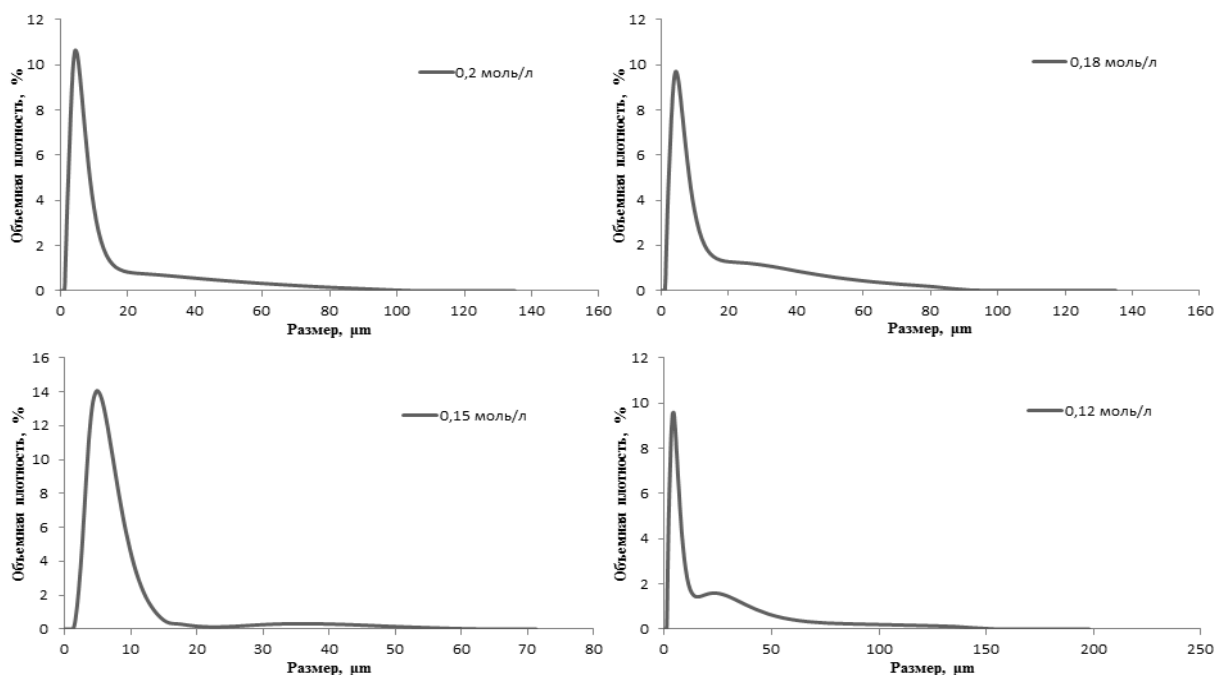


Рис. 2. Зависимость размера микрочастиц $\text{Fe}(0)$ от начальной концентрации Fe^{3+}

Определение влияния начальной концентрации NaBH_4 . Для изучения влияния данного параметра использовали растворы NaBH_4 с начальными концентрациями 0,60; 0,54; 0,45; 0,36 моль/л. Начальная концентрация раствора $\text{FeCl}_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$ составляла 0,15 моль/л. Как и на предыдущем этапе размер частиц, полученных при использовании раствора NaBH_4 со стехиометрической концен-

трацией (в соответствии с уравнением 1), равной 0,45 моль/л, составлял от 1 до 75 мкм, а основной фракции (>97%) – от 1 до 13,5 мкм (рис. 3). Увеличение начальной концентрации до 0,54 и 0,6 моль/л приводит к укрупнению образующихся микрочастиц $\text{Fe}(0)$ до 81 и 105 мкм соответственно, а также к снижению содержания основной фракции (до 90%) при сохранении размеров частиц (1-13,5 мкм).

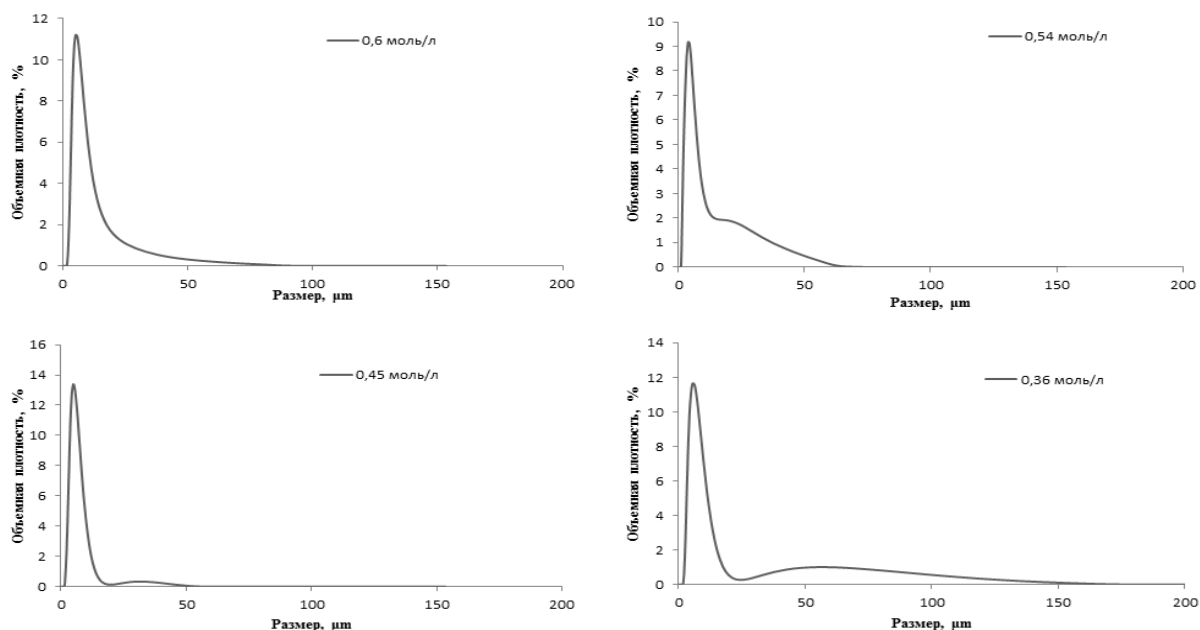


Рис. 3. Зависимость размера микрочастиц $\text{Fe}(0)$ от начальной концентрации NaBH_4

Снижение начальной концентрации (до 0,36 моль/л) приводит к значительному укрупнению м-Fe(0) до 198 мкм и увеличению размеров основной фракции (92%) до 22,5 мкм. Более того, при низком содержании NaBH₄ происходит окисление образующихся частиц, о чем свидетельствует изменение окраски реакционной смеси с черной на светло-коричневую.

Таким образом, одномодальное распределение размеров образующихся микрочастиц Fe(0) наблюдается при стехиометрических концентрациях исходя из уравнения растворов FeCl₃×6H₂O и NaBH₄, равных 0,15 и 0,45 моль/л соответственно (рис. 1). Избыточное или недостаточное содержание обоих реагентов приводит к укрупнению образующихся частиц и снижению их однородности.

Определение влияния концентрации 4-карбокситетрагидро-2Н-бензотриазолия тозилата и времени стабилизации (4-КБДТ). Начальные концентрации растворов FeCl₃×6H₂O и NaBH₄ составляли 0,15 и 0,45 моль/л соответственно. Для изучения влияния концентрации стабилизирующего агента использовали растворы с содержанием 4-КБДТ, равным 31, 47, 62, 78 ммоль/л. Оценку влияния времени стабилизации осуществляли при проведении процесса в течение 20, 30, 40 и 50 минут (C_{нач.}(4-КБДТ)=47 ммоль/л).

Исходя из полученных результатов (см. таблицу) наиболее однородное (одномодальное) распределение размеров наблюдается при начальной концентрации 4-КБДТ, равной 47 ммоль/л, и времени стабилизации 40 минут.

Таблица

Результаты оценки влияния концентрации 4-КБДТ и времени стабилизации на размер микрочастиц Fe(0)

Показатель	Концентрации 4-КБДТ, ммоль/л				Время стабилизации, мин			
	31	47	62	78	20	30	40	50
Размер м-Fe(0), мкм	1-255	1-63	1-198	1-174	1-153	1-255	1-63	1-65
Размер основной фракции м-Fe(0), мкм	1-20	1-13,5	1-17,5		1-15	1-71	1-13,5	
Содержание основной фракции м-Fe(0), %	91	98	83	79	79	97	98	96

При изменении начальной концентрации 4-КБДТ или времени стабилизации, происходит значительное укрупнение микрочастиц, что объясняется механизмом стабилизации [16].

В водных растворах 4-КБДТ склонен к образованию карбоксифенильных радикалов, которые в свою очередь ковалентно присо-

единяются к поверхности микрочастиц, формируя органический слой (рис. 4А). При увеличении концентрации радикалов в реакционной смеси (за счет повышения начальной концентрации 4-КБДТ) происходит рост органического слоя вследствие их взаимодействия с остатками бензойной кислоты на поверхности м-Fe(0) (рис. 4В).

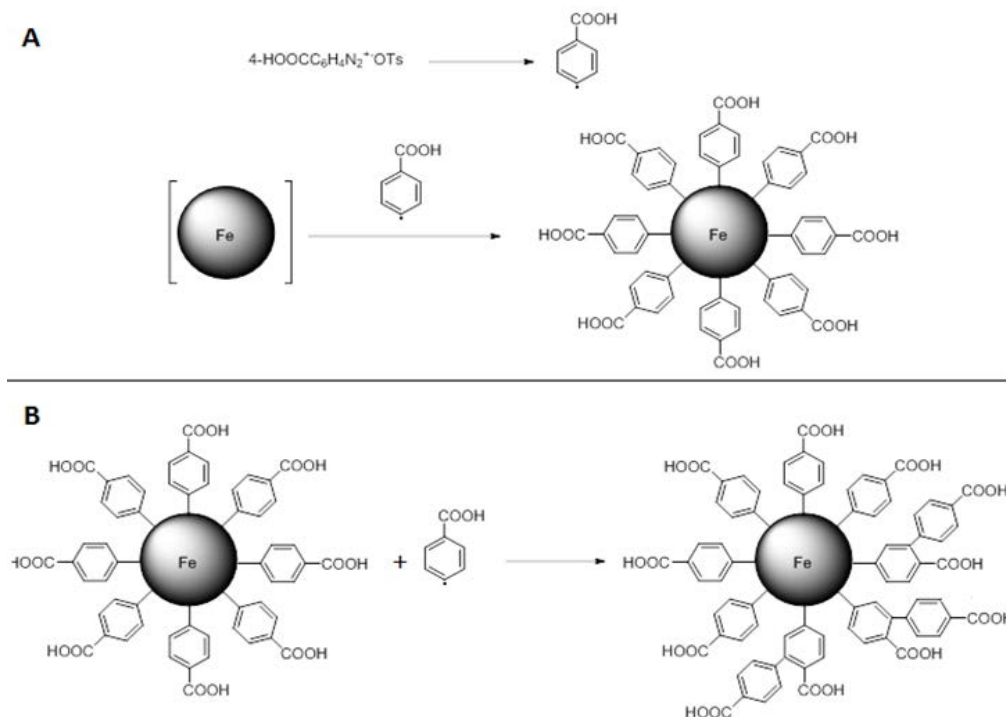


Рис. 4. Модификация поверхности микрочастиц Fe(0) (А) и рост органического слоя (В)

Помимо увеличения концентрации 4-КБДТ укрупнение микрочастиц за счет роста органического слоя также происходит при увеличении времени взаимодействия карбоксифенильных радикалов с поверхностью частиц (время стабилизации).

В свою очередь уменьшение времени стабилизации, а также низкие начальные концентрации 4-КБДТ приводят к уменьшению количества присоединившихся карбоксифенильных радикалов к поверхности микрочастиц. В результате этого образующийся при данных условиях органический слой не обеспечивает в достаточной степени стабилизацию, что приводит к укрупнению частиц за счет интенсификации процесса агломерации.

О низкой стабильности образующихся при данных условиях микрочастиц также свидетельствовало их интенсивное окисление при хранении в водной среде при комнатной температуре в течение 30 минут (изменение окраски суспензии с черной на светло-коричневую).

Выводы

В результате проведенного исследования изучено влияние параметров синтеза (начальные концентрации NaBH_4 , FeCl_3 , 4-КБДТ и время стабилизации) на размер микрочастиц $\text{Fe}(0)$, среди которых наибольшее воздействие оказывали время стабилизации частиц и концентрация стабилизирующего агента (4-КБДТ). При низких значениях концентрации 4-КБДТ и недостаточном времени стабилизации наблюдалось существенное укрупнение микрочастиц вследствие интенсификации процессов агломерации.

Таким образом, в ходе проведенных исследований установлены оптимальные значения параметров синтеза микрочастиц $\text{Fe}(0)$ с одномодальным распределением размеров (1-13,5 мкм; >97%): при концентрации $\text{FeCl}_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$ – 0,15 моль/л, NaBH_4 – 0,45 моль/л, 4-КБДТ – 47 ммоль/л и времени стабилизации – 40 минут.

Сведения об авторах статьи:

Власов Сергей Сергеевич – аспирант Исследовательской школы химических и биомедицинских технологий ФГАОУ ВО НИ ТПУ. Адрес: 634035, г. Томск, пр. Ленина, 30. E-mail: unreal800@gmail.com.

Юсубов Мехман Сулейман оглы – д.х.н., директор Исследовательской школы химических и биомедицинских технологий. Адрес: 634035, НИ ТПУ, г. Томск, пр. Ленина, 30. E-mail: yusubov@mail.ru.

Кривошеков Сергей Владимирович – м.н.с. ЦНИЛ ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2. e-mail: ksv_tsu@mail.ru

Безверхняя Екатерина Александровна – аспирант Исследовательской школы химических и биомедицинских технологий ФГАОУ ВО НИ ТПУ. Адрес: 634035, г. Томск, пр. Ленина, 30. E-mail: katty_delicious@mail.ru

Свиридова Елизавета Витальевна – аспирант Исследовательской школы химических и биомедицинских технологий ФГАОУ ВО НИ ТПУ. Адрес: 634035, г. Томск, пр. Ленина, 30.

Постников Павел Сергеевич – к.х.н., доцент Исследовательской школы химических и биомедицинских технологий, НИ ТПУ. Адрес: 634035, г. Томск, Россия. E-mail: pavelpostnikov@gmail.com.

Белоусов Михаил Валерьевич – д.фарм.н., зав. кафедрой фармацевтического анализа ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Адрес: 634035, г. Томск, Московский тракт, 2. E-mail: mvb63@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Controlled synthesis and characterization of iron oxide micro-particles for Fe-air battery electrode material / N. V. Long [et al.] // J. Colloid and Polymer Science. – 2015. – Vol. 293, № 1. – P. 49-63.
- Green synthesis and characterization of iron oxide microparticles using sugarcane (saccharum officinarum) bagasse as capping and reducing agent and its application as novel biosand filter for industrial wastewater treatment / T. A. M. E. Escordial [et al.] // Asian Journal of Basic and Applied Sciences. – 2017. – Vol. 4, № 1. – P.1-50.
- Surface polymerization of iron particles for magnetorheological elastomers / A. Fuchs [et al.] // Journal of Applied Polymer Science. – 2010. – Vol. 117, № 2. – P. 934-942.
- Assessing the efficacy of nano- and micro-sized magnetic particles as contrast agents for MRI cell tracking / A. Taylor [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 6. – P. e100259.
- Mechanical disruption of tumors by iron particles and magnetic field application results in increased anti-tumor immune responses / M. N. Bouchlaka [et al.] // PLoS one. – 2012. – Vol. 7, № 10. – P. e48049.
- Polyak, B. Magnetic targeting for site-specific drug delivery: applications and clinical potential / B. Polyak, G. Friedman // J. Expert opinion on drug delivery. – 2009. – Vol. 6, № 1. – P. 53-70.
- In vivo magnetic resonance imaging of acute brain inflammation using microparticles of iron oxide / M. A. McAteer [et al.] // J. Nature medicine. – 2007. – Vol. 13, № 10. – P. 1253.
- Accumulation and toxicity of superparamagnetic iron oxide nanoparticles in cells and experimental animals / G. Jarockyte [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2016. – Vol. 17, № 8. – P. 1193.
- Zerovalent Fe, Co and Ni nanoparticle toxicity evaluated on SKOV-3 and U87 cell lines / R. Gornati [et al.] // Journal of Applied Toxicology. – 2016. – Vol. 36, № 3. – P. 385-393.
- Crane, N. B. Strengthening porous metal skeletons by metal deposition from a nanoparticle dispersion: Doctoral dissertation. – Massachusetts Institute of Technology, 2005. – P. 237.
- Basavaiah, K. Green synthesis of magnetite nanoparticles using aqueous pod extract of Dolichos lablab L. for an efficient adsorption of crystal violet / K. Basavaiah, M. H. Kahsay, D. RamaDevi // J. Emergent Materials. – 2018. – Vol. 1, № 3-4. – P. 121-132.
- Materials, processes, and facile manufacturing for bioresorbable electronics: A review / X. Yu [et al.] // J. Advanced Materials. – 2018. – Vol. 30, № 28. – P. 1707624.
- Lin, L. Microplasma: a new generation of technology for functional nanomaterial synthesis / L. Lin, Q. Wang // J. Plasma Chemistry and Plasma Processing. – 2015. – Vol. 35, № 6. – P. 925-962.
- Zero-valent iron nanoparticles preparation / S. Oropeza [et al.] // J. Materials Research Bulletin. – 2012. – Vol. 47, № 6. – P. 1478-1485.
- Turabik, M. Effect of synthesis parameters on the particle size of the zero valent iron particles / M. Turabik, U. B. Simsek // J. Inorganic and Nano-Metal Chemistry. – 2017. – Vol. 47, № 7. – P. 1033-1043.

16. The convenient preparation of stable aryl-coated zerovalent iron nanoparticles / O. A. Guselnikova [et al.] // Beilstein journal of nanotechnology. – 2015. – Vol. 6, № 1. – P. 1192-1198.

REFERENCES

- Controlled synthesis and characterization of iron oxide micro-particles for Fe-air battery electrode material / N. V. Long [et al.] // J. Colloid and Polymer Science. – 2015. – Vol. 293, № 1. – P. 49-63.
- Green synthesis and characterization of iron oxide microparticles using sugarcane (saccharum officinarum) bagasse as capping and reducing agent and its application as novel biosand filter for industrial wastewater treatment / T. A. M. E. Escordial [et al.] // Asian Journal of Basic and Applied Sciences. – 2017. – Vol. 4, № 1. – P.1-50.
- Surface polymerization of iron particles for magnetorheological elastomers / A. Fuchs [et al.] // Journal of Applied Polymer Science. – 2010. – Vol. 117, № 2. – P. 934-942.
- Assessing the efficacy of nano- and micro-sized magnetic particles as contrast agents for MRI cell tracking / A. Taylor [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 6. – P. e100259.
- Mechanical disruption of tumors by iron particles and magnetic field application results in increased anti-tumor immune responses / M. N. Bouchlaka [et al.] // PLoS one. – 2012. – Vol. 7, № 10. – P. e48049.
- Polyak, B. Magnetic targeting for site-specific drug delivery: applications and clinical potential / B. Polyak, G. Friedman // J. Expert opinion on drug delivery. – 2009. – Vol. 6, № 1. – P. 53-70.
- In vivo magnetic resonance imaging of acute brain inflammation using microparticles of iron oxide / M. A. McAteer [et al.] // J. Nature medicine. – 2007. – Vol. 13, № 10. – P. 1253.
- Accumulation and toxicity of superparamagnetic iron oxide nanoparticles in cells and experimental animals / G. Jarockyte [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2016. – Vol. 17, № 8. – P. 1193.
- Zerovalent Fe, Co and Ni nanoparticle toxicity evaluated on SKOV-3 and U87 cell lines / R. Gornati [et al.] // Journal of Applied Toxicology. – 2016. – Vol. 36, № 3. – P. 385-393.
- Crane, N. B. Strengthening porous metal skeletons by metal deposition from a nanoparticle dispersion: Doctoral dissertation. – Massachusetts Institute of Technology, 2005. – P. 237.
- Basavaiah, K. Green synthesis of magnetite nanoparticles using aqueous pod extract of Dolichos lablab L. for an efficient adsorption of crystal violet / K. Basavaiah, M. H. Kahsay, D. RamaDevi // J. Emergent Materials. – 2018. – Vol. 1, № 3-4. – P. 121-132.
- Materials, processes, and facile manufacturing for bioresorbable electronics: A review / X. Yu [et al.] // J. Advanced Materials. – 2018. – Vol. 30, № 28. – P. 1707624.
- Lin, L. Microplasma: a new generation of technology for functional nanomaterial synthesis / L. Lin, Q. Wang // J. Plasma Chemistry and Plasma Processing. – 2015. – Vol. 35, № 6. – P. 925-962.
- Zero-valent iron nanoparticles preparation / S. Oropeza [et al.] // J. Materials Research Bulletin. – 2012. – Vol. 47, № 6. – P. 1478-1485.
- Turabik, M. Effect of synthesis parameters on the particle size of the zero valent iron particles / M. Turabik, U. B. Simsek // J. Inorganic and Nano-Metal Chemistry. – 2017. – Vol. 47, № 7. – P. 1033-1043.
- The convenient preparation of stable aryl-coated zerovalent iron nanoparticles / O. A. Guselnikova [et al.] // Beilstein journal of nanotechnology. – 2015. – Vol. 6, № 1. – P. 1192-1198.

УДК 611.671

© С.В. Шадлинская, 2019

С.В. Шадлинская

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МАЛЫХ ЖЕЛЁЗ ПРЕДДВЕРИЯ ВЛАГАЛИЩА

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку

Цель исследования – изучение структуры возрастных особенностей малых желёз преддверия влагалища у женщин в условиях относительного здоровья. Макромикроскопическим методом были исследованы малые железы преддверия влагалища у 84 трупов людей женского пола от периода новорожденности до старческого возраста (включительно). Тотальный препарат железы преддверия влагалища окрашивали методом Р.Д. Синельникова. Определяли количество малых желёз, их форму, длину и ширину концевой отдела, диаметр их общего выводного протока. Результаты показали, что на тотальных препаратах стенок преддверия влагалища малые железы определяются в виде темно-синих компактных образований, расположенных на светло-розовом фоне окружающей органной стенки. У новорожденных девочек железистый аппарат преддверия влагалища структурно сформирован. Максимальные размеры желёз преддверия влагалища определяются в первом периоде зрелого возраста. Расширение выводных протоков желез происходит последовательно на протяжении всего постнатального онтогенеза. Диаметр общего выводного протока малых желёз преддверия влагалища увеличивается в переднезаднем направлении вне зависимости от возраста.

Ключевые слова: преддверие влагалища, малые железы, возрастные особенности.

S.V. Shadlinskaya

AGE PECULIARITIES OF MINOR GLANDS OF THE VAGINAL VESTIBULE

The purpose of the study was to obtain data on the age characteristics of the glands of vaginal vestibule in women in terms of relative norm.

The macromicroscopic method was used to study the small glands of the vestibule of the vagina in 84 female corpses from the neonatal period to the old age (inclusive). Total preparations of the vaginal vestibule glands were stained using the R.D. Sinelnikov's method. The total number of small glands, their shape, the length and width of their initial part, the diameter of their common excretory duct were determined. The results showed that on total preparations of the walls of the vestibule of the vagina, the glands take the shape of dark-blue compact formations, which are located against the light pink background of the surrounding organ wall. In newborn girls, the glandular apparatus of the vaginal vestibule is structurally formed. The maximum sizes of glands of the vagina are defined in the 1st period of mature age. Expansion of the excretory ducts of the glands occurs sequentially throughout postnatal ontogenesis. The diameter of the common duct of the small glands of the vestibule, regardless of age, increases in the vestibule walls in the anterior-posterior direction.

Key words: vestibule of vagina, small glands, age peculiarities.

Возрастные особенности строения желез различной локализации представляют большой интерес для морфологов-анатомов и гистологов [6,10]. Наиболее подробно изучены железы слизистых оболочек пищеварительных и дыхательных путей. Строению железистого аппарата данных систем посвящены многочисленные оригинальные исследования и обзоры литературы [2-4,10].

Следует отметить, что по морфологии желез мочеполовой системы имеются лишь единичные публикации: о железах мочевого пузыря и мужского мочеиспускательного канала [9]. Возрастные особенности малых желез преддверия влагалища до настоящего времени не изучены, хотя закономерности их морфогенеза для специалистов имеют большое теоретическое и практическое значение [8,11,12].

Материал и методы

Морфология малых желез преддверия влагалища изучена на 84 трупах людей женского пола от периода новорожденности до старческого возраста, умерших от несовместимых с жизнью причин (травмы, асфиксия и др.). Заболеваний мочеполовой системы у исследуемых объектов при жизни не было. Материал был набран в моргах Объединения судебной медицины и патологической анатомии Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики и кафедры анатомии человека Азербайджанского медицинского университета.

В работе использован комплекс морфологических методов: макромикроскопическое препарирование, морфометрия, фотографирование и статистическая обработка. Методом препарирования отсепаровывали слизистую оболочку преддверия влагалища. Тотальный препарат окрашивали раствором метиленового синего по Р.Д. Синельникову [7] и в последующем изучали под бинокулярным стереомикроскопом МБС-9. Определяли следующие параметры: 1) общее количество малых желез преддверия влагалища; 2) при помощи окулярной линейки – размеры (длину и ширину) их концевых отделов; 3) диаметр общего выводного протока в разных отделах преддверия (переднем, заднем и боковом) по отношению к отверстию влагалища; 4) процентное содержание желез с разным количеством их концевых отделов. Полученные цифровые данные подвергнуты статистической обработке с соблюдением рекомендаций для медицинских и биологических исследований [1]. Для предварительной оценки разницы между вариационными рядами использовался параметрический критерий Стьюдента. Для сравнения и определения достоверности количественных раз-

личий в группах и подгруппах применяли непараметрический ранговый критерий Уилкоксона (Манна–Уитни) [1].

Результаты и обсуждение

Железы преддверия влагалища после окрашивания раствором метиленового синего на тотальных гистологических препаратах приобретали вид темно-синих компактных образований с четкими периферическими контурами, располагающихся на светлорозовом фоне окружающих тканей (см. рисунок). По строению концевых отделов железы преддверия влагалища являются альвеолярно-трубчатыми. Макромикроскопическая конструкция малых желез преддверия влагалища напоминает железистую структуру слизистых оболочек других внутренних органов [2-4]. Количество концевых отделов различных желез варьирует от одного до шести и более. От каждого концевого отдела отходят выводные протоки, которые при слиянии формируют общий выводной проток, открывающийся устьем на поверхности покровного эпителия.

Количество малых желез преддверия влагалища изменяется в зависимости от возраста женщины. Общее число малых желез у новорожденных девочек составляет $54,0 \pm 1,74$. Количество желез постепенно увеличивается: в раннем возрасте – до $82,0 \pm 4,62$, в подростковом – до $108,0 \pm 4,50$ и в первом периоде зрелости достигает максимального значения до $152,0 \pm 2,70$.



Рис. Железы преддверия влагалища женщины 34 лет. Тотальный препарат. Окраска метиленовым синим. Ув.×10: 1 – начальные отделы желез; 2 – стенка преддверия влагалища

Начиная со второго периода зрелого возраста количество желез постепенно уменьшается и в старческом возрасте число их снижается до $89,0 \pm 1,61$. Таким образом, количество малых желез преддверия влагалища у женщин первого периода зрелого возраста по сравнению с новорожденными возрастает в 2,8 раза ($p < 0,05$), а в старческом возрастном периоде уменьшается в 1,7 раза ($p < 0,05$).

На протяжении постнатального онтогенеза существенно меняются размеры концевых отделов желез. У новорожденных девочек длина и ширина концевой отдела желез составляет $0,19 \pm 0,01$ мм и $0,16 \pm 0,01$ мм соответственно. В первом периоде зрелого возраста железы достигают онтогенетического максимума, возрастая в 3,7 и 3,5 раза соответственно ($p < 0,05$); у женщин старческого возраста размеры желез по сравнению с периодом зрелого возраста уменьшаются в 1,6 и 1,4 раза ($p < 0,05$).

Максимальное количество изменений размеров малых желез преддверия влагалища характерно для первого периода зрелого возраста. Количество желез, по-видимому, соответ-

ствуют общему оптимальному состоянию железистого аппарата этой области, что и является морфологическим эквивалентом их более активной секреторной функции. Известно, что железы слизистой оболочки других трубчатых органов наиболее развиты в возрасте 22-35 лет, после чего начинается их постепенная возрастная инволюция [5]. Наши сведения о снижении численности и размеров концевых отделов малых желез преддверия влагалища у женщин старческого возраста согласуются с данными литературы. У долгожительниц уменьшения количества и размеров концевых отделов по сравнению с женщинами старческого возраста, по нашим данным, не наблюдается (см. таблицу).

Таблица

Наружный диаметр общего выводного протока малых желез различных отделов преддверия влагалища в постнатальном онтогенезе, мкм ($\bar{X} \pm S_x$, min-max)

Возрастные периоды и количество наблюдений	Отделы преддверия			
	Передняя треть влагалища	Средняя треть влагалища	Задняя треть влагалища	Преддверие влагалища в целом
Новорожденные (n = 6)	$20,2 \pm 0,63$ 17,3-24,4	$24,2 \pm 0,63$ 19,6-26,5	$26,5 \pm 0,82$ 20,3-29,2	$23,6 \pm 0,64$ 18,8-26,0
Грудной (n = 6)	$24,2 \pm 0,48^*$ 19,6-27,0	$28,1 \pm 0,64^*$ 22,2-32,0	$30,2 \pm 0,45^*$ 26,1-33,2	$27,5 \pm 0,59^*$ 22,7-31,9
Ранний детский (n = 5)	$26,4 \pm 0,66^*$ 23,2-29,2	$30,2 \pm 0,85$ 25,5-33,2	$32,2 \pm 0,93^*$ 26,2-35,1	$29,6 \pm 0,81$ 26,2-34,0
Первый детский (n = 6)	$27,4 \pm 0,76^*$ 23,0-30,3	$32,2 \pm 1,19$ 24,3-35,7	$34,2 \pm 1,19$ 26,4-37,1	$31,2 \pm 1,25$ 24,6-36,6
Второй детский (n = 5)	$28,5 \pm 0,87^*$ 23,4-32,5	$32,7 \pm 1,10^*$ 24,8-36,2	$34,2 \pm 1,13^*$ 27,5-38,1	$31,8 \pm 1,15$ 24,4-36,7
Подростковый (n = 6)	$30,5 \pm 1,02^*$ 23,6-34,6	$34,5 \pm 1,44^*$ 23,1-38,5	$36,3 \pm 1,17^*$ 26,4-38,7	$33,8 \pm 1,42^*$ 23,4-39,7
Юношеский (n = 7)	$34,1 \pm 0,53$ 25,0-37,2	$36,0 \pm 0,70^*$ 23,1-39,7	$38,1 \pm 0,63$ 29,0-44,0	$36,1 \pm 0,70^*$ 23,2-40,2
Первый период зрелого возраста (n = 10)	$36,7 \pm 0,56$ 26,6-40,2	$42,2 \pm 0,85$ 25,3-45,4	$43,0 \pm 0,90^*$ 32,6-54,0	$40,6 \pm 0,91$ 25,0-46,7
Второй период зрелого возраста (n = 10)	$36,8 \pm 0,56^*$ 30,2-45,2	$43,1 \pm 0,45^*$ 34,0-46,4	$44,2 \pm 0,50$ 35,0-49,2	$41,3 \pm 0,45$ 34,1-46,3
Пожилой (n = 11)	$37,5 \pm 0,52$ 30,1-46,3	$45,2 \pm 0,70^*$ 32,2-54,3	$45,0 \pm 0,71^*$ 33,3-54,7	$42,6 \pm 0,65^*$ 34,2-54,2
Старческий (n = 12)	$37,5 \pm 0,63^*$ 30,2-46,7	$45,3 \pm 0,83^*$ 32,2-54,4	$45,5 \pm 0,90$ 32,4-56,2	$42,8 \pm 0,83$ 34,4-54,4

* Разница диаметра общего выводного протока железы достоверна по сравнению с новорожденными.

Наружный диаметр общего выводного протока малых желез в различных отделах преддверия влагалища неодинаков: он увеличивается по направлению с переднего отдела в задний (см. таблицу). В постнатальном онтогенезе выводные протоки расширяются. При этом в детском и подростковом периодах выводной проток расширяется незначительно: в раннем детстве – в 1,2-1,3 раза, в подростковом возрасте – в 1,4-1,5 раза по сравнению с новорожденными девочками. В зрелом возрасте происходит значительное по сравнению с новорожденными возрастание диаметра – в 1,6-1,8 раза; в пожилом и старческом возрастах, а также у долгожительниц наружный диаметр общего выводного протока малых желез преддверия влагалища увеличивается весьма значительно – в 1,7-1,9 раза. Различия между минимальными и максимальными значениями наружного диаметра общего выводного прото-

ка малых желез преддверия влагалища (см. таблицу) связаны с индивидуальной изменчивостью желез. Различия в наружном диаметре общего выводного протока малых желез преддверия влагалища четко начинает проявляться в подростковом возрасте (16 мкм), становится более значимой в юношеском возрасте (в 17 мкм) и достигает максимума в первом периоде зрелого возраста (в 21 мкм). Во втором периоде зрелого возраста индивидуальная изменчивость показателей диаметра общего протока желез стабилизируется: в пожилом и старческом возрастах вновь возрастает. Эти данные свидетельствуют об активизации секреторной функции малых желез преддверия влагалища в подростковом периоде и ее сохранении в юношеском и зрелом возрастах.

Расширение общего выводного протока желез в пожилом и старческом периодах может расцениваться как компенсаторно-

приспособительное явление, направленное на накопление секрета при возрастной гипосекреции желез. Однако застой секрета создает условия для его инфицирования и развития воспалительных заболеваний мочеполовой системы.

Выводы

1. У новорожденных девочек железистый аппарат преддверия влагалища структурно сформирован.

2. Максимальные количество и размеры малых желез преддверия определяются в первом периоде зрелого возраста.

3. Расширение выводных протоков желез происходит последовательно на протяжении всего постнатального онтогенеза.

4. Минимальный уровень индивидуальной изменчивости размеров и количества малых желез преддверия влагалища характерен для периода новорожденности.

Сведения об авторе статьи:

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 / С.Т. Гланц. – М.: Практика, 1999. – 200 с.
2. Гусейнов Б.М. Морфологические особенности желез и лимфоидных структур трахеи и главных бронхов у человека в постнатальном онтогенезе и в эксперименте у крыс при воздействии водных процедур с разным солевым составом: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Баку, 2011. – 40 с.
3. Гусейнова Г.А. Структурно-функциональная характеристика и особенности морфогенеза желез и лимфоидных образований мочевого пузыря в постнатальном онтогенезе в норме и в эксперименте: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Баку, 2011. – 40 с.
4. Джаббарова Н.Р. Морфологическая характеристика желез женского мочеиспускательного канала в постнатальном онтогенезе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Баку, 2008. – 21 с.
5. Сапин, М.Р. Малые железы пищеварительной и дыхательной систем / М.Р. Сапин, В.Б. Шадлинский, Д.Б. Никитюк. – Элиста: АПП «Джангар», 2000. – 137 с.
6. Многоклеточные железы стенок пищеварительной и дыхательной систем: вопросы функциональной морфологии / Никитюк Д.Б. [и др.] – Воронеж: Изд-во Научная книга, 2017. – 278 с.
7. Синельников, Р.Д. Материалы к макромикроскопии вегетативной нервной системы и желез слизистых оболочек и кожи / Р.Д. Синельников. – М.: Медгиз, 1948. – 408 с.
8. Турчак, А.В. Причины возникновения рецидивов рака вульвы и перспективы их лечения / А.В. Турчак // Онкология. – 2009. – № 2. – С.158-160.
9. Шадлинский, В.Б. Макромикроскопическая анатомия желез желчного пузыря в постнатальном онтогенезе / В.Б. Шадлинский, М.К. Аллахвердиев, Д.Б. Никитюк // Морфологические ведомости. – 2005. – № 1 – 2. – С.130-131.
10. Campaner A. Vulvar melanoma: relevant aspects in therapeutic management / A.Campaner [et al]. // An. Bras. Dermatol. – 2017, – Vol. 92, №3. – P.398-400
11. Fujimine-Sato A.. Eccrine porocarcinoma of the vulva: a case report and review of the literature / A.Fujimine-Sato [et al]. // J. Med. Case Rep. – 2016, – Vol.10, №1, – P.319

REFERENCES

1. Glants S.T. Mediko-biologicheskaya statistika: Perevod s angliyskogo yazyka / Pod redaktsiey N.E.Buzikashvili i D.V.Samoylova / S.T. Glants. – M.: Praktika.1999. 200p. (In Russ).
2. Guseynov B.M. Morfologicheskie osobennosti zhelez i limfoidnykh struktur trakhei i glavnykh bronkhov u cheloveka v postnatal'nom ontogeneze i v eksperimente u krysa pri vozdeystvii vodnykh protsedur s raznym solevym sostavom: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Baku, 2011. 40p. (In Russ).
3. Guseynova G.A. Strukturno-funktsional'naya kharakteristika i osobennosti morfogeneza zhelez i limfoidnykh obrazovaniy mochevogo puzyrya v postnatal'nom ontogeneze v norme i v eksperimente: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Baku, 2011. 40p. (In Russ).
4. Dzhabbarova N.R. Morfologicheskaya kharakteristika zhelez zhenskogo mocheispuksatel'nogo kanala v postnatal'nom ontogeneza: avtoref.dis.....kand. med.nauk. Baku, 2008. 21p. (In Russ).
5. Sapin M.R. Shadlinskiy V.B., Nikityuk D.B.. Malye zhelezy pishchevaritel'noy i dykhatel'noy sistemy. Elista: APP «Dzhangar», 2000. 137p. (In Russ).
6. Nikityuk D.B. Kolesnikov L.L., Shadlinskiy V.B. [et al.] Mnogokletochnye zhelezy stenok pishchevaritel'noy i dykhatel'noy sistem: voprosy funktsional'noy morfologii. Voronezh: Izd-vo Nauchnaya kniga, 2017. 278p. (In Russ).
7. Sinel'nikov R.D. Materialy k makro-mikroskopii vegetativnoy nervnoy sistemy i zhelez slizistykh obolochek i kozhi. M: Medgiz. 1948, 408p. (In Russ).
8. Turchak A.V. Prichiny vozniknoveniya retsidivov raka vul'vy i perspektivy ikh lecheniya / A.V.Turchak. Onkologiya. 2009; 2:158-160 (In Russ).
9. Shadlinskiy V.B., Allahverdiev M.K., Nikityuk D.B. Makromikroskopicheskaya anatomiya zhelez zhelchnogo puzyrya v postnatal'nom ontogeneze. Morfologicheskie vedomosti. 2005;1-2:130-131 (In Russ).
10. Campaner A., Fernandes G., Cardoso F. [et all.] Vulvar melanoma: relevant aspects in therapeutic management. An. Bras. Dermatol. 2017; 92(3): 398-400
11. Fujimine-Sato A., Toyoshima M., Shigeta S., [et al.] Eccrine porocarcinoma of the vulva: a case report and review of the literature. J. Med. C

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 617-089

© Коллектив авторов, 2019

Н.В. Раянов, Р.М. Хамидуллин, Р.Н. Раянов, Р.Н. Раянова
**ОСТРАЯ ОБТУРАЦИОННАЯ ТОНКОКИШЕЧНАЯ НЕПРОХОДИМОСТЬ,
 ОБУСЛОВЛЕННАЯ ТРИХОБЕЗОАРОМ ПОДВЗДОШНОЙ КИШКИ**
ГБУЗ РБ «Городская больница», г. Нефтекамск

В статье приведен редкий клинический вариант локализации трихобезоара в подвздошной кишке, с развитием острой обтурационной непроходимости тонкого кишечника. Безоары кишечника встречаются редко. Данная патология чаще всего наблюдается у детей (девочек), имеющих привычку сосать и проглатывать собственные волосы или шерсть и страдающих трихотилломанией на фоне психической травмы и стресса. После попадания волос в большом количестве и их обработки желудочным соком комок волос приобретает клейкость и к нему быстро налипают пищевые массы. Большинство безоаров формируются в желудке или двенадцатиперстной кишке (ДПК). В результате постепенно формируется плотный конcrement. Трихобезоар не переваривается и, продвигаясь по кишечнику, может спровоцировать острую обтурационную кишечную непроходимость.

Ключевые слова: трихобезоар кишечника, острая обтурационная непроходимость.

N.V. Rayanov, R.M. Khamidullin, R.N. Rayanov, R.N. Rayanova
**ACUTE OBSTRUCTIVE SMALL INTESTINAL OBSTRUCTION
 DUE TO THE ILEUM TRICHOBEZOAR**

The article provides a rare clinical of localization of trichobezoar in the ileum, which caused acute obstructive obstruction of the small intestine. Hair balls of the intestine are rare. This pathology is most often observed in children (girls) who have a habit of sucking and swallowing their own hair or wool, suffering from trichotillomania on the background of mental depression. After hair in large quantities are processed with gastric juice, the lump becomes sticky. Due to this, food masses quickly stick to it. Thus, a dense calculus is gradually formed. Trichobezoar without digesting, begins to move into the intestine and can provoke acute pain and blockage of the intestine, thereby causing acute intestinal obstruction.

Key words: intestinal trichobezoar, acute obstruction.

Безоары кишечника встречаются редко. Данная патология чаще всего наблюдается у детей (девочек), имеющих привычку сосать и проглатывать собственные волосы или шерсть и страдающих трихотилломанией на фоне психической травмы и стресса. Проглоченные волосы склеиваются после обработки желудочным соком, образуя комок на котором абсорбируются пищевые массы. Большинство безоаров формируются в желудке или двенадцатиперстной кишке (ДПК). Длительное время трихобезоар, находящийся в желудке или кишечнике, не вызывает клинической патологии. Клиническая картина при данной патологии зависит от веса, природы, локализации безоаров, времени их нахождения в желудке или кишечнике. Однако после того как трихобезоар приобретает значительный размер, появляются сильные боли в животе, неприятный запах изо рта, общая слабость, быстрая утомляемость, потеря веса и развитие железодефицитной анемии. Трихобезоар кишечника может быть причиной острой обтурационной тонкокишечной непроходимости [3,5,8].

В диагностике этой патологии большое значение имеет история жизни детей. Следует выяснить у родителей, имеет ли ребенок склонность к проглатыванию волос, шерсти, пластика, жвачек. При объективном осмотре обра-

щают внимание на бледность кожных покровов. При пальпации живота можно обнаружить плотное образование в желудке или кишечнике, принимая его за опухоль или инфильтрат. Основными методами диагностики трихобезоаров являются ультразвуковое или томографическое исследования органов брюшной полости. Лечение плотных и больших безоаров в основном хирургическое [5-7,9].

Клинический случай локализации трихобезоара подвздошной кишки, осложненный острой кишечной непроходимостью.

В хирургическое отделение Нефтекамской городской больницы Республики Башкортостан поступила больная Т. 8 лет (история болезни – №12980) с жалобами со слов матери на схваткообразные боли в правой половине живота, метеоризм, тошноту и рвоту. Из анамнеза выяснили, что у ребёнка длительное время отмечаются общая слабость и плохой аппетит. Состояние ухудшилось в последние 4 дня, когда возникли боли в правой половине живота, вздутие, рвота и задержка стула. Подобные боли наблюдались и ранее. Обратились к педиатру и хирургу по месту жительства два дня назад, на момент осмотра острой хирургической патологии не выявлено.

Анамнез жизни ребенка. Девочка родилась от первой беременности, массой 3200 г,

до года находилась на грудном вскармливании. Росла и развивалась соответственно возрасту. Перенесенные заболевания: респираторно-вирусные инфекции, железодефицитная анемия. При беседе с матерью выяснили, что дочь временами сосала и проглатывала свои волосы.

При осмотре состояние больной тяжёлое, обусловленное болевым синдромом. Больная часто придерживала свой живот из-за боли. Сознание ясное, астенического телосложения. Кожные покровы и видимые слизистые сухие, выраженная бледность кожных покровов. Температура тела 37 °С. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Со стороны костно-мышечной системы патологии не обнаружено. Грудная клетка нормостенической формы, дыхание через нос свободное, аускультативно над легкими дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания – 18 движений в минуту. Тоны сердца громкие, ритмичные, патологических шумов не выслушивается. Частота сердечных сокращений – 98 ударов в минуту, артериальное давление – 100 и 50 мм рт. ст. Язык влажный, слегка обложен беловатым налетом. При осмотре живот овальной формы, слегка вздут в правой половине, мягкий при пальпации, урчит, в правой подвздошной области пальпируется слегка болезненное опухолевидное образование, напоминающее инфильтрат. Симптомы раздражения брюшины (Ситковского, Ровзинга, Щеткина–Блюмберга) слабо положительные. Со слов больной газы отходят с трудом, стула не было более 3-х дней. Мочится свободно, мочеиспускание безболезненное.

Выполнена обзорная рентгенография органов брюшной полости, на которой обнаружены увеличенные петли кишечника с горизонтальными уровнями жидкости (чаши Клойбера). Общий анализ крови: гемоглобин – 90 г/л, эритроциты – $4,34 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $9,4 \times 10^9$ /л, гематокрит – 36,3%.

Биохимический анализ крови: общий белок – 75,60 г/л, альбумин – 43,10 г/л, АЛТ – 16,20 Ед/л, АСТ – 32,70 Ед/л, креатинин – 40,60 мкмоль/л.

Общий анализ мочи: удельный вес мочи – 1022, белок – отрицательный, лейкоциты – 2-3 в поле зрения, соли оксалаты – ++.

Учитывая жалобы больной на боли в животе, тошноту, рвоту, вздутие живота, выявленное при объективном осмотре опухолевидное инфильтративное образование в правой подвздошной области с положительными симптомами раздражения брюшины, был выставлен предварительный диагноз: острый аппендицит, инфильтрат брюшной полости.

Больная после кратковременной предоперационной подготовки прооперирована под общим наркозом.

Доступом в правой подвздошной области Волковича–Дьяконова вскрыта брюшная полость. При этом в рану выделилась в большом количестве серозная жидкость – из малого таза ее удалено до 500 мл. При осмотре червеобразный отросток не изменен. При дальнейшей ревизии брюшной полости в просвете подвздошной кишки обнаружено плотное образование. Для полной ревизии данного образования рана передней брюшной стенки расширена, в просвете подвздошной кишки обнаружено образование размерами 8,0×5,0×1,5 см, полностью обтурирующее просвет кишки. Вышележащие отделы тонкой кишки раздуты, толстая кишка спавшаяся, стенка подвздошной кишки истончена. При вскрытии просвета подвздошной кишки обнаружен темно-коричневого цвета трихобезоар каменистой плотности с неприятным запахом, который находился в правом илеоцекальном углу. Трихобезоар был удален (см. рисунок).



Рис. Трихобезоар кишечника (макропрепарат)

Макроскопически трихобезоар представлял собой комок, состоящий из волос, каменистой плотности с неприятным запахом. На рану подвздошной кишки наложены двухрядные швы. При дальнейшей ревизии брюшной полости другой патологии не обнаружено. Рана была ушита, наложена асептическая повязка.

Заключительный клинический диагноз пациентки: острая обтурационная тонкокишечная непроходимость, обусловленная трихобезоаром. Сопутствующий диагноз: железодефицитная анемия средней степени тяжести. Послеоперационный период протекал без осложнений, температура тела не повышалась. Швы сняты через 8 суток, рана зажила первичным натяжением. Больная в удовлетворительном состоянии выписана домой для амбулаторного наблюдения у хирурга. Лечение железодефицитной анемии проводилось амбулаторно по рекомендации гематолога.

Пациентке была рекомендована консультация детского психиатра.

Выводы

1. Трихобезоар кишечника – редко встречающееся заболевание у детей, осложнением которого является острая обтурационная непроходимость кишечника.

2. При диагностике данного заболевания важно обратить внимание на анамнестические данные, в том числе пищевые привычки ребенка. Основными методами определения трихобезоаров являются ультразвуковое и компьютерно-томографическое исследования брюшной полости.

Сведения об авторах статьи:

Раянов Наил Вакилович – к.м.н., детский хирург ГБУЗ РБ «Городская больница». Адрес: 452699, г. Нефтекамск, ул. Парковая, 31. E-mail: rayanov56@mail.ru.

Хамидуллин Разиф Мулланурович – хирург ГБУЗ РБ «Городская больница». Адрес: 452699, г. Нефтекамск, ул. Парковая, 31. E-mail: hamidullin57@mail.ru.

Раянов Руслан Наилевич – детский хирург ГБУЗ РБ «Городская больница». Адрес: 452699, г. Нефтекамск, ул. Парковая, 31. E-mail: ruslanraianov@mail.ru.

Раянова Регина Наилевна – врач-педиатр ГБУЗ РБ «Городская больница». Адрес: г. Нефтекамск, ул. Парковая, 31. E-mail: rayanova85@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бебуришвили, А.Г. Инородные тела желудочно-кишечного тракта: учебно-методическое пособие для врачей-интернов, клинических ординаторов, хирургов и эндоскопистов / А.Г. Бебуришвили, В.В. Мандрико, А.Н. Акинчиц. – Волгоград: Изд-во ВОЛГМУ, 2007. – 230 с.
2. Вечеркин, В.А. Безоары у детей, ошибки в диагностике и осложнения/ В.А. Вечеркин [и др.] //Детская хирургия. – 2019. – Т 23, № 1. – С. 60-62.
3. Давидов, М.И. Этиопатогенез формирования безоаров у детей и их профилактика/ М.И. Давидов, О.Е. Никонова // Медицинский альманах. – 2016. – № 2. – С. 91-94.
4. Диденко, О.А. Редкая причина кишечной непроходимости/ О.А. Диденко, Д.И. Узакбаева, Н.В. Смирнов //Анналы хирургии. – 2005. – № 4. – С. 71-72.
5. Доржиев, Б.Д. Трихобезоары в хирургической практике по материалам ДХО ГКБСМП им. В.В.Анганова г. Улан-Уде / Б.Д. Доржиев// Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2009. – № 2 (66). – С. 239-240.
6. Елова, М.М. Трихобезоары желудка и тонкой кишки у детей/ М.М. Елова [и др.] //Новости хирургии. – 2012. – Т. 20, № 2. – С. 311-313.
7. Мкртычева, Т.Э. Трихобезоар подвздошной кишки/ Т.Э. Мкртычева, А.П. Саламаха, А.А. Шахзадьянц //Детская хирургия. – 2004. – № 4. – С. 48-49.
8. Соколов, Ю.Ю. Безоары желудочно-кишечного тракта у детей/ Ю.Ю. Соколов, М.И. Давидов //Педиатрия. – 2010. – № 2. – С. 60-65.
9. Щербак, В.А. Два случая трихобезоаров у девочек/ В.А. Щербак, С.Г. Гаймоленко, В.Г. Черданцева //Вопросы современной педиатрии. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 311-314.

REFERENCES

1. Beburishvili, A.G. Inorodnye tela zheludochno-kishechnogo trakta (uchebno-metodicheskoe posobie dlya vrachej-internov, klinicheskikh ordinatov, hirurov i ehndoskopistov) / A.G. Beburishvili, V.V. Mandriko, A.N. Akinchic. – Volgograd: Izdatel'stvo VOLGMU, 2007. – 230 s. [In Russ].
2. Vecherkin, V.A. Bezoary u detej, oshibki v diagnostike i oslozhneniya/V.A. Vecherkin [i dr.] //Detskaya hirurgiya. – 2019. – T. 23. – № 1. – S. 60-62. [In Russ].
3. Davidov, M.I., Nikonova O.E. EHtiopatogenez formirovaniya bezoarov u detej i ih profilaktika/ M.I. Davidov, O.E. Nikonova // Medicinskij al'monah. – 2016. – № 2. – S. 91-94. [In Russ].
4. Diden'ko, O.A. Redkaya prichina kishechnoj neprohodimosti/ O.A. Diden'ko, D.I. Uzakbaeva, N.V. Smimov //Annaly hirurgii. – 2005. – № 4. – S.71-72. [In Russ].
6. Dorzhiev, B.D. Trihobezoary v hirurgicheskoy praktike po materialam DHO GKBSMP im. V.V.Anganova g.Ulan-Ude / B.D. Dorzhiev// Byulleten' VSNC SO RAMN. – 2009. – № 2 (66). – S.239-240. [In Russ].
7. Elova, M.M. Trihobezoary zheludka i tonkoj kishki u detej/ M.M. Elova [i dr.] //Novosti hirurgii. – 2012. – № 2. – T. 20. – S.311-313. [In Russ].
8. Mkrtycheva, T.EH. Trihobezoar podvzdoshnoj kishki/ T.EH. Mkrtycheva, A.P.Salamaha, A.A. SHahzad»yanc //Detskaya hirurgiya. – 2004. – № 4. – S.48-49. [In Russ].
9. Sokolov, YU.YU., Davidov M.I. Bezoary zheludochno kishechnogo trakta u detej/ YU.YU. Sokolov, M.I. Davidov //Pediatriya. – 2010. – № 2. – S.60-65. [In Russ].
10. SHCHerbak, V.A. Dva sluchaya trihobezoarov u devochek/ V.A. SHCHerbak, S.G. Gajmolenko, V.G. CHerdanceva //Voprosy sovremennoj pediatrii. – 2016. – T. 15. – № 3. – S. 311-314. [In Russ].

А.М. Сулейманов¹, М.Б. Убайдуллаев², А.Н. Питюк¹, Г.М. Агайдарова¹**МУКОЦЕЛЕ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОЙ ПАЗУХИ:
ДИАГНОСТИКА, КЛИНИКА, ЛЕЧЕНИЕ**¹ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница № 21», г. Уфа²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

В статье приводится описание редкого случая мукоцеле (кистовидное растяжение) верхнечелюстной пазухи с выраженной клиникой у двух пациенток женского пола. Диагностика основана на предоперационных обследованиях: обследование полости рта, цитологическое исследование, рентгенография придаточных пазух носа, компьютерная томография костей лицевого скелета. В обоих случаях были отмечены жалобы на нарушение зрения в виде снижения его остроты и диплопии. Результаты гистологического исследования, полученные после хирургического лечения, позволили подтвердить диагноз. Оперативное лечение проводилось под общим обезболиванием. Приведенный случай кистовидного растяжения верхнечелюстной пазухи интересен тем, что пациентка обратилась к челюстно-лицевым хирургам после безуспешного лечения у окулиста по месту жительства через два года после появления симптомов заболевания. При жалобе больного на диплопию рекомендуется в первую очередь провести компьютерную томографию придаточных пазух носа.

Ключевые слова: верхнечелюстная пазуха, диплопия, кистовидное растяжение, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, мукоцеле.

A.M. Suleymanov, M.B. Ubaydullaev, A.N. Pityuk, G.M. Agaidarova

**MAXILLARY SINUS MUCOCELE:
DIAGNOSIS, CLINICAL COURSE, TREATMENT**

The article describes a rare case of mucocele (cystic stretching) of the maxillary sinus with a pronounced clinical picture in two female patients. Diagnostics is based on preoperative examinations: oral cavity examination, cytology, X-ray of the paranasal sinuses and computed tomography of the bones of the facial skeleton. In both cases, complaints of visual impairment were noted in the form of a decrease in its acuity and diplopia. The results of the histological study obtained after the surgical study allowed us to confirm the diagnosis. Surgical treatment was performed under general anesthesia. This case of cystic stretching of the maxillary sinus is interesting because the patient turned to the maxillofacial surgeons after unsuccessful treatment by an ophthalmologist two years after the onset of symptoms. When a patient complains about diplopia, it is recommended to make a CT scan of the paranasal sinuses.

Key words: maxillary sinus, diplopia, cystic stretching, computed tomography, MRI, mucocele.

Мукоцеле – кистовидное растяжение околоносовых пазух, образующееся в результате обструкции их естественных соустьев. Блокада соустьев приводит к накоплению слизи в придаточных пазухах носа невоспалительного характера и деформации кости. По данным литературы [1,2] мукоцеле в верхнечелюстной пазухе локализуется редко – частота составляет около 10% случаев. Мукоцеле, доброкачественное новообразование с медленным и экспансивным ростом, вызывает истончение и рассасывание костного вещества стенок придаточных пазух носа [2,3].

Основными жалобами больных являются: головные боли, двоение в глазах, головокружение. В некоторых случаях больные жалуются на нарушения носового дыхания и остроты зрения. В нашей практике мы наблюдали два случая кистовидного растяжения околоносовых пазух с выраженной симптоматикой нарушения зрения.

Приводим клиническое наблюдение:

Больная Г. 63 лет была госпитализирована на плановое оперативное лечение в отделение челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ РБ ГKB № 21 г. Уфы 17.04.2001 г. с диагнозом мукоцеле левой верхнечелюстной пазухи.

Жалоба больной – затрудненность носового дыхания слева. В октябре 1999 г. заметила двоение в глазах, лечилась в декабре по поводу глаукомы у окулиста поликлиники по месту жительства. Беспокоили головная боль, ноющие боли в верхней челюсти.

Внутриглазное давление составляло OD/OS 37 и 49 мм рт. ст. соответственно. Ввиду появления экзофтальма пациентка в марте 2001 г. направлена на проведение компьютерной томографии (КТ) придаточных пазух носа. Консультирована оториноларингологом, онкологом клинического республиканского онкологического диспансера (КРОД). После пункции левой верхнечелюстной пазухи диплопия исчезла. Пациентка направлена в ГKB № 21 для дальнейшего лечения.

Общее состояние на момент осмотра удовлетворительное. Сознание ясное. Положение тела активное. Кожные покровы физиологической окраски. Тоны сердца ритмичные, АД – 120/80 мм рт. ст., ЧСС – 78 ударов/мин. Из перенесенных заболеваний отмечает простудные заболевания.

Местный статус: лицо асимметричное за счет деформации левой подглазничной

и скуловой областей. Определяются умеренно выраженный экзофтальм слева, отечность век, лагофтальм слева. Кожа лица физиологической окраски. Слизистая оболочка полости рта светло-розовая, влажная. Внутриглазное давление – OD/OS 22 и 33 мм рт. ст. соответственно. Зубная формула

0 0	0 0 0 0
1.8 1.7 1.6 1.5 1.4 1.3 1.2 1.1	2.1 2.2 2.3 2.4 2.5 2.6 2.7 2.8
4.8 4.7 4.6 4.5 4.4 4.3 4.2 4.1	3.1 3.2 3.3 3.4 3.5 3.6 3.7 3.8
0	0 0

При анализе данных серии КТ придаточных пазух носа (рис. 1, 2) определялось интенсивное затемнение округлой формы с четкими контурами, располагающееся в левой верхнечелюстной пазухе и частично в носовой полости и левой орбите, величиной около 5×6 см. В предоперационном периоде проведены исследования: общий анализ крови от 10.04.2001 г.: эритроциты – $4,8 \times 10^{12}/л$, Нв – 130 г/л, тромбоциты – $200 \times 10^9/л$; лейкоциты – $5,7 \times 10^9/л$, СОЭ – 10 мм/ч; лейкоформула: сегментоядерные нейтрофилы – 57, эозинофилы – 1, лимфоциты – 40, моноциты – 2.

Биохимический анализ крови от 10.04.2001 г.: общий белок – 79 г/л; мочевины – 7,7 ммоль/л, билирубин общий – 9,7 мкмоль/л. Анализ мочи от 14.04.2001 г.: уд. вес – 1010, реакция кислая. Спирография от 17.04.2001 г.: вентиляционная функция легких в пределах нормы. ЭКГ от 14.04.2001 г.: синусовый ритм, электрическая ось сердца не отклонена, гипертрофия миокарда левого желудочка.

19.04.2001 г. под эндотрахеальным наркозом произведена операция гайморотомии слева: произведены разрез слизистой оболочки переходной складки верхней челюсти слева и трепанация передней стенки верхнечелюстной пазухи в области клыковой ямки. Выявлена деформация передней стенки верхнечелюстной пазухи. Полость гайморовой пазухи полностью заполнена образованием кистозного характера. Оболочка кисты (4×4 см) выделена со стенок пазухи, представляет собой рыхлую структуру. Макропрепарат направлен на гистологическое исследование.

Гистологическое заключение оболочки кисты № 19443-54 от 26.04.2001 г.: хронический гайморит с участками метаплазии железистого эпителия.

Послеоперационный период без осложнений. Больная жалоб не предъявляет. Выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение врача-оториноларинголога по месту жительства.



Рис. 1. Больная Г. 63 лет. Компьютерная томография верхнечелюстной пазухи. Определяется затемнение округлой формы с четкими контурами, располагающееся в левой верхнечелюстной пазухе

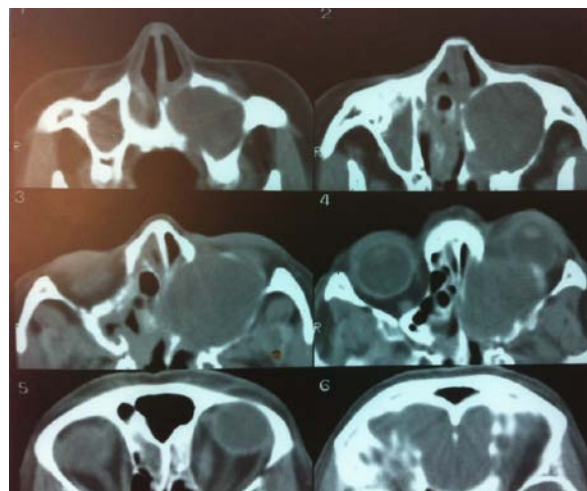


Рис. 2. Больная Г. 63 лет. Компьютерная томография придаточных пазух носа, орбиты в аксиальной проекции. Определяется выраженный экзофтальм слева

Таким образом, несмотря на жалобы о нарушении носового дыхания и зрения, диагноз установлен только после КТ-исследования.

Второе клиническое наблюдение:

Больная А. 31 года была госпитализирована на плановое оперативное лечение в отделение челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ РБ ГКБ № 21 г. Уфы 14.11.2001 г. с диагнозом киста левой верхнечелюстной пазухи.

Жалобы больной на тянущие, ноющие боли в правой подглазничной и лобной областях. Отмечает снижение остроты зрения. Болеет около двух лет. За медицинской помощью обратилась в октябре 2001 г. После проведенной магнитно-резонансной томографии (МРТ) верхнечелюстной пазухи выявлены гиперинтенсивный сигнал в режиме T2 и изointенсивный сигнал в режиме T1, расположенные по задней и латеральной стенкам, округлой формы с четкими, ровными контурами, размерами 1,8×2,1×1,8 см.

Из перенесенных заболеваний больная отмечает простудные. Общее состояние на момент осмотра удовлетворительное. Сознание ясное. Кожные покровы физиологической окраски. Тоны сердца ритмичные, АД – 110/80 мм рт. ст., ЧСС – 80 ударов/мин.

Местный статус: лицо симметричное. Кожа лица физиологической окраски. Движения в височно-нижнечелюстном суставе не нарушены. Язык чистый, влажный. Слизистая оболочка полости рта светло-розовая, влажная. Зубная формула

0 кик	0 кк 00
1.8 1.7 1.6 1.5 1.4 1.3 1.2 1.1	2.1 2.2 2.3 2.4 2.5 2.6 2.7 2.8
4.8 4.7 4.6 4.5 4.4 4.3 4.2 4.1	3.1 3.2 3.3 3.4 3.5 3.6 3.7 3.8
0	к 00 к

На рентгенограмме придаточных пазух носа от 14.11.2001 г. определяется куполообразное, полукруглое затемнение поля левой верхнечелюстной пазухи. В предоперационном периоде проведены исследования: общий анализ крови от 15.11.2001 г.: эритроциты – $4,4 \times 10^{12}/л$, Нв – 145 г/л, тромбоциты – $187 \times 10^9/л$; лейкоциты – $4,0 \times 10^9/л$, СОЭ – 12 мм/ч; лейкоформула: сегментоядерные нейтрофилы – 48, эозинофилы – 2, лимфоциты – 46, моноциты – 4.

Биохимический анализ крови от 01.11.2001 г.: общий белок – 74 г/л, мочевины – 5,46 ммоль/л, билирубин общий – 7,0 мкмоль/л, кренины – 79 мкмоль/л. Анализ мочи от 01.11.2001 г.: уд. вес – 1016, реакция кислая. ЭКГ от 01.11.2001 г.: синусовый ритм, электрическая ось сердца не отклонена.

16.11.2000 г. под эндотрахеальным наркозом произведена операция цистгайморотомия слева: произведены разрез слизистой оболочки переходной складки верхней челюсти слева и трепанация передней стенки верхнечелюстной пазухи в области клыковой ямки. В полости верхнечелюстной пазухи обнаружено кистозное образование $3,0 \times 3,0$ см бледно-розового цвета, прилегающее к её латеральной стенке. Из полости кисты эвакуирована прозрачная жидкость. Оболочка кисты выделена со стенки пазухи и направлена на гистологическое исследование.

Гистологическое заключение оболочки кисты № 49878-79 от 22.11.2001 г.: мукоцеле верхнечелюстной пазухи.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Жалоб больная не предъявляет. Выписана 30.11.2011 г. в удовлетворительном состоянии под наблюдение врача-оториноларинголога поликлиники по месту жительства.

Выводы

Обе пациентки имели жалобы на нарушение бинокулярного зрения в одном случае и снижение остроты зрения в другом. Характерными были жалобы на головные боли, боли в области верхней челюсти с анамнезом заболевания два года. При сочетании нарушений зрения и носового дыхания компьютерная томография придаточных пазух носа является наиболее оптимальным инструментом диагностики мукоцилиарных кист.

Сведения об авторах статьи:

Сулейманов Азат Мудасирович – к.м.н., зав. отделением челюстно-лицевой хирургии ГKB № 21. Адрес: 450071, г. Уфа, ул. Лесной проезд, 3. E-mail: Suleimanov_azat@mail.ru.

Убайдуллаев Мухаммадхон Бурханович – д.м.н., профессор кафедры хирургической стоматологии БГМУ. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3, e-mail: doctorumb@yandex.ru.

Питюк Аэлита Николаевна – врач-рентгенолог ГБУЗ РБ ГKB № 21. Адрес: 450071, г. Уфа, ул. Лесной проезд, 3. Тел. 8(347) 246-53-40.

Агайдарова Гульмира Мукамбеткалеевна – врач челюстно-лицевой хирург ГБУЗ РБ ГKB № 21. Адрес: 450071, г. Уфа, ул. Лесной проезд, 3. E-mail: gulmir.ag@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аллаhverдиев, С.А. Выбор оптимального хирургического доступа при кистах верхнечелюстных пазух /С.А. Аллаhverдиев, А.С. Лопатин // Российская ринология. – 2010. – № 1. – С. 32-35.
2. Гюсан, А.О. Хирургическое лечение кист верхнечелюстных пазух /А.О. Гюсан, А.Х. Ламкова // Российская ринология. – 2009. – №2. – С. 29.
3. Пискунов, С.З. Совершенствование хирургического лечения кистовидного растяжения околоносовых пазух /С.З. Пискунов, А.В. Алексеев, Е.И. Курятин // Российская ринология. – 2012. – № 2. – С. 19-20.

REFERENCES

1. Allahverdiev S.A., Lopatin A.S. Vybor optimal'nogo hirurgicheskogo dostupa pri kistah verhnchelyustnyh pazuh // Rossijskaya rinologiya. – 2010. – № 1. – S. 32-35. [In Russ].
2. Gyusan A.O., Lamkova A.H. Hirurgicheskoe lechenie kist verhnchelyustnyh pazuh // Rossijskaya rinologiya. – 2009. – № 2. – S. 29. [In Russ].
3. Piskunov S.Z., Alekseev A.V., Kuryatina E.I. Sovershenstvovanie hirurgicheskogo lecheniya kistovidnogo rastyazheniya okolonosovyh pazuh // Rossijskaya rinologiya. – 2012. – № 2. – S. 19-20. [In Russ].

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616-053.32-07

© Коллектив авторов, 2019

В.Р. Амирова^{1,2}, А.Я. Валиуллина¹, А.А. Залалова¹, О.В. Рыбалко² СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ, РОДИВШИХСЯ НЕДОНОШЕННЫМИ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ «Республиканский клинический перинатальный центр»

Минздрава России, г. Уфа

Проблема недоношенных детей является одной из наиболее актуальных в современной педиатрии. Частота преждевременного рождения детей в развитых странах мира составляет 512,5% и в последние годы имеет тенденцию к росту. Проблема недоношенности носит четко выраженный медико-социальный характер: на сегодняшний день вклад недоношенных новорожденных в неонатальную смертность составляет 70%, а заболеваемость – 75%. С накоплением опыта выхаживания и лечения недоношенных новорожденных отмечается прогрессивное снижение потерь среди этих детей. В этой связи серьезную озабоченность педиатров вызывает состояние здоровья, частота нарушений развития и инвалидизации преждевременно родившихся детей в отдаленные периоды детства.

Изучение показателей здоровья преждевременно родившихся детей в дошкольном возрасте представляет особый интерес не только для педиатров, но и для педагогов и родителей. Однако в современной литературе весьма скудно представлена информация о физическом и соматическом здоровье и психосоциальной зрелости дошкольников, родившихся недоношенными. В этой статье приведены литературные источники по данной проблеме.

Ключевые слова: дети, здоровье, качество жизни, недоношенные дети.

V.R. Amirova, A.Ya. Valiullina, A.A. Zalalova, O.V. Rybalko

THE HEALTH STATUS OF PRETERM BABIES IN THE FIRST YEAR OF LIFE

The problem of premature babies is one of the most urgent in modern pediatrics. The rate of premature births in the developed world is 512.5% and has been rising in recent years. The problem of prematurity is of a clearly expressed medical and social nature: to date, the contribution of premature infants to neonatal mortality is 70%, and the incidence is 75%. With the accumulation of experience in nursing and treatment of premature infants, there is a progressive reduction in losses among these children. In this regard, a serious concern of pediatricians is the state of health, the frequency of developmental disorders and disability of prematurely born children in remote periods of childhood.

The study of health indicators of prematurely born children in preschool age is of particular interest not only for pediatricians, but also for teachers and parents. However, in the modern literature there is very little information about physical, somatic health and psychosocial maturity of pre-school children born prematurely. This article presents the data of literary sources on this problem.

Key words: children, health, quality of life, premature babies.

Недоношенные дети представляют собой одну из важнейших проблем здравоохранения во всем мире. Актуальность изучения данной темы в Российской Федерации существенно возросла в последнее время в связи с внедрением новых критериев живорождения, рекомендуемых ВОЗ [3,4,32].

Сегодня в большинстве промышленно развитых стран мира недоношенными рождается 5-12,5% детей. По данным ВОЗ частота рождения детей недоношенными составляет более 10% (около 15 миллионов детей ежегодно), а в некоторых наиболее бедных регионах планеты этот показатель может достигать 20%. В Российской Федерации в последние десятилетия не менее 9-10% детей рождаются недоношенными и с низкой массой тела [7].

Увеличение удельного веса недоношенных детей в популяции в последние годы происходит преимущественно за счет детей, родившихся после 32 недель гестации [43]. Намечившаяся в последние годы тенденция к увеличению числа недоношенных новорож-

денных в США и странах Европейского союза в определенной степени связана с ростом случаев сокращения продолжительности гестации при беременностях, наступивших вследствие использования современных репродуктивных технологий [41].

Рождение ребенка недоношенным сопровождается существенным увеличением неонатальной заболеваемости и смертности. При этом выживаемость, заболеваемость, дальнейший рост и развитие недоношенного ребенка зависят не только от срока преждевременных родов, но и от эффективности медицинской помощи на всех этапах выхаживания недоношенных детей [18,25,28,31,34,35,]. В настоящее время показатели выживаемости недоношенных новорожденных в развитых странах составляют более 90% в группе детей с массой 1000-1500 г, 80% – в группе детей с массой 750-1000 г, 50% – в группе детей с массой менее 750 г при рождении [5].

Однако накопленный опыт отечественной и мировой медицины указывает на то, что

большая часть недоношенных детей, выписанных из стационаров, имеют различные проблемы со здоровьем, в том числе в отдаленные периоды жизни [6,15,21,22,]. Большинству из них необходимо продолжительное медицинское наблюдение для профилактики и лечения различной патологии, прежде всего неврологической (нейросенсорные нарушения, ДЦП), а также бронхолегочная дисплазия (БЛД), патологии глаз, проблем, вызванных задержкой роста и развития, инфекционных заболеваний и многочисленных функциональных нарушений [39,42].

Физическое развитие детей первого года жизни, родившихся недоношенными

На сегодняшний день актуальной остается проблема изучения состояния здоровья недоношенных детей на первом году жизни, что в том числе связано с успехами, достигнутыми в деле выхаживания новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела [11,31].

Оценка физического развития младенцев – это основной этап в анализе состояния их здоровья [14]. Большую практическую значимость представляет изучение закономерностей физического развития преждевременно родившихся детей в постнатальном онтогенезе. Однако имеющиеся в литературе данные об особенностях роста и развития этих детей на первом году жизни противоречивы.

Известно, что отставание в физическом развитии в раннем возрасте сопровождается преждевременно рожденных детей вне зависимости от срока гестации на момент рождения. Однако показатели физического развития редко достигают популяционных нормативов и в последующие возрастные периоды [6].

Основной целью на ранних этапах выхаживания недоношенных детей является достижение к 40 неделям постконцептуального возраста массо-ростовых показателей, соответствующих таковым для здоровых доношенных новорожденных. По мнению Алямовской Г.А. и соавт. (2009), чем больше массо-ростовые показатели в 40 недель гестации приближены к средним показателям доношенного ребенка, тем более оптимальным и гармоничным будет дальнейшее физическое развитие глубоко недоношенного ребенка [2].

При изучении факторов риска отставания в росте на первом году жизни у глубоко недоношенных детей установлено, что наибольшее влияние на уровень физического развития оказывает течение настоящей беременности, а именно, наличие хронической фе-

топлацентарной недостаточности, нарушение маточно-плацентарного кровотока III степени, патология сердечно-сосудистой и эндокринной систем у матери, а также антропометрические показатели ребенка при рождении [36].

Согласно результатам опубликованного в 2008 г. исследования А.С. Geary и соавт., к неонатальным факторам риска отставания в физическом развитии относятся (в порядке ранговой значимости: 1) масса при рождении менее 750 г; 2) язвенно-некротический энтероколит; 3) ИВЛ с жесткими параметрами в первые 24 ч жизни; 4) поздний переход на энтеральное питание; 5) формирование и тяжелое течение БЛД; 6) постнатальное длительное применение стероидов)[40].

Физическое развитие преждевременно рожденных детей отличается от развития доношенного ребенка более быстрыми темпами прироста массы и длины тела на первом году жизни. При этом первые несколько недель жизни недоношенный ребенок медленно набирает массу тела, но к концу второго месяца прибавка массы значительно увеличивается. Недоношенные дети с массой тела при рождении 2000-2500 г удваивают массу к третьему месяцу жизни, а дети с массой 1000-1500 г – к 2-2,5 месяца. За год первоначальная масса тела недоношенных увеличивается в среднем в 4-7 раз и составляет от 8 до 10 кг [38].

По мнению Аронскинд Е.В. и соавт. (2006), новые технологии вскармливания недоношенных детей способствуют значительно большим ежемесячным прибавкам массы тела в первом полугодии жизни. Во втором полугодии жизни отмечается снижение темпов прибавки массы тела. При этом в возрасте 10-12 месяцев доля недоношенных детей с гипотрофией составила 15%.

Изменение размеров окружности головы и груди у недоношенных детей на первом году жизни имеет свои закономерности. Установлено, что чем меньше окружность головы ребенка при рождении, тем больше величина ее прибавки за год. Ежемесячная прибавка окружности головы в первые шесть месяцев развития ребенка составляет 1-4 см, далее – 0,5-1 см. Темпы увеличения окружности головы за первые 12 месяцев жизни недоношенных детей выше (15 – 19 см) в сравнении с доношенными детьми (10-13 см) К годовалому возрасту окружность головы недоношенного ребенка составляет около 44,5-46,5 см в зависимости от показателей при рождении. Темпы прироста окружности груди у недоношенных новорожденных детей составляют около 1,5-2 см в месяц [16].

Одними из практически значимых особенностей недоношенных детей являются отклонение от синхронности увеличения различных антропометрических параметров и неравномерность процессов роста отдельных структур, что во многом определяется исходными антропометрическими данными ребенка «на старте». В наверстывающем развитии недоношенных детей наивысший темп свойственен росту окружности головы, затем окружности груди и длины тела; в последнюю очередь выравнивается масса тела. Сроки выравнивания показателей физического развития зависят от степени недоношенности и могут варьировать от 9 месяцев до 3-4 лет [14].

Недостаточные темпы прироста антропометрических показателей представляют существенную проблему для глубоко недоношенных детей. В результате проведенного Лебедевой О.В. и соавт. (2011) анализа динамики физического развития у 152 детей на первом году жизни, родившихся с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) и очень низкой массой тела (ОНМТ), было установлено неравномерное нарастание у них массовых показателей: в первые полгода наблюдались «догоняющий» вес и отставание в росте; для второго полугодия было характерно отставание основных антропометрических показателей по типу гипостатуры [19].

По мнению Фарейтор Е.В. и соавт. (2011), для физического развития недоношенных детей, родившихся с ОНМТ, характерны более высокие темпы прироста массы и длины тела на первом году жизни (за исключением первого месяца) по сравнению с доношенными детьми [36]. К 2-3 месяцам недоношенные удваивают или утраивают первоначальную массу тела, длина тела увеличивается на 9-12 см. К 8-9 месяцам недоношенные дети увеличивали свою массу тела в 4-7 раз, а к 14-15 месяцам – в 7-9 раз от массы тела при рождении. Достаточно высока и скорость роста у недоношенных детей к 8-9-месячному возрасту, что соответствует скорректированным 6 месяцам, длина тела увеличивается на 29-30 см, а к 15 месяцам (скорректированный год жизни) – на 38-40 см. Физическое развитие детей с ОНМТ на первом году жизни в 30% случаев оценивается как низкое или очень низкое.

Установлено, что у детей с ЭНМТ по сравнению с детьми с ОНМТ в возрасте 1 года физическое развитие с отклонениями отмечается в 1,3 раза чаще (58% и 43%, $p < 0,05$) за счет низкого роста (34% и 5%, $p < 0,001$), дефицита массы тела (40% и 30%) и сочетания

дефицита массы тела и низкого роста (16% и 1%, $p < 0,001$). Число детей с ЭНМТ и ОНМТ, имеющих отклонения в физическом развитии, достоверно не различается (67,7% и 53,6% соответственно, $p > 0,05$). В возрасте 1 года дети с ЭНМТ и ОНМТ различаются по массе тела и не различаются по длине тела за счет одинаковых прибавок массы тела и большей прибавки длины тела у детей с ЭНМТ на первом году жизни [12].

У каждого третьего ребенка с ЭНМТ отмечены низкие показатели физического развития к году фактической жизни: показатели массы тела, длины тела и окружности головы находятся в категориях «низких» и «очень низких» уровней при оценке сигмальным методом [13].

По данным Крывкиной Н.Н. (2015), к году скорректированного возраста большинство недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ достоверно отстают по показателям массы тела и окружности груди, но «догоняют» доношенных сверстников по показателям длины тела и окружности головы [17].

Нервно-психическое развитие детей первого года жизни, родившихся недоношенными

Нервно-психическое развитие детей первого года жизни, родившихся недоношенными, протекает на фоне выраженной незрелости мозговых структур, незавершенной миелинизации проводящих нервных волокон [16]. Наблюдение недоношенных детей в течение первого года жизни демонстрирует, что в целом становление психомоторных функций недоношенного ребенка соответствует этапам развития доношенных детей, но сроки появления навыков отстают и связаны с уровнем морфофункциональной зрелости, гестационного возраста (ГВ) и степенью перинатального повреждения, обусловленного совокупностью факторов, приведших к преждевременному завершению беременности [23,24].

Недоношенные дети первого года жизни демонстрируют отставание в моторном, когнитивном, коммуникативном, социально-эмоциональном развитии и общем уровне развития по сравнению с детьми, родившимися в срок. Скорость развития недоношенных детей различна в разные возрастные периоды первого года жизни: в возрасте от 0,5 до 4,5 месяца скорость развития недоношенных детей значительно ниже, чем у доношенных; в возрасте от 4,5 до 6 месяцев скорость развития этих детей достоверно увеличивается и не отличается от таковой у доношенных сверстников; в возрасте от 6 до 10 месяцев скорость

приобретения моторных и когнитивных способностей и общий уровень развития недоношенных детей вновь значительно снижается [14]. Сравнение с доношенными сверстниками в моторном развитии происходит к 18-20-му месяцам фактической жизни, в познавательном – к 20-му, в речевом – к 24-му месяцам жизни [16,29].

Анализ психомоторного развития, проведенный Лебедевой О.В. и соавт. (2011), показал, что у глубоко недоношенных детей, не имевших к году серьезных неврологических нарушений, отмечаются медленное нарастание навыков в первые 5 – 6 месяцев фактического возраста и значительное их нарастание в последующие 7-8 месяцев фактического возраста; к 12-14 месяцам их развитие приближается к таковому у доношенных сверстников [26].

По мнению Сахаровой Е.С. (2002) становление психомоторных функций у глубоко недоношенных детей имеет специфические закономерности, а прирост навыков психомоторного развития необходимо оценивать с учетом скорректированного возраста [27]. У детей с ЭНМТ оценку психомоторного развития целесообразно начинать с 3 месяцев постнатального (фактического) возраста, совпадающего с окончанием периода постнатальной адаптации. В первое полугодие жизни прирост психомоторных навыков происходит крайне медленно, но всегда соответствует скорректированному возрасту; с 7-го месяца жизни прирост навыков опережает скорректированный возраст на 3-4 недели, а на втором году жизни – на 5-6 недель. Выравнивание в развитии с доношенными сверстниками в группе «условно» здоровых недоношенных детей с ЭНМТ наступает к 24 месяцам фактического возраста.

Алямовская Г.А и соавт. (2009) провели количественную оценку становления высших психических функций у преждевременно рожденных детей с ретинопатией и без нее. По результатам исследования достоверно более низкими у детей с ретинопатией были показатели становления мелкой и крупной моторики, активной речи и эмоциональной сферы. К году степень отставания от здоровых сверстников значительно снизилась и составила 1-2 эпикризных срока, различия между детьми с ретинопатией и без нее исчезли [2].

Развитие языковой функции у недоношенных детей также имеет определенные особенности. Так, лишь с четвертого месяца скорректированного возраста (6-7-й месяцы фактического возраста) у них начинает появляться

интонация недовольства, формируются другие виды интонационной выразительности – гуление, а затем и лепет. Это говорит об активации специфических корковых речевых структур. Появление в эти же сроки адекватной реакции на интонацию взрослых свидетельствует о созревании слухового анализатора [14].

Анализ психомоторного развития недоношенных детей, проведенный Крывкиной Н.Н. (2015) с помощью шкалы КАТ/КЛАМС, показал, что к году скорректированного возраста все дети с ЭНМТ и ОНМТ демонстрируют низкий уровень моторного, речевого и познавательного развития (менее 75%) [17].

По мнению Александровой В.А. (2003) факторы социальной природы имеют первостепенное значение в установлении причин задержки психического развития недоношенных, оказывают огромное влияние на раннее становление психики ребенка независимо от тяжести его соматического состояния и степени недоношенности.

Заболеваемость детей первого года жизни, родившихся недоношенными

Преждевременно родившиеся дети привлекают пристальное внимание педиатров и узких специалистов, поскольку составляют группу повышенного риска по высокой заболеваемости и инвалидности на первом году жизни.

По данным Фарейтор Е.В. и соавт. (2011) в неонатальном периоде для детей с ОНМТ характерна высокая частота РДС, более чем в половине случаев требующая проведения ИВЛ [36]. Более чем у 70% этих новорожденных отмечаются ишемические и геморрагические поражения ЦНС различной степени тяжести. Частота инфекционной патологии у новорожденных с ОНМТ составляет 82%; внутриутробный сепсис развивается у 3-5% этих детей. Практически у каждого ребенка с ЭНМТ и у каждого второго ребенка с ОНМТ развивается анемия недоношенных. Частой патологией, характерной для недоношенных, является ретинопатия различной степени тяжести, которая развивается не менее чем у 40% детей.

По данным Лебедевой О.В. и соавт. (2011, 2015), к моменту поступления на педиатрический участок каждый глубоко недоношенный ребенок имеет не менее трех заболеваний, среди которых ведущие позиции занимают гипоксически ишемические поражения ЦНС, анемия, бронхолегочная дисплазия, ретинопатия недоношенных I-II степеней, малые аномалии развития сердца [19,20]. В течение первого года жизни актуальными для

этих детей становятся высокая инфекционная заболеваемость, анемия, рахит. Несмотря на то, что к году скорректированного возраста 40% глубоко недоношенных детей не имеют грубых отклонений в состоянии здоровья, ДЦП отмечается у 19%, задержка темпов психомоторного и речевого развития – у 41% детей, у 12% наблюдалась полная или частичная отслойка сетчатки.

На первом году жизни недоношенные новорожденные в 6 раз чаще болеют ОРВИ, чем доношенные дети, также они более подвержены таким заболеваниям, как рахит, анемия и пневмония [17,44].

По данным Balchin (2004) наиболее частыми соматическими заболеваниями у недоношенных детей раннего возраста являются хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, острые респираторные инфекции верхних и нижних дыхательных путей, отиты, гипертрофия лимфоидной ткани (аденоидиты, адено tonsзиллиты). По данным Сорокиной З.Х. (2010) у детей первого года жизни, родившихся с ЭНМТ, задержка психического развития грубой и средней тяжести отмечается в 20% случаев, церебральный паралич – в 20% случаев, тяжелая ретинопатия недоношенных – в 1,6% случаев. Снижение резистентности организма (4 и более острых заболеваний за 1 год) отмечено у 25% детей.

В возрасте 1 года, по данным Филькиной О.М. и соавт. (2010), на каждого ребенка с массой тела при рождении менее 1500 г приходится 4,1 заболевания, что в 2 раза выше, чем аналогичный показатель у доношенных детей. Соматическая патология у этих детей представлена врожденными аномалиями (86%), болезнями органов дыхания (85%), болезнями крови и кроветворных органов (56%), болезнями органов пищеварения (55%), болезнями эндокринной системы и расстройствами питания (44%) [12]. В группе глубоко недоношенных новорожденных к окончанию первого года жизни инвалидность наблюдается в 23% случаев, что в 3,8 раза выше, чем у доношенных детей.

В целом в структуре соматической патологии недоношенных детей в процессе их последующего развития на первом месте – заболевания органов дыхания, далее следуют нарушения нервной системы, расстройства органов пищеварения, анемии и инфекционные болезни [37].

Наиболее частой причиной инвалидности среди преждевременно родившихся детей являются нарушения со стороны нервной системы и ее основных анализаторов – зритель-

ного и слухового. Более чем у 60% недоношенных детей на первом году жизни развиваются перинатальные поражения ЦНС, которые, как правило, сопровождаются отставанием в физическом и нервно-психическом развитии. Также у недоношенных детей нередко встречаются нарушения слуха и органов зрения, такие как снижение зрения, отслойка сетчатки, глаукома, атрофия зрительного нерва [44]. К 12 месяцам жизни у недоношенных детей с тяжелыми стадиями ретинопатии синдром двигательных нарушений по пирамидному типу отмечается в 83% случаев, задержка психомоторного развития – в 67% случаев. Среди детей с ретинопатией недоношенных ДЦП отмечается в 17% случаев [10].

По данным Шалиной Р.И. и соавт. (2005) неблагоприятный исход (ДЦП, ретинопатия недоношенных 4-5 стадий) отмечается у 29,7% детей, родившихся до 32-й недели гестации. Факторами риска тяжелой церебральной патологии являются хроническая гипоксия, задержка роста плода, быстрые роды, асфиксия, массивные внутричерепные кровоизлияния, длительная ИВЛ.

По мнению Ковтун О.П. (2008) заболевания нервной системы занимают ведущие позиции среди причин инвалидности недоношенных детей: ДЦП – 60%, врожденная окклюзионная гидроцефалия – 7,4%. Значительное место в структуре инвалидности недоношенных занимают слепота и слабовидение – 29,6%. Ретинопатия недоношенных является одной из ведущих офтальмологических проблем у этих детей, занимая первое место среди причин инвалидности по зрению.

Частота тяжелых исходов ретинопатии недоношенных составляет от 7 до 37,4% в зависимости от срока гестации. Тяжелые инвалидизирующие формы заболевания отмечаются у 10-16% глубоко недоношенных новорожденных [8].

Неблагоприятным исходом для глубоко недоношенного ребенка является нейросенсорная тугоухость, обусловленная выраженной морфофункциональной незрелостью в сочетании с ишемическими поражениями ЦНС. При сочетанном воздействии акустической травмы, гипербилирубинемии, нередко развивающейся у недоношенных, вероятность развития нейросенсорной тугоухости очень высока [9].

Значимую проблему для недоношенных детей представляет бронхолегочная дисплазия. По данным Овсянникова Д.Ю. (2010), среди детей с ЭНМТ бронхолегочная дисплазия развивается у 47%, в группе детей с ОНМТ – у

41%, у детей с массой тела при рождении 1500-2499 г – у 12%. После внедрения в клиническую практику сурфактанта бронхолегочная дисплазия стала менее тяжелым заболеванием и ассоциируется с более благоприятным исходом. Летальность детей с бронхолегочной дисплазией в возрасте до 3 месяцев составляет 4,1%, от 3 месяцев до года – 2,6%.

По данным Матвеевой Е.А. и соавт. (2017) в структуре инвалидности детей с массой тела при рождении менее 1500 г на первом месте стоят болезни нервной системы, на втором – врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения, на третьем – болезни органов дыхания, на четвертом – болезни глаза и его придаточного аппарата, на пятом – болезни уха и сосцевидного отростка. Частота перинатальной патологии и ее последствий у детей с ЭНМТ и ОНМТ на первом году жизни по данным Намазовой Л.С. и соавт. (2013) выглядит следующим образом: последствия перинатальных поражений ЦНС – 77,8%, органическое поражение ЦНС – 14,3%, ДЦП – 7,9%, симптоматическая эпилепсия – 4,8%, бронхолегочная дисплазия – 46%, ретинопатия недоношенных – 22,5%, ангиопатия

сетчатки – 22,2%, косоглазие – 14,3%, дисплазия тазобедренных суставов – 9,5%, вальгусные/варусные стопы – 11,2%, гипотрофия, задержка физического развития – 28,6%, железодефицитная анемия – 11,1%, атопический дерматит – 22,2% [28].

Таким образом, несмотря на увеличение показателей выживаемости и успехи, достигнутые в деле выхаживания недоношенных детей, частота соматической и неврологической патологий у них существенно не меняется.

В этой связи требуется дальнейшее проведение исследований, направленных на изучение основных тенденций, характеризующих закономерности физического и нервно-психического развития преждевременно родившихся детей различного гестационного возраста на первом году жизни в современных условиях. Особенно важным представляется детальное изучение медицинских проблем, возникающих у недоношенных детей на разных этапах развития, с целью разработки целенаправленных патогенетически обоснованных методик терапевтического воздействия, позволяющих улучшить показатели здоровья и качества жизни данного контингента детей.

Сведения об авторах статьи:

Амирова Виктория Радекловна – д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: victoria_amirova@mail.ru.

Валиулина Альфия Ягуфаровна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: doctoralfiya@gmail.com.

Залалова Алсу Альбертовна – студентка медико-профилактического факультета с отделением биологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Рыбалко Ольга Владимировна – врач-неонатолог ГБУЗ РКПЦ. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Батырская, 41. Тел. 8 (347) 254-65-39.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алямовская, Г.А. Нарушения физического развития и их коррекция у недоношенных детей с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 / Алямовская Галина Александровна. – М., 2015. – 25 с.
2. Алямовская, Г.А. Особенности физического развития на первом году жизни детей с массой при рождении менее 1500 г / Г.А. Алямовская, Е.С. Кешишян // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. – Т. 54, № 3. – С. 20-28.
3. Байбарина, Е.Н. Дети с экстремально низкой массой тела: основные направления совершенствования помощи / Е.Н. Байбарина // Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии: материалы III Всероссийского образовательного конгресса. – М., 2010. – С. 140-142.
4. Байбарина, Е.Н. Переход на новые правила регистрации рождения детей в соответствии с критериями, рекомендованными Всемирной организацией здравоохранения: исторические, медико-экономические и организационные аспекты / Е.Н. Байбарина, Д.Н. Дегтярев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. – № 6. – С. 6-9.
5. Байбарина, Е.Н. Служба родовспоможения в Российской Федерации: достигнутые результаты и перспективы развития / Е.Н. Байбарина // Заместитель главного врача. – 2014. – № 5. – С. 6-14.
6. Байкова, Л.Ф. Состояние здоровья детей старшего дошкольного возраста, родившихся недоношенными / Л.Ф. Байкова, В.Р. Амирова, С.А. Пашков // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – № 2. – С. 326-330.
7. Баранов, А.А. Состояние здоровья детей в Российской Федерации / А.А. Баранов // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 3. – С. 9-14.
8. Башмакова, Н.В. Сверхранние преждевременные роды: новые результаты. Оптимизация клинических исходов преждевременных родов: опыт Уральского федерального округа / Н.В. Башмакова // Status praesens. – 2014. – № 12. – С. 13-23.
9. Виноградова, И.В. Катамнестическое наблюдение за детьми с экстремально низкой массой тела при рождении / И.В. Виноградова, М.В. Краснов, Л.Г. Ногтева // Педиатрия. – 2008. – № 7. – С. 67-69.
10. Власова, Е.В. Соматическая и неврологическая заболеваемость недоношенных детей с ретинопатией в течение первого года жизни / Е.В. Власова, О.П. Ковтун, С.И. Блохина // Системная интеграция в здравоохранении. – 2010. – № 3 (9). Режим доступа: www.sys-int.ru.
11. Дементьева, Г.М. Выхаживание глубоконедоношенных детей: современное состояние проблемы / Г.М. Дементьева, И.И. Рюмина, М.И. Фролова // Педиатрия. – 2004. – № 3. – С. 60-66.
12. Заболеваемость недоношенных детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, к концу первого года жизни / О.М. Филькина, Н.В. Долотова, О.Г. Андреюк, Е.А. Воробьева // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2010. – Т. 15, № 3. – С. 49-53.
13. Захарова, Н.И. Катамнестическое наблюдение за детьми с экстремально низкой массой тела при рождении / Н.И. Захарова, В.А. Буштырев, Л.В. Дворянинова // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2007. – № 5. – С. 158-163.

14. Кильдиярова, Р.Р. Оценка физического развития новорожденных и детей раннего возраста / Р.Р. Кильдиярова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, № 6. – С. 62-68.
15. Коротаева, Н.В. Мониторинг развития детей, реконвалесцентов реанимации новорожденных: автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.00.09 / Коротаева Наталья Владимировна. – М., 2010. – 23 с.
16. Котлова, Ю.В. Питание и оценка физического развития детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, на первом году жизни / Ю.В. Котлова, Е.В. Печерская, В.И. Курочкина // Современная педиатрия. – 2012. – № 5 (45). – С. 162-167.
17. Кривкина, Н.Н. Психомоторное развитие и показатели здоровья детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, на первом году жизни: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 / Кривкина Наталья Николаевна. – Самара, 2015. – 24 с.
18. Курносов, Ю.В. Глубоко недоношенные новорожденные с очень низкой и экстремально низкой массой тела, перенесшие транспортировку в ранние и поздние сроки из отдаленных районов (на примере Приморского края) / Ю.В. Курносов, Н.Б. Мерзлова, Л.Н. Винокурова // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 8. – С. 107-109.
19. Лебедева, О.В. Особенности развития и состояния здоровья на первом году жизни глубоко недоношенных новорожденных / О.В. Лебедева, Г.О. Неврюзина, О.В. Фролова // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2011. – № 4 (20). – С. 102-108.
20. Лебедева, О.В. Заболеваемость и смертность детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении: факторы риска и пути снижения / О.В. Лебедева // Вестник новых медицинских технологий. – 2015. – № 2. URL: <http://www.medsu.tula.ru>
21. Наблюдение за глубоко недоношенными детьми на первом году жизни / Т.Г. Демьянова, Л.Я. Григорьянц, Т.Г. Авдеева, А.Г. Румянцев. – М.: Медпрактика-М, 2006. – 148 с.
22. Недоношенные дети в детстве и отрочестве (медико-психосоциальное исследование): к IX съезду педиатров России / А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий, С.Я. Волгина, В.Д. Менделевич; Союз педиатров России. – М., 2001. – 188 с.
23. Особенности психомоторного и физического развития недоношенных детей с транзиторными нарушениями углеводного и липидного обмена в неонатальном периоде / Н.Н. Володин, С.О. Рогаткин, Н.Н. Таран [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2008. – Т. 3, № 1. – С. 6-13.
24. Оценка особенностей перинатального периода у детей с экстремально низкой массой тела при рождении у женщин с преодолённым невынашиванием / Г.В. Якорнова, О.А. Краева, Б.Т. Чарипова, Е.В. Занина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – Т. 59, № 6. – С. 52-56.
25. Оценка перинатальных факторов риска у недоношенных с экстремально низкой и очень низкой массой тела / В.А. Перцева, А.С. Петрова, Н.И. Захарова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. – № 3. – С. 20-24.
26. Пальчик, А.Б. Неврология недоношенных детей / А.Б. Пальчик, Л.А. Федорова, А.Е. Понятишин. – М.: ООО «МЕДПресс-информ», 2011. – 352 с.
27. Показатели физического развития недоношенных детей воронежского региона / Г.В. Вострикова, Л.И. Ипполитова, Е.А. Тимофеев [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, № 1. – С. 94-98.
28. Принципы этапного выхаживания недоношенных детей / Союз педиатров России, ФГБУ «Науч. центр здоровья детей» РАМН под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. – М.: ПедиатрЪ, 2013. – 240 с.
29. Про- и противовоспалительные медиаторы у новорожденных с перинатальной патологией / Г.Н. Чистякова, И.И. Ремизова, И.А. Газиева [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – Т. 59, № 2. – С. 66-70.
30. Радзинский, Е.В. Этапы большого пути / Е.В. Радзинский // Status praesens. – 2015. – № 7. – С. 70.
31. Результаты отдаленных наблюдений за состоянием здоровья глубоконедоношенных детей / Ю.В. Курносов, Н.Б. Мерзлова, Л.Н. Винокурова, В.И. Батурин // Детская больница. – 2013. – № 2. – С. 3-5.
32. Сахарова, Е.С. Недоношенность как медико-социальная проблема здравоохранения. Ч. I / Е.С. Сахарова, Е.С. Кешишян, Г.А. Алямовская // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, № 3. – С. 15-19.
33. Сахарова, Е.С. Особенности психомоторного развития недоношенных детей, рожденных с массой тела менее 1000 г / Е.С. Сахарова, Е.С. Кешишян, Г.А. Алямовская // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2002. – № 4. – С. 20-24.
34. Современные проблемы выхаживания недоношенных детей: вопросы питания / И.А. Беляева, Г.В. Яцык, Н.Д. Одинаева, Э.О. Тарзан // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 134-139.
35. Сорокина, З.Х. Эффективность различных организационных подходов к родоразрешению и выхаживанию новорожденных экстремально низкой массы тела (перспективно ориентированный анализ) / З.Х. Сорокина, А.Н. Юсупова // Проблемы управления здравоохранением. – 2010. – № 3. – С. 80-85.
36. Фарейтор, Е.В. Особенности физического развития детей, родившихся с очень низкой массой тела, в динамике первого года жизни / Е.В. Фарейтор, А.М. Литвинова // Уральский медицинский журнал перинатологии. – 2011. – № 12 (90). – С. 155-162.
37. Федоренко, Т.П. Анализ заболеваемости недоношенных новорожденных. Пути снижения смертности и инвалидности детей / Т.П. Федоренко, Е.П. Гелашвили // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2010. – № 6. – С. 73.
38. Физическое развитие детей и способы его оценки: методическое пособие / Т.В. Косенкова, В.Н. Шестакова, Т.Г. Авдеева [и др.]. – Смоленск, 2002. – 59 с.
39. Effects of gestational age at birth on health outcomes at 3 and 5 years of age: population based cohort study / E.M. Boyle, G. Poulsen, D.J. Field [et al.] // BMJ. – 2012. – Vol. 344. – P. 896.
40. Improved Growth and Decreased Morbidities in <1000 g Neonates After Early Management Changes / C.A. Geary, R.A. Fonseca, M.A. Cascev, M.H. Malloy // J. Perinatol. – 2008. – Vol. 28, № 5. – P. 347-353.
41. PI3Kγ kinase activity contributes to sepsis and organ damage by altering neutrophil recruitment / E.L. Martin, D.G. Souza, C.T. Fagundes [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 182, № 6. – P. 762-73.
42. Post-neonatal health and development of children born after assisted reproduction: a systematic review of controlled studies / A.K. Ludwig, A.G. Sutcliffe, K. Diedrich, M. Ludwig // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2006. – Vol. 127, № 1. – P. 3-25.
43. Preterm birth and neurodevelopmental outcome: a review / C. Arpino, E. Compagnone, M.L. Montanaro [et al.] // Childs Nerv. Syst. – 2010. – Vol. 26, № 9. – P. 1139-49.
44. World Health Organization. Global Action Report on Preterm Birth / WHO. – 2012.

REFERENCES

1. Aljamovskaja, G.A. Narusheniya fizicheskogo razvitiya i ih korrekciya u nedonoshennyh detej s nizkoj i jekstremal'no nizkoj massoj tela pri rozhdenii: avtoref. dis. ... kand. med. nauk : 14.01.08 / Aljamovskaja Galina Aleksandrovna. – М., 2015. – 25 s. (In Russ).
2. Aljamovskaja, G.A. Osobennosti fizicheskogo razvitiya na pervom godu zhizni detej s massoj pri rozhdenii menee 1500 g. / G.A. Aljamovskaja, E.S. Keshishjan // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. – 2009. – Т. 54, № 3. – С. 20-28. (In Russ).
3. Bajbarina, E.N. Deti s jekstremal'no nizkoj massoj tela: osnovnye napravleniya sovershenstvovaniya pomoshhi / E.N. Bajbarina // Anestezija i reanimacija v akusherstve i neonatologii: materialy III Vserossijskogo obrazovatel'nogo kongressa. – М., 2010. – С. 140-142. (In Russ).

4. Bajbarina, E.N. Perehod na novye pravila registracii rozhdenija detej v sootvetstvii s kriterijami, rekomendovannymi Vsemirnoj organizaciej zdravoohraneniya: istoricheskie, mediko-jekonomicheskie i organizacionnye aspekty / E.N. Bajbarina, D.N. Degtjarev // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. – 2011. – № 6. – S. 6-9. (In Russ).
5. Bajbarina, E.N. Sluzhba rodovspomozheniya v Rossijskoj Federacii: dostignutyje rezultaty i perspektivy razvitiya / E.N. Bajbarina // Zamestitel' glavnogo vracha. – 2014. – № 5. – S. 6-14. (In Russ).
6. Bajkova, L.F. Sostojanie zdorov'ja detej starshego doshkol'nogo vozrasta, rodivshihsja nedonoshennymi / L.F. Bajkova, V.R. Amirova, S.A. Pashkov // Medicinskij vestnik Bashkortostana. – 2011. – № 2. – S. 326-330. (In Russ).
7. Baranov, A.A. Sostojanie zdorov'ja detej v Rossijskoj Federacii / A.A. Baranov // Pediatrija. – 2012. – T. 91, № 3. – S. 9-14. (In Russ).
8. Bashmakova, N.V. Sverhhrannie prezhdevremennye rody: novye rezultaty. Optimizacija klinicheskikh ishodov prezhdevremennykh rodov: opyt Ural'skogo federal'nogo okruga / N.V. Bashmakova // Status praesense. – 2014. – № 12. – S. 13-23. (In Russ).
9. Vinogradova, I.V. Katamnesticheskoe nabljudenie za det'mi s jekstremal'no nizkoj massoj tela pri rozhdenii / I.V. Vinogradova, M.V. Krasnov, L.G. Nogteva // Pediatrija. – 2008. – № 7. – S. 67-69. (In Russ).
10. Vlasova, E.V. Somaticheskaja i nevrologicheskaja zaboлеваemost' nedonoshennykh detej s retinopatij v techenie pervogo goda zhizni / E.V. Vlasova, O.P. Kovtun, S.I. Blohina // Sistemnaja integracija v zdravoohraneni. – 2010. – № 3 (9). Rezhim dostupa: www.sys-int.ru. (In Russ).
11. Dement'eva, G.M. Vyhazhivanie glubokonedonoshennykh detej: sovremennoe sostojanie problemy / G.M. Dement'eva, I.I. Rjulina, M.I. Frolova // Pediatrija. – 2004. – № 3. – S. 60-66. (In Russ).
12. Zaboлеваemost' nedonoshennykh detej, rodivshihsja s ochen' nizkoj i jekstremal'no nizkoj massoj tela, k koncu pervogo goda zhizni / O.M. Fil'kina, N.V. Dolotova, O.G. Andrejuk, E.A. Vorob'eva // Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii. – 2010. – T. 15, № 3. – S. 49-53. (In Russ).
13. Zaharova, N.I. Katamnesticheskoe nabljudenie za det'mi s jekstremal'no nizkoj massoj tela pri rozhdenii / N.I. Zaharova, V.A. Bush-tyrev, L.V. Dvorjaninova // Vestnik Rossijskogo universiteta družby narodov. Serija: Medicina. – 2007. – № 5. – S. 158-163. (In Russ).
14. Kil'dijarova, R.R. Ocenka fizicheskogo razvitiya novorozhdennykh i detej rannego vozrasta / R.R. Kil'dijarova // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. – 2017. – T. 62, № 6. – S. 62-68. (In Russ).
15. Korotaeva, N.V. Monitoring razvitiya detej, rekonvalescentov reanimacii novorozhdennykh: avtoref. dis.... kand. med. nauk: 14.00.09 / Korotaeva Natal'ja Vladimirovna. – M., 2010. – 23 s. (In Russ).
16. Kotlova, Ju.V. Pitanie i ocenka fizicheskogo razvitiya detej, rozhdennykh s ochen' nizkoj i jekstremal'noj massoj tela, na pervom godu zhizni / Ju.V. Kotlova, E.V. Pecherskaja, V.I. Kurochkina // Sovremennaja pediatrija. – 2012. – № 5 (45). – S. 162-167. (In Russ).
17. Kryvkina, N.N. Psihomotornoe razvitie i pokazateli zdorov'ja detej, rodivshihsja s ochen' nizkoj i jekstremal'no nizkoj massoj tela, na pervom godu zhizni: avtoref. dis. ... kand. med. nauk: 14.01.08 / Kryvkina Natal'ja Nikolaevna. – Samara, 2015. – 24 s. (In Russ).
18. Kurnosov, Ju.V. Gluboko nedonoshennye novorozhdennye s ochen' nizkoj i jekstremal'no nizkoj massoj tela, perenesšie transportirovku v rannie i pozdnie sroki iz otdalennykh rajonov (na primere primorskogo kraja) / Ju.V. Kurnosov, N.B. Merzlova, L.N. Vinokurova // Fundamental'nye issledovaniya. – 2012. – № 8. – S. 107-109. (In Russ).
19. Lebedeva, O.V. Osobennosti razvitiya i sostojaniya zdorov'ja na pervom godu zhizni gluboko nedonoshennykh novorozhdennykh / O.V. Lebedeva, G.O. Nevruzina, O.V. Frolova // Izvestija vysshih uchebnykh zavedenij. Povolzhskij region. Medicinskie nauki. – 2011. – № 4 (20). – S. 102-108. (In Russ).
20. Lebedeva, O.V. Zaboлеваemost' i smertnost' detej s ochen' nizkoj i jekstremal'no nizkoj massoj tela pri rozhdenii: faktory riska i puti snizheniya / O.V. Lebedeva // Vestnik novyx medicinskih tehnologij. – 2015. – № 2. URL: <http://www.medsu.tula.ru> (In Russ).
21. Nabljudenie za gluboko nedonoshennymi det'mi na pervom godu zhizni / T.G. Dem'janova, L.Ja. Grigor'janc, T.G. Avdeeva, A.G. Rumjancev. – M.: MEDPRAKTIKA-M, 2006. – 148 s. (In Russ). (In Russ).
22. Nedonoshennye deti v detstve i otrochestve: (mediko-psihosocial'noe issledovanie): K IX s'ezdu pediatrov Rossii / A.A. Baranov, V.Ju. Al'bickij, S.Ja. Volgina, V.D. Mendelevich; Sojuz pediatrov Rossii. – M., 2001. – 188 s. (In Russ).
23. Osobennosti psihomotornogo i fizicheskogo razvitiya nedonoshennykh detej s tranzitornymi narushenijami uglevodnogo i lipidnogo obmena v neonatal'nom periode / N.N. Volodin, S.O. Rogatkin, N.N. Taran [i dr.] // Voprosy praktičeskoj pediatrii. – 2008. – T. 3, № 1. – S. 6-13. (In Russ).
24. Ocenka osobennostej perinatal'nogo perioda u detej s jekstremal'no nizkoj massoj tela pri rozhdenii u zhenshhin s preodolennym nevnashivaniem / G.V. Jakomova, O.A. Kraeva, B.T. Charipova, E.V. Zanina // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. – 2014. – T. 59, № 6. – S. 52-56. (In Russ).
25. Ocenka perinatal'nykh faktorov riska u nedonoshennykh s jekstremal'no nizkoj i ochen' nizkoj massoj tela / V.A. Perceva, A.S. Petrova, N.I. Zaharova [i dr.] // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. – 2011. – № 3. – S. 20-24. (In Russ).
26. Pal'chik, A.B. Nevrologija nedonoshennykh detej / A.B. Pal'chik, L.A. Fedorova, A.E. Ponjatishin. – M.: OOO «MEDpress-inform», 2011. – 352 s.
27. Pokazateli fizicheskogo razvitiya nedonoshennykh detej voronezhskogo regiona / G.V. Vostrikova, L.I. Ippolitova, E.A. Timofeenko [i dr.] // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. – 2017. – T. 62, № 1. – S. 94-98. (In Russ).
28. Principy jetapnogo vyhazhivaniya nedonoshennykh detej / Sojuz pediatrov Rossii, FGBU «Nauch. centr zdorov'ja detej» RAMN; pod red. L.S. Namazovoj-Baranovoj. – M.: Pediatr, 2013. – 240 s. (In Russ).
29. Pro- i protivovospalitel'nye mediatory u novorozhdennykh s perinatal'noj patologiej / G.N. Chistjakova, I.I. Remizova, I.A. Gazieva [i dr.] // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. – 2014. – T. 59, № 2. – S. 66-70. (In Russ).
30. Radzinskij, E.V. Jetapy bol'shogo puti / E.V. Radzinskij // Status praesense. – 2015. – № 7. – S. 70. (In Russ).
31. Rezultaty otdalennykh nabljudenij za sostojaniem zdorov'ja glubokonedonoshennykh detej / Ju.V. Kurnosov, N.B. Merzlova, L.N. Vinokurova, V.I. Baturin // Detskaja bol'nica. – 2013. – № 2. – S. 3-5. (In Russ).
32. Saharova, E.S. Nedonoshennost' kak mediko-social'naja problema zdravoohraneniya. Chast' I / E.S. Saharova, E.S. Keshishjan, G.A. Aljamovskaja // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. – 2017. – T. 62, № 3. – S. 15-19. (In Russ).
33. Saharova, E.S. Osobennosti psihomotornogo razvitiya nedonoshennykh detej, rozhdennykh s massoj tela menee 1000g. / E.S. Saharova, E.S. Keshishjan, G.A. Aljamovskaja // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. – 2002. – № 4. – S. 20-24. (In Russ).
34. Sovremennye problemy vyhazhivaniya nedonoshennykh detej: voprosy pitanija / I.A. Beljaeva, G.V. Jacyk, N.D. Odinaeva, Je.O. Tarzjan // Voprosy sovremennoj pediatrii. – 2011. – T. 10, № 1. – S. 134-139. (In Russ).
35. Sorokina, Z.H. Jefferektivnost' razlichnykh organizacionnykh podhodov k rodorazresheniju i vyhazhivaniyu novorozhdennykh jekstremal'no nizkoj massy tela (prognoznno-orientirovannyj analiz) / Z.H. Sorokina, A.N. Jusupova // Problemy upravlenija zdravoohraneniem. – 2010. – № 3. – S. 80-85. (In Russ).
36. Farejtor, E.V. Osobennosti fizicheskogo razvitiya detej, rodivshihsja s ochen' nizkoj massoj tela, v dinamike pervogo goda zhizni / E.V. Farejtor, A.M. Litvinova // Ural'skij medicinskij zhurnal perinatologii. – 2011. – № 12 (90). – S. 155-162. (In Russ).
37. Fedorenko, T.P. Analiz zaboлеваemosti nedonoshennykh novorozhdennykh. Puti snizheniya smertnosti i invalidnosti detej / T.P. Fedorenko, E.P. Gelashvili // Bjulleten' Federal'nogo Centra serdca, krovi i jendokrinologii im. V.A. Almazova. – 2010. – № 6. – S. 73. (In Russ).
38. Fizicheskoe razvitie detej i sposoby ego ocenki: metodicheskoe posobie / T.V. Kosenkova, V.N. Shestakova, T.G. Avdeeva [i dr.]. – Smolensk, 2002. – 59 s.
39. Effects of gestational age at birth on health outcomes at 3 and 5 years of age: population based cohort study / E.M. Boyle, G. Poulsen, D.J. Field [et al.] // BMJ. – 2012. – Vol. 344. – P. 896.

40. Improved Growth and Decreased Morbidities in <1000 g Neonates After Early Management Changes / C.A. Geary, R.A. Fonseca, M.A. Cascev, M.H. Malloy // J. Perinatol. – 2008. – Vol. 28, № 5. – P. 347-353.
41. PI3K γ kinase activity contributes to sepsis and organ damage by altering neutrophil recruitment / E.L. Martin, D.G. Souza, C.T. Fagundes [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 182, № 6. – P. 762-73.
42. Post-neonatal health and development of children born after assisted reproduction: a systematic review of controlled studies / A.K. Ludwig, A.G. Sutcliffe, K. Diedrich, M. Ludwig // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2006. – Vol. 127, № 1. – P. 3-25.
43. Preterm birth and neurodevelopmental outcome: a review / C. Arpino, E. Compagnone, M.L. Montanaro [et al.] // Childs Nerv. Syst. – 2010. – Vol. 26, № 9. – P. 1139-49.
44. World Health Organization. Global Action Report on Preterm Birth / WHO. – 2012.

УДК 618.11-006.2-07

© А.М. Зиганшин, Ю.И. Гайсина, Г.Р. Галяутдинова, 2019

А.М. Зиганшин, Ю.И. Гайсина, Г.Р. Галяутдинова
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

Одним из наиболее распространенных гинекологических заболеваний является синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Обширная клиническая картина и разнообразие вовлеченных процессов при данном заболевании способны приводить к значительному ухудшению качества жизни женщин.

В обзоре рассмотрены многофакторные клинические проявления СПКЯ, описаны различные клинические проявления синдрома, включающие наряду с репродуктивными нарушениями развитие ассоциированного с инсулинорезистентностью толерантности к углеводам, сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний в отдаленном сроке как последствия данного заболевания. Для своевременной диагностики в настоящее время необходимо придерживаться Роттердамских диагностических критериев (2004), которые включают: выявление поликистозных яичников при УЗИ; нарушение менструального цикла (ановуляция или олигоовуляция); биохимические или клинические признаки гиперандрогении. Клинические проявления СПКЯ разнообразны и включают в себя нарушение менструального цикла, бесплодие, алопецию, гирсутизм, гиперинсулинемию, изменения липидного и углеводного обмена, ожирение, инсулинорезистентность, психические расстройства и рак эндометрия. При наступлении беременности у женщин с СПКЯ увеличивается риск развития акушерских осложнений (преэклампсия и связанных с ней осложнений, гипертония беременных, гестационный диабет). Необходимо дифференцировать с заболеваниями и состояниями, при которых возможно совпадение симптомов: гипоталамическая аменорея, преждевременная оварияльная недостаточность, андрогенпродуцирующие опухоли, синдром или болезнь Иценко-Кушинга, акромегалия, с учетом возраста подростковый, репродуктивный, менопаузальный период.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, бесплодие, гирсутизм.

А.М. Ziganshin, Yu.I. Gaisina, G.R. Galyautdinova
CLINICAL MANIFESTATIONS OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

One of the most common gynecological diseases is polycystic ovary syndrome (PCOS). The extensive clinical picture and the diversity of the processes involved in this disease can lead to a significant deterioration in the quality of life of women.

The review considers multifactorial clinical manifestations of PCOS. Various clinical manifestations of the syndrome are described, including, along with reproductive disorders, the development of carbohydrate tolerance associated with insulin resistance, diabetes mellitus, cardiovascular diseases in the long term as the consequences of this disease. For timely diagnosis, it is now necessary to adhere to the Rotterdam Diagnostic Criteria (2004), which include: detection of polycystic ovaries (ultrasound); violation of the menstrual cycle (anovulation or oligo-ovulation); biochemical or clinical signs of hyperandrogenism.

Clinical manifestations of PCOS vary from menstrual disorders, hirsutism, alopecia, hyperinsulinemia, carbohydrate and lipid metabolism disorders, obesity to insulin resistance, mental disorders, infertility and endometrial cancer. When women with PCOS become pregnant, the risk of developing obstetric complications (gestational diabetes, pregnancy hypertension, pre-eclampsia and related complications, the risk of morbidity in the newborn) is increased. Clinical manifestations in women with PCOS should be differentiated from diseases and conditions where symptoms may coincide: hypothalamic amenorrhea, premature ovarian insufficiency, androgen-producing tumors, syndrome or Cushing's disease, acromegaly, taking into account the age of adolescence, reproductive, menopausal period.

Key words: polycystic ovary syndrome, infertility, hirsutism.

Распространённость СПКЯ колеблется в мире от 6 до 19,9% среди женщин репродуктивного возраста [1,4,5], а у пациенток с нарушениями менструального цикла составляет 17,4-46,4%. Среди женщин с гиперандрогенией СПКЯ достигает своего максимума и встречается в 82% случаев, у женщин с ановуляторным бесплодием – в 55-91% случаев и занимает 5-6-е места в структуре бесплодного брака [16].

СПКЯ способствует развитию различных акушерских осложнений, включая: невынашивание беременности, гестационный диа-

бет, преэклампсию, гипертоническую болезнь, повышенную или низкую массу тела новорожденных, что увеличивает перинатальную заболеваемость и смертность, а также частоту оперативного родоразрешения [5,6,15].

По мнению большинства исследователей основными этиологическими факторами развития СПКЯ являются: эндокринная патология, генетическая предрасположенность, инсулинорезистентность [1,2].

Снижение продукции фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), усиление базальной секреции лютеинизирующего гормона

(ЛГ) и сбой гонадотропной функции гипофиза чаще всего являются причинами эндокринных патологий. При стимуляции ЛГ сверх нормы нарушаются фолликулогенез в яичниках и усиление выработки андрогенов, проявляется кистозная атрезия фолликулов с гиперплазией тека-клеток стромы [9]. В результате недостатка продукции ФСГ происходят дефицит эстрадиола и скопление андрогенов. Также возникает гиперплазия стромы тека-клеток и белочной оболочки и атрезия фолликулов вследствие гиперандрогении (ГА). Повышенное выделение гонадотропин-рилизинг-гормона может быть и вторичным вследствие уменьшения синтеза эстрадиола в яичниках и увеличения количества андрогенов [10].

В большинстве случаев развитие СПКЯ связано с семейным анамнезом, что указывает на наличие генетической теории. Риск развития заболевания повышается на 30-50% у людей с генетической предрасположенностью [17]. При этом доказано, что предрасположенность к СПКЯ возможна в том числе и по мужской линии, признаками подобной наследственности у мужчин являются: пониженная концентрация полового стероидсвязывающего глобулина (ПССГ), инсулинорезистентность (ИР), а также ранняя алопеция [9,15,17]. Одним из факторов риска развития СПКЯ является этническая принадлежность, особенно у женщин испанского, мексиканского и индийского происхождения, у которых частота встречаемости СПКЯ выше средних значений [7].

Инсулинорезистентность (ИР) может являться причиной СПКЯ, когда вследствие нарушения утилизации глюкозы периферическими тканями происходит компенсаторная гиперинсулинемия, что увеличивает концентрацию андрогенов в яичниках и сокращает выработку стероидсвязывающего глобулина в печени [1,2]. Вследствие вышеперечисленного уровень свободного тестостерона повышается. Изменение метаболизма инсулина является важным механизмом инсулинорезистентности, контролируемым β -эндорфинами и С-пептидом [23,24,25].

Гиперандрогения (ГА) играет важную роль в ИР, поскольку мышечные волокна теряют чувствительность к инсулину под воздействием андрогенов. Также ввиду сокращения количества продуцируемого полового стероид-связывающего глобулина (ПССГ) увеличивается концентрация «свободного» тестостерона. ГА является причиной высоких показателей эстрадиола, свободного тестостерона и соответствующих клинических проявлений [13].

У пациенток с СПКЯ и наличием хотя бы одного из следующих факторов: нарушение толерантности к глюкозе, наличие семейного анамнеза, гипертензия, ожирение, дислипидемия, курение, и субклинический атеросклероз – было выявлено значительное увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний [2,11,19,27].

Диагностическими основами СПКЯ являются: оценка овуляторной и менструальной функций, лабораторные и клинические проявления гиперандрогении и морфология яичников при помощи УЗИ. В настоящее время при диагностике применяются Роттердамские диагностические критерии (2003), которые включают: выявление поликистозных яичников по результатам ультразвуковой диагностики; ановуляцию или олигоовуляцию; биохимические или клинические признаки гиперандрогении [14]. Ультразвуковыми критериями для постановки диагноза являются: более 11 фолликулов в яичнике диаметром от 2 до 9 мм, овариальный объем более 10 мл [14]. При трансвагинальном УЗИ высокочастотными датчиками (8МГц) рекомендуется использовать критерии Общества по гиперандрогении и СПКЯ (AE-PCOS Society), согласно которым предусмотрено более 24 фолликулов в яичнике размером 2-10мм, с овариальным объемом более 10 см³ [14,15,19,28]. Однако в подростковом периоде и в пременопаузе диагностика СПКЯ представляет значительные трудности по причине незрелости и инволютивных процессов в репродуктивной системе женщины [13,17,18].

Лабораторная диагностика основывается на определении гормонального спектра крови у пациенток с СПКЯ: изменение соотношения ЛГ/ФСГ >2 ; изменение показателя ЛГ >10 мЕД/л; уровень общего тестостерона $>2,5$ нмоль/л; падение концентрации ПССГ; повышение уровня свободного тестостерона и эстрадиола; повышение концентрации пролактина; повышение содержания 17-ОПН и ДГЭА – С [2,9,14]. Необходимо провести анализ свободной фракции тироксина и уровня тиреотропного гормона для исключения заболеваний щитовидной железы, определить уровень пролактина для исключения гиперпролактинемии, дополнительным тестом может являться определение антимюллерова гормона [2,9,23].

Согласно Российским клиническим рекомендациям (2016) для оценки метаболических нарушений необходимо провести исследования окружности талии и определение индекса массы тела (ИМТ), полного липидного

профиля, провести глюкозотолерантный тест, определить артериальное давление [2,25,27].

Юным пациенткам, не достигшим совершеннолетия, для постановки диагноза СПКЯ рекомендуется подтвердить все три критерия. В то время как некоторые специалисты склоняются к тому, что диагноз СПКЯ возможен только после достижения пациенткой совершеннолетия, а до 18 лет целесообразнее использовать обозначение «формирующийся СПКЯ» [3].

Согласно Роттердамским критериям формируются следующие фенотипы: гиперандрогения и хроническая ановуляция; поликистозная морфология яичников по УЗИ (с сохранением овуляторных циклов) и гиперандрогения; поликистоз яичников в отсутствие гиперандрогении и хроническая ановуляция; гиперандрогения, поликистоз яичников и хроническая ановуляция [1,2,3].

СПКЯ может вызвать сбои в работе многих органов и систем: нарушение менструального цикла, гирсутизм, инсулинорезистентность, алоpecia, гиперинсулинемия, бесплодие, нарушения липидного и углеводного обменов, ожирение, психические расстройства, рак эндометрия – все перечисленное это многогранные проявления клинической картины синдрома поликистозных яичников [8,13]. При дифференциальной диагностике предполагается исключение гиперпролактинемии, заболеваний щитовидной железы, дисфункции коры надпочечников неклассической формы [2,9,14]. Гипотиреоз диагностируется по пониженной концентрации свободной фракции тироксина и повышенному уровню тиреотропного глобулина (ТТГ). ТТГ менее 0,1 мЕД/л свидетельствует о гипертиреозе. [1,2,9]. Исключение гиперпролактинемии основывается на выявлении пролактина сыворотки крови [1]. Неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников исключается повышенным уровнем 17-ОН-прогестерона. При «пограничных» его значениях следует провести стимуляционный тест с адренокортикотропным гормоном (АКТГ) [2,15]. Степень ожирения рекомендуется определять вычислением индекса массы тела (ИМТ) по формуле: $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$ [1].

При наличии ожирения необходимо исключить метаболический синдром, для подтверждения которого достаточно наличие 3 из 5 критериев (IDF, 2009). Критериями метаболического синдрома являются: абдоминальный тип ожирения (окружность талии более 88 см); уровень триглицеридов (ТГ) > 1,7

ммоль/л; уровень ЛПВП < 1,29; уровень АД > 130/85 мм рт. ст.; уровень глюкозы натощак > 6,1 ммоль/л [1,2,3].

При внешнем осмотре женщин с СПКЯ выявляются гирсутизм, алоpecia, ожирение, нигроидный акантоз [13,16]. При гинекологическом осмотре необходимо обратить внимание на нигроидный акантоз и оволосение по мужскому типу (примерно у 65% женщин с СПКЯ) [9,10,11,12,13]. Проводится 2-часовой перорально-толерантный тест с 75 г глюкозы. В случае невозможности проведения данного теста необходимо провести определение гликозилированного гемоглобина для диагностики инсулинорезистентности (ИР) и диабета 2-го типа [1,2,3,16,27].

Золотым стандартом диагностики ИР является эугликемический гиперинсулемический клэмп-тест с внутривенным введением инсулина и одновременной инфузией глюкозы для поддержания стабильного уровня гликемии [1,27].

Манифестация клинических проявлений часто возникает в подростковом периоде. Основным клиническим проявлением у молодых девушек считается нарушение менструального цикла по типу олигоменореи с момента менархе (70% случаев). У 40-50% девушек могут проявляться ановуляторные циклы в первые годы после менархе, которые могут привести в репродуктивном возрасте к ановуляторному бесплодию [3]. Гиперандрогенизм, обусловленный синдромом поликистозных яичников, составляет 50-80% от всех форм гиперандрогенных состояний. Клиническими признаками избыточности андрогенов являются: себорея, андрогенное облысение, угревая сыпь, гирсутизм, которые способны заметно ухудшить жизнь молодых девушек, приводя в дальнейшем к тревожно-депрессивным расстройствам [17,18].

Для женщин репродуктивного возраста более значимым следствием СПКЯ является бесплодие ановуляторного характера, которое проявляется более чем в 90% случаев и занимает 5-е место в рейтинге причин бесплодного брака [13]. Овуляторную дисфункцию можно диагностировать по нарушению менструального цикла, при его продолжительности <21 дня или >35 дней. Отсутствие овуляции в 2- из 3-х циклов свидетельствует о хронической овуляторной дисфункции [15]. Нарушение менструального цикла встречается у 75-85% пациенток с СПКЯ [17,18,19].

СПКЯ способен заметно ухудшить общее и психологическое состояние женщин. В 2009 году было выявлено, что средние суммарные значения тревоги/депрессии HADS у

пациенток с СПКЯ существенно выше, чем в общем по популяции, в полтора раза по шкале тревоги и в два раза по шкале депрессии согласно результатам исследования S.Benson et al. [18]. Это доказывает высокую частоту выявления симптомов депрессии и тревоги у женщин с СПКЯ по сравнению со здоровыми женщинами [2,8,14].

СПКЯ также негативно сказывается на беременности, в два раза увеличивается вероятность преждевременных родов, в 3-4 раза повышается риск гипертонии и преэклампсии. [6]. Кроме того, впервые выявленный во время беременности гестационный сахарный диабет способен вызвать макросомию плода и повысить риск перинатальной заболеваемости и перинатальной смертности новорожденных [6,25-28].

Для женщин постменопаузального возраста значимыми клиническими симптомами являются: метаболические нарушения, син-

дром обструктивного апноэ сна и высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Пациенты с диагнозом СПКЯ относятся к группе риска развития рака эндометрия (в 3-5 раз выше среднего показателя), занимающего в рейтинге злокачественных новообразований гинекологического характера у пациенток с СПКЯ первое место [2,14,17,18,20]. Еще более усугубляют ситуацию и сильнее увеличивают риск подобных новообразований малоподвижный образ жизни и ожирение у данной категории женщин [10].

Таким образом, ведущими факторами возникновения СПКЯ являются: нарушение гонадотропной функции гипофиза, наследственная предрасположенность и инсулинорезистентность. Для постановки диагноза необходимо руководствоваться российскими и международными клиническими рекомендациями (Роттердамские критерии) с учетом клинических проявлений и возраста больных.

Сведения об авторах статьи:

Зиганшин Айдар Миндиярович – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Zigaidar@yandex.ru.

Гайсина Юлия Инсафовна – студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: jul.gaisina@yandex.ru.

Галаяутдинова Гульназ Радиковна – студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Gulnaz-9@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савельева, Г.М. Гинекология. Национальное руководство / Г.М. Савельева, В.Е. Радзинский, В.Н. Серов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 1008 с.
2. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению): клинические рекомендации. – Москва: Медицина. – 2016. – 22 с.
3. Богданова, Е.А. Гинекология детей и подростков / Е.А. Богданова. – М.: МИА, 2010. – С. 332-348.
4. Зыкова, Т.А. Возможно ли предупредить развитие гестационного диабета? / Т.А. Зыкова, Н.В. Малейков, И.А. Милавкина // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 4/2. – С. 10-15.
5. Лапароскопия в диагностике и лечении женского бесплодия / А.М. Зиганшин [и др.]. – Уфа: Изд-во Башкирский государственный медицинский университет, 2016. – 100 с.
6. Комплексная терапии первичной дисменореи у девушек-подростков/ А.М. Зиганшин [и др.] // XIX Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и Дитя – 2018» и VI съезд акушеров-гинекологов России. – Москва. – 2018. – 84 с.
7. Науменко, В.Г. Гиперандрогенные состояния / В.Г. Науменко // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2011. – Т. 40, № 1. – С. 5-102.
8. Кулавский, В.А. Предменструальный синдром (ПМС). Предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР): методические рекомендации / В.А. Кулавский, Е.В. Кулавский, А.М. Зиганшин. – Уфа: ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2018. – 72 с.
9. Современные представления о патогенезе синдрома поликистозных яичников (обзор литературы) / О.В. Панарина [и др.] // Acta biomedica scientifica. – 2017. – Т.2 – № 4– С. 9-14.
10. Шестакова, И.Г. СПКЯ: новый взгляд на проблему. Многообразие симптомов, дифференциальная диагностика и лечение СПКЯ / И.Г. Шестакова, Т.С. Рябинкина. – М.: StatusPraesens, 2015. – С. 24.
11. Зиганшин, А.М. Влияние вегетативно-сосудистой дистонии на течение беременности и исход родов / А.М. Зиганшин [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2015. – № 2 (61). – С. 59-62.
12. Зиганшин, А.М. Исходы родов у юных первобеременных крупным плодом / А.М. Зиганшин [и др.] // Мать и Дитя: материалы 8-го Всероссийского форума. – Москва. – 2006. – С. 92-93.
13. Исход родов и послеродового периода у женщин, родивших путем операции кесарево сечение по поводу клинически узкого таза / А.М. Зиганшин, В.А. Кулавский // Охрана репродуктивного здоровья семьи: медико-организационные технологии XXI века: материалы конференции, посвященной 25-летию кафедры акушерства и гинекологии Института последипломного образования. – Уфа. – 2008. – С. 109-112.
14. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored Consensus Workshop Group. (2004). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Hum. Reprod. – 2004. – Vol. 19, № 1. – P. 41-47.
15. Azziz, R. PCOS in 2015: new insights into the genetics of polycystic ovary syndrome / R. Azziz // Nat. Rev. Endocrinol. – 2016. – № 12. – P. 74-75.
16. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria / B.O. Yildiz // Hum Reprod. – 2012. – Vol.27, № 10. – P. 3067-3073.
17. Influence of a positive family history of Obstetrics and gynaecology both type 2 diabetes and PCOS on metabolic and endocrine parameters in a large cohort of PCOS women / E. Lerchbaum [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2014 – P. 727-739.
18. Prevalence and implications of anxiety in polycystic ovary syndrome: results of an internet-based survey in Germany / S. Benson [et al.] // Hum. Reprod. – 2009. – Vol. 24, N 6. – P. 1446-1451.
19. Lizneva, D. The criteria, prevalence and phenotypes of PCOS / D. Lizneva // Fertil. Steril. – 2016. – Vol.106, №1. – P. 6-15. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.05.003.

20. Zhao, S. Family-based analysis of eight susceptibility loci in polycystic ovary syndrome / S. Zhao // *Sci. Rep.* – 2015. – № 5. P. 12619. DOI: 10.1038/srep12619.
21. Fang-fang Wang. American, European, and Chinese practice guidelines or consensuses of polycystic ovary syndrome: a comparative analysis / Fang-fang Wang [et al.] // *J Zhejiang Univ Sci B.* – 2018. – Vol. 19, № 5. – P. 354-363. DOI:10.1631/jzus.B1700074.
22. Hayes, M.G. Genome-wide association of polycystic ovary syndrome implicates alterations in gonadotropin secretion in European ancestry populations / M.G. Hayes // *Nat. Commun.* – 2015. – Vol. 6. – P. 7502. DOI: 10.1038/ncomms8502.
23. Kosova, G. Genetics of the polycystic ovary syndrome / G. Kosova, M. Urbanek // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2013. – № 373. – P. 29-38. DOI: 10.1016/j.mce.2012.10.009.
24. Legro, R.S. Impact of Male and Female Weight, Smoking, and Intercourse Frequency on Live Birth in Women With Polycystic Ovary Syndrome / R.S. Legro [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2015. – Vol. 100, № 6. – P. 2405-12. DOI: 10.1210/jc.2015-1178.
25. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report / R. Azziz [et al.] // *Fertil Steril.* – 2009. – Vol. 91, № 2. – P. 456-88. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.06.035.
26. Pregnancy in women with polycystic ovary syndrome: the effect of different phenotypes and features on obstetric and neonatal outcomes / S. Palomba [et al.] // *Fertil Steril.* – 2010. – Vol. 94, № 5. – P. 1805-1811. DOI:10.1016/j.fertnstert.2009.10.043.
27. Risk of psychiatric disorders following polycystic ovary syndrome: a nationwide population-based cohort study / J.H. Hung [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, № 5. – P. 97041. DOI: 10.1371/journal.pone.0097041.
28. Wijeyaratne, C.N. Ethnic-specific polycystic ovary syndrome: epidemiology, significance and implications / C.N. Wijeyaratne, S.A.D. Udayangani, A.H. Balen // *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 8, № 1. – P. 71-79. DOI: 10.1586/eem.12.73.

REFERENCES

1. Savel'eva, G.M. Ginekologiya. Nacional'noe rukovodstvo / G.M. Savel'eva, V.E. Radzinskij, V.N. Serov. – GJeOTAR-Media, 2017. – 1008 s. (In Russ.).
2. Sindrom polikistoznyh yaichnikov v reproduktivnom vozraste (sovremennye podhody k diagnostike i lecheniyu): klinicheskie rekomendacii. – Moskva: Medicina. – 2016. – 22 s. (In Russ.).
3. Bogdanova, E.A. Ginekologiya detej i podrostkov / E.A. Bogdanova – M.: MIA, 2010. – S. 332-348. (In Russ.).
4. Zykova, T.A. Can the development of gestational diabetes be prevented? / T.A. Zykova, N.V. Maleikov, I.A. Milavkina // *Obstetrics and gynecology.* – 2012. – №4/2. – P. 10-15. (In Russ.).
5. Laparoskopija v diagnostike i lechenii zhenskogo besplodija / A.M. Ziganshin [i dr.]. – Ufa: Izd-vo Bashkirskij gosudarstvennyj medicinskij universitet, 2016. – 100 s. (In Russ.).
6. Kompleksnaja terapij pervichnoj dismenorei u devushek-podrostkov/ S.F. Nasyrova [i dr.] // XIX Vserossijskij nauchno-obrazovatel'nyj forum «Mat' i Ditja – 2018» i VI Sezd akusherov-ginekologov Rossii. – 2018. – 84 s. (In Russ.).
7. Naumenko V.G. Giperandrogennye sostojanija / V.G. Naumenko // *Medicinskie aspekty zdorov'ja zhenshhiny.* – 2011. – T. 40, № 1. – S. 5-102. (In Russ.).
8. Kulavskij, V.A. Predmenstrual'nyj Sindrom (PMS). Predmenstrual'noe disforicheskoe rasstrojstvo (PMDR): Metodicheskie rekomendacii / V.A. Kulavskij, E.V. Kulavskij, A.M. Ziganshin. – Ufa: FGBOU VO BG MU Minzdrava Rossii, 2018. – 72 s. (In Russ.).
9. Modern concepts of the pathogenesis of polycystic ovary syndrome (literature review) / O.V. Panarina [et al.] // *Acta biomedica scientifica.* – 2017. – S. 9-14. (In Russ.).
10. Shestakova, I.G. SPKJa: novyj vzgljad na problemu. Mnogoobrazie simptomov, differencial'naja diagnostika i lechenie SPKJa / I.G. Shestakova, T.S. Rjabinkina // M.: StatusPraesens. – 2015. – S. 24. (In Russ.).
11. Ziganshin, A.M. Vlijanie vegeto-sosudistoj distonii na techenie beremennosti i ishod rodov / A.M. Ziganshin [i dr.] // *Mat' i ditja v Kuzbasse.* – 2015. – № 2 (61). – S. 59-62. (In Russ.).
12. Ziganshin, A.M. Ishody rodov u junyh pervoberemennyh krupnym plodov / A.M. Ziganshin [i dr.] // *Mat' i Ditja Materialy 8-go Vse-rossijskogo foruma.* – Moskva. – 2006. – S. 92-93. (In Russ.).
13. Ishod rodov i poslerodovogo perioda u zhenshhin, rodivshih putem operacii kesarevo sechenija po povodu klinicheski uzskogo taza / A.M. Ziganshin, V.A. Kulavskij // *Ohrana reproduktivnogo zdorov'ja sem'i: mediko-organizacionnye tehnologii XXI vekamaterialy konferencii, posvjashhaennoj 25-letiju kafedry akusherstva i ginekologii Instituta posle diplomnogo obrazovanija.* – Moskva – 2008. – S. 109-112. (In Russ.).
14. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored Consensus Workshop Group. (2004). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.*, 19 (1), 41-47.
15. Azziz, R. PCOS in 2015: new insights into the genetics of polycystic ovary syndrome / R. Azziz // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2016; (12), 7 4-75. DOI: 10.1038/nrendo.2016.9.
16. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria / B.O. Yildiz // *Mum Reprod.* – 2012. – Vol. 27, № 10. – P. 3067-3073. DOI: 10.1093/humrep/des232.
17. Influence of a positive family history of Obstetrics and gynaecology both type 2 diabetes and PCOS on metabolic and endocrine parameters in a large cohort of PCOS women / E. Lerchbaum [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2014 – P. 727-739. DOI: 10.1530/EJE-13-1035.
18. Prevalence and implications of anxiety in polycystic ovary syndrome: results of an internet-based survey in Germany / S. Benson [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2009. – Vol. 24, № 6. – P. 1446-1451. DOI: 10.1093/humrep/dep031.
19. Lizneva, D. The criteria, prevalence and phenotypes of PCOS / D. Lizneva // *Fertil. Steril.* – 2016. – Vol. 106, № 1. – P. 6-15. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.05.003.
20. Zhao, S. Family-based analysis of eight susceptibility loci in polycystic ovary syndrome / S. Zhao // *Sci. Rep.* – 2015. – № 5. – P. 12619. DOI: 10.1038/srep12619.
21. Fang-fang Wang. American, European, and Chinese practice guidelines or consensuses of polycystic ovary syndrome: a comparative analysis / Fang-fang Wang [et al.] // *J Zhejiang Univ Sci B.* – 2018. – Vol. 19, № 5. – P. 354-363. DOI:10.1631/jzus.B1700074.
22. Hayes, M.G. Genome-wide association of polycystic ovary syndrome implicates alterations in gonadotropin secretion in European ancestry populations / M.G. Hayes // *Nat. Commun.* – 2015. – Vol. 6. – P. 7502. DOI: 10.1038/ncomms8502.
23. Kosova, G. Genetics of the polycystic ovary syndrome / G. Kosova, M. Urbanek // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2013. – № 373. – P. 29-38. DOI: 10.1016/j.mce.2012.10.009.
24. Legro, R.S. Impact of Male and Female Weight, Smoking, and Intercourse Frequency on Live Birth in Women With Polycystic Ovary Syndrome / R.S. Legro [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2015. – Vol. 100, № 6. – P. 2405-12. DOI: 10.1210/jc.2015-1178.
25. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report / R. Azziz [et al.] // *Fertil Steril.* – 2009. – Vol. 91, № 2. – P. 456-88. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.06.035.
26. Pregnancy in women with polycystic ovary syndrome: the effect of different phenotypes and features on obstetric and neonatal outcomes / S. Palomba [et al.] // *Fertil Steril.* – 2010. – Vol. 94, № 5. – P. 1805-1811. DOI:10.1016/j.fertnstert.2009.10.043.
27. Risk of psychiatric disorders following polycystic ovary syndrome: a nationwide population-based cohort study / J.H. Hung [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, № 5. – P. 97041. DOI: 10.1371/journal.pone.0097041.
28. Wijeyaratne, C.N. Ethnic-specific polycystic ovary syndrome: epidemiology, significance and implications / C.N. Wijeyaratne, S.A.D. Udayangani, A.H. Balen // *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 8, № 1. – P. 71-79. DOI: 10.1586/eem.12.73.

А.М. Зиганшин, Х.М. Кархани, Бхавна Шарма
**ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО АППЕНДИЦИТА
У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН**

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

Одним из распространенных заболеваний хирургии брюшной полости является острый аппендицит (ОА). Частота этой патологии по данным отечественных и зарубежных источников составляет 3-4 случая на 1000 человек. У беременных женщин ОА наблюдается в 0,03-5,2% случаев и не имеет тенденции к снижению. Актуальность проблемы ранней диагностики ОА обоснована тем, что данное заболевание может возникнуть во время беременности, родов и в послеродовом периоде, часто скрываясь под маской гинекологических заболеваний. Острый аппендицит у беременных женщин представляет собой грозную патологию, угрожающую здоровью матери и плода, в связи с тем, что он способен вызывать хирургические и перинатальные осложнения. В обзоре приводятся основные диагностические приемы, используемые врачами различных специальностей, так как диагностика ОА у беременных представляет значительные трудности из-за неясности и стертости классических симптомов и признаков, имитирующих симптомы гинекологической, хирургической и соматической патологии у беременных.

Ключевые слова: острый аппендицит, беременность, диагностика, осложнение.

А.М. Ziganshin, H.M. Karkhani, Bhawna Sharma
PROBLEMS OF ACUTE APPENDICITIS DIAGNOSIS IN PREGNANT WOMEN

One of the most common diseases of abdominal surgery is acute appendicitis (AA). The frequency of this disease according to domestic and foreign sources is 3-4 cases per 1000 people. In pregnant women, AA is observed in 0.03-5.2% of cases and does not tend to decrease. The urgency of the problem of early diagnosis of AA is justified by the fact that this pathology may occur during pregnancy, parturition, the postpartum period, hiding acute surgical pathology under the mask of gynecological diseases. AA in pregnant women provides a formidable pathology that threatens the health of the mother and fetus, due to the fact that it can cause surgical and perinatal complications. The review presents the main diagnostic techniques used by doctors of various specialties, since the diagnosis of AA in pregnant women presents significant difficulties due to the unclear and worn out classic symptoms and signs that mimic the symptoms of gynecological, surgical and somatic pathology in pregnant women.

Key words: acute appendicitis, pregnancy, diagnosis, complication.

Одним из распространенных хирургических заболеваний брюшной полости является острый аппендицит (ОА) [1]. Частота этой патологии по данным отечественных и зарубежных исследователей составляет 3-4 случая на 1000 человек. Острый аппендицит наблюдается во всех возрастных группах, преимущественно у мужчин в возрасте 20-50 лет. У беременных он представляет собой грозную патологию, так как угрожает здоровью матери и плода, способен вызывать хирургические, акушерские, экстрагенитальные и перинатальные осложнения в период беременности, родов и в послеродовом периоде.

Несмотря на прогресс медицинской науки, летальность от ОА составляет 0,2-0,3% случаев и остается стабильной в течение многих лет [2,3]. У беременных ОА является наиболее распространенной причиной для оперативного вмешательства. Наблюдается от 0,03 до 5,2% случаев, может возникнуть в любом сроке беременности [1,3,4,5,6].

По данным литературы ОА у беременных наиболее часто наблюдается в I триместре от 9 до 32%, во II – от 44 до 66%, реже в III – от 15 до 16% и меньше всего в послеродовом периоде – от 6 до 8% случаев [1,7,8,9]. Однако мнение ученых о частоте ОА неоднозначно. Данные, полученные Davoodabadi et al. (2016), свидетельствуют о высокой частоте ОА в III

триместре – 66% [10], при этом Носков О.В и др. (2017) считают, что ОА может достигать 49% [1].

Считается, что ОА наиболее распространен в I триместре и выявляется в 49-50% случаев, при этом деструктивные формы чаще возникают в III триместре и послеродовом периоде [1]. Частота перинатальных потерь при ОА достигает от 2 до 17 % при неосложненной форме, 19,4 – 50% – при перфорации аппендикулярного отростка (АО) и 90% – при развитии разлитого перитонита. Распространенность ОА и перинатальные потери заставляют врачей различных специальностей искать новые методы диагностики для своевременного хирургического лечения [1,2,3,9,11].

Наиболее простым и диагностически ценным в диагностике ОА является оценка клинического состояния. У беременных женщин состояние при ОА характеризуется стертой клинической картины ввиду разнообразных симптомов, что вызывает трудности при установлении диагноза [2,4,6,10]. Несмотря на то, что сегодня описаны более 100 признаков и симптомов ОА, ни один из них не имеет самостоятельного значения в период беременности и родов, в послеродовом периоде, что создает нестандартную ургентную ситуацию для врачей, решающих проблему аппендицита у беременных женщин [4,12].

Значительную роль в возникновении ОА играет условно-патогенная аэробная и анаэробная флора, вегетирующая в кишечнике, у беременных женщин наблюдается физиологическое снижение моторной функции кишечника, что создает условия для развития и прогрессирования воспалительного процесса в АО. Кроме этого, увеличивающаяся во время беременности матка дополнительно приводит к смещению купола слепой кишки в разные стороны, часто вверх и кнаружи, формируя различные перегибы и вызывая растяжение АО [2].

Наблюдаемая во время беременности повышенная секреция прогестерона приводит к ослаблению автоматической регуляции моторной функции кишечника, способствуя повышению внутрибрюшного давления, нарушению эвакуаторной функции, процессов опорожнения кишечного содержимого и кро-

вообращения во внутрисстеночных сосудах. Все это вызывает патологическое размножение бактерий в АО и развитие воспалительного процесса [1,2,11].

Клиническая картина ОА в первой половине беременности обычно типичная и не отличается от таковой вне беременности [2,3,8,13], но при этом классические симптомы и признаки могут отсутствовать у беременных женщин, особенно в III триместре [14].

Ведущим симптомом в клинике ОА является боль, которая может быть различной локализации и интенсивности [3], при этом боль, часто начинаясь в одной точке брюшной полости, затем мигрирует в правую подвздошную ямку и усиливается при кашле [5,15]. Основные клинические симптомы и чувствительность метода диагностики ОА представлены в табл. 1.

Таблица 1

Клинические симптомы острого аппендицита				
Клинические симптомы	Триместр беременности			Чувствительность симптома, %
	I	II	III	
Симптом Кохера	+	+	+	40
Симптом Ситковского	+	+	+	25–53
Симптом Бартомье–Михельсона	+	+	+	25–53
Симптом Щеткина–Блюмберга	+	±	-	11–13
Симптомы Ризвана, Черемских–Кушниренко и Брендо	±	+	+	25–53

Наиболее частой локализацией по мнению Н.Л. Рева (2015) считается локализация боли в правой подвздошной области – в 81,25% случаев, в эпигастральной области – в 25% случаев и внизу живота – в 12,5% случаев. Меньше встречается и реже наблюдаются боли в правой мезогастральной области – в 6,25% случаев, в околопупочной области и по правому флангу живота – в 3,2% случаев [3]. В зависимости от расположения АО по отношению к слепой кишке наиболее часто по расположению выявляется медиально-нисходящее – 71,9%, ретроцекальное – 21,9%, при этом в 81,2% случаев больные предъявляют жалобы на боли в правой подвздошной области и внизу живота, реже – в эпигастральной и околопупочной областях. Латерально-восходящее и медиальное положения встречаются нечасто – по 3,1% случаев, при этом большинство пациенток жалуются на боли в правой подвздошной области и иногда на боли в правой мезогастральной, околопупочной, эпигастральной областях и по правому флангу живота [3].

У беременных боль в правом нижнем квадранте живота является самым распространенным симптомом и наблюдается практически во всех триместрах беременности [5,16], но боль, являясь единственным и диагностически ценным показателем, может

наблюдаться от 86 до 100% случаев в I триместре, от 80 до 85% во II и от 60 до 85% в III триместре, типичная картина присутствует только в 50–60% случаев. При этом необходимо учесть, что боль в правом нижнем квадранте может наблюдаться и при отсутствии аппендицита [7,10], быть причиной гинекологических и соматических заболеваний различных органов и систем (желудочно-кишечного тракта, мочевыводящей системы, а также травм). Клиническая триада Дьелафуа, включающая в себя основные локальные признаки ОА (боли в правой подвздошной области, локальное напряжение и болезненность), при больших сроках беременности не всегда четко выявляется [2]. Чаще всего боль начинается в околопупочной области, затем мигрирует в правый нижний квадрант в связи с прогрессированием воспалительного процесса [17].

Иногда беременные женщины ощущают боли, отдающие в ректальную область или во влагалище, особенно часто в I триместре [18], но при ретроцекальном расположении отторжения ректальное или вагинальное исследование усиливает болезненность [17]. Во II–III триместрах боль в связи с увеличением матки и перемещением слепой кишки ближе к печени чаще локализуется в правой мезогастральной области и правом подреберье – в 21,8% случаев [6,7,16]. При расположении аппенди-

кулярного отростка в тазовой области боль может вызвать увеличение частоты мочеиспускания, дизурию, тенезмы [17,19,20]. Приблизительно у 1/3 пациенток боль может локализоваться за пределами правого нижнего квадранта брюшной полости.

Наличие боли в левом нижнем квадранте является редким проявлением и в большинстве ее случаев представляет собой врожденные аномалии развития, поэтому необходимо учесть, что АО может быть расположен в любом месте брюшной полости [21]. ОА трудно идентифицировать у беременных из-за неясности и стертости классических признаков и симптомов, характерных для экстрагенитальных заболеваний. Основные симптомы ОА, такие как рвота, анорексия, тошнота, пирексия (лихорадка), тахикардия и боль в правом нижнем квадранте [2,4,10], могут наблюдаться у беременных, являясь общими симптомами при хирургической, гинекологической и соматической патологиях [2,7]. Тошнота и рвота в 80% случаев, нарушение стула – в 72%, потеря аппетита – в 84% случаев могут наблюдаться при раннем токсикозе беременности.

Жалобы на боли внизу живота, иррадиирующие в правую или левую поясничную область в 100% случаев могут встречаться при угрозе прерывания беременности, апоплексии яичника, миоме матки, самопроизвольном аборте и почечной колике [12,15,22,23]. Другие симптомы в виде изжоги, расстройств кишечника, метеоризма также могут наблюдаться при нетипичном расположении АО. В европейских странах для диагностики ОА используется шкала Альфредо-Альварado, оценивающая 8 признаков заболевания (табл. 2).

Таблица 2

Шкала Альварado*	
Признаки	Баллы
Симптом Кохера	1
Тошнота / рвота	1
Потеря аппетита	1
Болезненность в правой подвздошной области	2
Симптом Щеткина-Блюмберга в правой подвздошной области	1
Повышение температуры тела > 37,3°C	1
Лейкоцитоз > 10,5 X 10 ⁹ /л	2
Сдвиг лейкоцитарной формулы влево	1
Всего...	10

*В случае, если баллов набрано от 0 до 4, то риск наличия острого аппендицита не превышает 5% и такие пациенты могут быть оставлены в стационаре под наблюдением врача. Если количество баллов составляет от 5 до 7, то риск острого аппендицита уже составляет 40-50%, и такие пациенты нуждаются в повторной оценке своего состояния через 2 часа или в выполнении диагностической лапароскопии. Показатели от 8 до 10 баллов являются основанием предполагать риск острого аппендицита более 80%, и таким пациентам показана экстренная операция [2].

Одним из современных неинвазивных методов диагностики ОА у беременных женщин является ультразвуковое исследование (УЗИ). Оно позволяет повысить достоверность постановки диагноза во время беременности до 83% [11]. Однако во время беременности, особенно в III триместре, могут возникнуть трудности визуализации АО, в связи с этим рекомендуется метод постепенного сжатия. Этот метод основывается в постепенном сжатии мышц передней брюшной стенки с правой стороны. Проведение метода обеспечивает чувствительность до 67 – 86% и специфичность до 76-88% при визуализации у небеременных женщин и обеспечивает чувствительность до 67-100%, специфичность до 83-96% у беременных женщин [14]. Использование УЗИ во многом зависит от опыта оператора и может быть затруднено из-за газов в кишечнике и ожирения [4,19]. Уровень неопределенных результатов при проведении УЗИ может составлять 88-97% у женщин со сроком больше 16 недель беременности [7]. Другим эффективным методом диагностики ОА является использование магнитно-резонансной томографии (МРТ). МРТ, являясь наиболее точным методом, способен обеспечивать точность при диагностике ОА у беременных до 70-94% [10]. МРТ на сегодня является золотым стандартом для точной диагностики аппендицита у беременных женщин после неубедительного УЗИ [4,7,12,23], так как МРТ визуализирует аппендикс со 100% чувствительностью и 98% специфичностью [4]. Особенностью МРТ является отсутствие ионизирующего излучения и побочных эффектов для матери и плода [4,7,12], однако при использовании беременным, особенно в I триместре, необходимо проявлять особую осторожность, особенно у пациенток, страдающих клаустрофобией [12]. Противопоказанием для проведения МРТ являются: наличие у беременной кардиостимулятора или других электронных устройств, контрастных веществ, содержащих гадолиний [7]. Прогностическая ценность положительного результата для МРТ составляет 90,4% и отрицательное прогностическое значение 99,5%, если приложение может быть идентифицировано [4]. Чувствительность при выявлении ОА при МРТ составляет 90-100%, специфичность 94-98% [7].

Компьютерная томография (КТ) также позволяет диагностировать ОА, КТ с контрастированием имеет диагностическую точность 91-95% и специфическую 90-95%. Противопоказанием для широкого применения КТ у беременных является ионизирующее излучение,

поэтому использование данного метода ограничено, особенно в I триместре [5,10].

Диагностическая лапароскопия (ДЛП) считается малоинвазивным и безопасным методом. Однако ее проведение обосновано при невозможности клинического, лабораторного и инструментального исследований и особенно в тех случаях, когда невозможно исключить ОА в I-II триместрах беременности. ДЛП является методом выбора, проведение ее обосновано при длительном динамическом наблюдении беременных, когда развитие тяжёлых инфекционных осложнений чревато развитием состояний, опасных для матери и плода [20,24,25,26]. Применение ДЛП при больших

сроках гестации ограничено ввиду недостаточной информативности метода, трудности осмотра брюшной полости, технических сложностей и опасности повреждения беременной матки с развитием гипоксии плода [4,26].

Таким образом, диагностика аппендицита у беременных женщин представляет значительные трудности, особенно с увеличением срока беременности. Своевременное сочетание проведения диагностики, включающей различные методы и способы, может предотвратить развитие тяжелых осложнений, сохранить беременность, улучшить результаты и исход беременности, родов, а также течение послеродового периода для матери и плода.

Сведения об авторах статьи:

Зиганшин Айдар Миндиярович – к.м.н., доцент кафедры акушерства гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Zigaidar@yandex.ru.

Кархани Хиуа Мохаммед Хассан – студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: hewa.karkhani@yandex.ru.

Шарма Бхавна – студентка 3 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: sharmabhawna1302@mail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Современные представления диагностики и течения аппендицита во время беременности / О.В. Носкова [и др.] // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2017. – Т. 21, № 3. – С. 224-226.
2. Новый и старый взгляд на проблему острого аппендицита при беременности (Обзор литературы) / А.Г. Хасанов [и др.] // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2016. – № 1. – С. 40-48.
3. Современные особенности течения острого аппендицита при беременности / Н.Л. Рева, Ю.В. Попова, С.В. Хлыбова // Вятский медицинский вестник. – 2015. – № 3. – С. 8-13.
4. Latest Considerations in Diagnosis and Treatment of Appendicitis During Pregnancy / Lotfipour [et al.] // Clinical Practice and Cases in Emergency Medicine. – 2018. – Vol. 2, № 2. – P. 112-115.
5. Bhandari, T.R. Acute Appendicitis in Pregnancy and the Developing World / T. R. Bhandari, S. Shahi, S. Acharya // Int. Scholarly Research Notices. – 2017. – Vol. 2. – P.1-5.
6. Диагностический алгоритм при остром аппендиците у беременных / С.В. Доброквашин [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6, № 5. – С. 83-85.
7. Appendicitis in pregnancy: Difficulties in diagnosis and management. Guidance for the emergency general surgeon: A systematic review / A. Tase [et al.] // Int. J. of Surgery Open – 2017. – Vol. 6. – P. 5-11.
8. Шаймарданов, Р.Ш. Острый аппендицит у беременных / Р.Ш. Шаймарданов, Р.Ф. Гумаров // Прак. мед. – 2011. – № 6. – С. 53-57.
9. Шаймарданов, Р.Ш. Инструментальные методы исследования в диагностике острого аппендицита у беременных / Р.Ш. Шаймарданов, Р.Ф. Гумаров // Казанский мед. журнал. – 2010. – Т. 91, № 5. – С. 622-625.
10. Appendicitis in pregnancy: presentation, management and Complications / A. Davoodabadi [et al.] // Zahedan J. Res. Med. Sci. – 2016. – Vol. 18, № 7. e7557.
11. Беременность и острый аппендицит / А.Н. Стрижаков [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2010. – № 3. – С. 4-16.
12. Differential diagnoses of magnetic resonance imaging for suspected acute appendicitis in pregnant patients / Jung [et al.] // World J. Emerg. Med. – 2018. – Vol. 9, № 1. – P. 26-32.
13. Ибадильтин, А.С. Алгоритм диагностики и лечения «острого живота» у беременных / А.С. Ибадильтин, Г.И. Шарунов // Вестник КазНМУ. – 2015. – № 1. – С. 190-192.
14. The diagnostic performance of ultrasound for acute appendicitis in pregnant and young nonpregnant women: A case-control study / L. Segev [et al.] // Int. J. of Surgery. – 2016. – Vol. 34. – P. 81-85.
15. Appendicitis during Pregnancy: The Clinical Experience of a Secondary Hospital / Soo Jung Jung [et al.] // J. Korean Soc. Coloproctol. – 2012. – Vol. 28, № 3. – P. 152-159.
16. Acute Appendicitis during Pregnancy; Results of a Cohort Study in a Single Iranian Center/ S. Bazdar [et al.] // Bull Emerg Trauma. – 2018. – Vol. 6, № 2. – P. 122-127.
17. Franca Neto, A.H. Acute appendicitis in pregnancy: literature review / A.H. Franca Neto, M.M. Ramos do Amorm, B.M.S. Virgolina Nobrega // Rev. Assoc. Med. Bras. – 2015. – Vol. 61, № 2. – P. 170-177.
18. Appendicitis in Pregnancy / Patricia A. [et al.] // J. Am. Board. Fam. Med. November. – 2006. – Vol. 19, № 6. – P. 621-626.
19. Кулавский, В.А. Предменструальный синдром (ПМС). Предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР): методические рекомендации / В.А. Кулавский, Е.В. Кулавский, А.М. Зиганшин. – Уфа: Изд-во ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2018. – 72 с.
20. Кулавский, В.А. Несостоятельность мышц тазового дна / В.А. Кулавский, А.М. Зиганшин, Е.В. Кулавский // Мать и дитя в Кузбассе. – 2012. – Т.50, № 3. – С. 8-14.
21. Tetsunori Ikegami. One Appendix, Two Different Pains / Tetsunori Ikegami, Akira Kuriyama // the American J. of Medicine. – April 2016. – Vol.129, № 4. – P.11-12.
22. Research Article Appendicitis in pregnancy: management / S.V.S. Mohan [et al.] // Int. J. Res. Med. Sci. – 2014. – Vol. 2, № 2. – P. 532-535.
23. Acute Appendicitis in Pregnant Women / Türkan [et al.] // Clin. Invest. Med. – 2016. – Vol. 39, № 6. – P. S159-163.
24. Кулавский, В.А. Лапароскопия в диагностике и лечении женского бесплодия: учебное пособие / В.А. Кулавский, А.М. Зиганшин, Е.В. Кулавский. – Уфа: Изд-во ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ, 2016. – 100 с.
25. Кулавский, В.А. Медико-социальные проблемы преждевременных родов у девочек-подростков / В.А. Кулавский, А.М.Зиганшин, Е.В. Кулавский // Мать и дитя в Кузбассе. – 2014. – Т. 58, № 3. – С. 47-50.
26. Кулавский, В.А. Беременность и острый аппендицит: учебное пособие / В.А. Кулавский, М.А. Нартайлаков, Е.В. Кулавский. – Уфа: Изд-во ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, 2011. – 103 с.

REFERENCES

1. Sovremennye predstavleniya diagnostiki i tehniciya appendicita vo vremya beremennosti / O.V. Noskova, [i dr.] // Vestnik gigieny i ephidemiologii. – 2017. – T. 21, № 3. – S. 224-226. [In Russ].
2. Novyy i staryj vzglyad na problemu ostrogo appendicita pri beremennosti (Obzor literatury) / A.G. Hasanov [i dr.] // Nauchnoe obozrenie. Medicinskie nauki. – 2016. – № 1. – S. 40-48. [In Russ].
3. Sovremennye osobennosti tehniciya ostrogo appendicita pri beremennosti / N.L. Reva, YU.V. Popova, S.V. Hlybova // Vyatskij medicinskij vestnik. – 2015. – № 3. – S. 8-13. [In Russ].
4. Latest Considerations in Diagnosis and Treatment of Appendicitis During Pregnancy / Lotfipour [et al.] // Clinical Practice and Cases in Emergency Medicine. – 2018. – Vol 2, № 2. – P.112-115.
5. Bhandari, T. R. Acute Appendicitis in Pregnancy and the Developing World / T. R. Bhandari, S. Shahi, S. Acharya // Int. Scholarly Research Notices. – 2017. – Vol. 2017. – P.1-5.
6. Diagnosticheskiy algoritm pri ostrom appendicite u beremennyh / S.V. Dobrokvashin [i dr.] // Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny. – 2013. – T.6, № 5. – S. 83-85.
7. Appendicitis in pregnancy: Difficulties in diagnosis and management. Guidance for the emergency general surgeon: A systematic review / A. Tase [et al.] // Int. J. of Surgery Open – 2017. – Vol. 6. – P. 5-11.
8. Shajmardanov R.SH. Ostryj appendicit u beremennyh / R.SH. SHajmardanov, R.F. Gumarov // Prakt. med. – 2011. – № 6. – S. 53-57. [In Russ].
9. Shajramardanov, R.SH. Instrumental'nye metody issledovaniya v diagnostike ostrogo appendicita u beremennyh / R.SH. Shajmardanov, R.F. Gumarov // Kazanskij med. zhurnal. – 2010. – T. 91, № 5. – S. 622-625. [In Russ].
10. Appendicitis in pregnancy: presentation, management and Complications / A. Davoodabadi [et al.] // Zahedan J. Res. Med. Sci. – 2016. – Vol. 18, № 7. e7557.
11. Beremennost' i ostryj appendicit / A.N. Strizhakov [i dr.] // Vestnik hirurgicheskoy gastroenterologii. – 2010. – № 3. – S. 4-16. [In Russ].
12. Differential diagnoses of magnetic resonance imaging for suspected acute appendicitis in pregnant patients / Jung [et al.] // World J. Emerg. Med. – 2018. Vol 9, № 1. – P. 26-32.
13. Ibadil'din, A.S. Algoritm diagnostiki i lecheniya «ostrogo zhivota» u beremennyh / A.S. Ibadil'din, G.I. SHarunov // Vestnik KazNMU. – 2015. – № 1. – S. 190-192. [In Russ].
14. The diagnostic performance of ultrasound for acute appendicitis in pregnant and young nonpregnant women: A case-control study / L. Segev [et al.] // Int. J. of Surgery. – 2016. – Vol. 34. – P. 81-85.
15. Appendicitis during Pregnancy: The Clinical Experience of a Secondary Hospital / Soo Jung Jung [et al.] // J. Korean Soc. Coloproctol. – 2012. – Vol. 28, №3. – P. 152-159.
16. Acute Appendicitis during Pregnancy; Results of a Cohort Study in a Single Iranian Center/ S. Bazdar [et al.] // Bull Emerg Trauma – 2018. – Vol. 6, № 2. – P. 122-127.
17. Franca Neto, A.H. Acute appendicitis in pregnancy: literature review / A.H. Franca Neto, M.M. Ramos do Amorm, B.M.S. Virgolina Nobrega // Rev. Assoc. Med. Bras. – 2015. – Vol. 61, № 2. – P. 170-177.
18. Appendicitis in Pregnancy / Patricia A. [et al.] // J. Am. Board. Fam. Med. November. – 2006. – Vol. 19, № 6. – P. 621-626.
19. Kulavskij, V.A. Predmenstrual'nyj Sindrom (PMS). Predmenstrual'noe disforicheskoe rasstrojstvo (PMDR): Metodicheskie rekomendacii / V.A. Kulavskij, E.V. Kulavskij, A.M. Ziganshin. – Ufa: FGBOU VO BGMU Minzdrava Rossii, 2018. – 72 s. [In Russ].
20. Kulavskij, V.A. Nesostoyatel'nost' myshc tazovogo dna / V.A. Kulavskij, A.M. Ziganshin, E.V. Kulavskij // Mat' i ditya v Kuzbasse. – 2012. – T.50, № 3. – S. 8-14. [In Russ].
21. Tetsunori Ikegami. One Appendix, Two Different Pains / Tetsunori Ikegami, Akira Kuriyama // the American J. of Medicine. – April 2016. – Vol.129, № 4. – P.11-12.
22. Research Article Appendicitis in pregnancy: management / S. V. S. Mohan [et al.] // Int. J. Res. Med. Sci. – 2014. – Vol. 2, № 2. – P. 532-535.
23. Acute Appendicitis in Pregnant Women / Türkan [et al.] // Clin. Invest. Med. – 2016. – Vol. 39, № 6. – P. S159-163.
24. Kulavskij, V.A. Laparoskopiya v diagnostike i lechenii zhenskogo besplodiya: uchebnoe posobie / V.A. Kulavskij, A.M. Ziganshin, E.V. Kulavskij. – Ufa: Izd-vo FGBOU VO BGMU MZ RF, 2016. – 100 s. [In Russ].
25. Kulavskij, V.A. Mediko-social'nye problemy prezhddevremennyh rodov u devochek podrostkov / V.A. Kulavskij, A.M. Ziganshin, E.V. Kulavskij. // Mat' i ditya v Kuzbasse. – 2014. – T. 58, № 3. – S. 47-50. [In Russ].
26. Kulavskij, V.A. Beremennost' i ostryj appendicit: uchebnoe posobie / V.A. Kulavskij, M.A. Nartajlakov, E.V. Kulavskij. – Ufa: Izd-vo GBOU VPO BGMU Minzdravsocrazvitiya Rossii, 2011. – 103 s. [In Russ].

УДК 616-01/9:616.1

© Коллектив авторов, 2019

Т.А. Ягудин^{1,2}, А.Т. Шабанова¹, В.Ш. Ишметов¹, Hong-Yu. Liu²
**ВЛИЯНИЕ ИШЕМИЧЕСКОГО КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ
 НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ МИОКАРДА
 ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ И РЕПЕРФУЗИОННОМ ПОВРЕЖДЕНИЯХ МИОКАРДА**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²Харбинский медицинский университет, г. Харбин

В данной статье представлен литературный обзор, посвященный ишемическому кондиционированию и его влиянию на сократительную функцию миокарда при ишемии/реперфузии (И/Р). Ишемическое кондиционирование вызывает кардиопротекцию, поэтому окончательный размер зоны инфаркта после миокардиальной ишемии значительно меньше. Однако имеет ли ишемическое кондиционирование благоприятное воздействие на сократительную функцию миокарда после ишемии/реперфузии, остается не известным. На сегодняшний день исследования *ex vivo* показали, что ишемическое кондиционирование улучшает реполяризацию изолированной сосочковой мышцы желудочка или трабекулы предсердия после моделируемой ишемии. Но, как было выявлено, результаты научных изысканий на животных не соответствуют результатам исследований на пациентах, перенесших плановую операцию на сердце и нередко являются противоречивыми. Ишемическое кондиционирование на субклеточном уровне улучшает энергетический метаболизм, сохраняет митохондриальное дыхание, продукцию аденозинтрифосфата (АТФ) и Ca²⁺ – гомеостаза в изолированных митохондриях миокарда. Ишемическое кондиционирование также представляет пост-трансляционные модификации белков сократительного аппарата мио-

карда. Однако отдаленные результаты и положительные эффекты ишемического кондиционирования на сократительную функцию миокарда на сегодняшний день сомнительны и нуждаются в дальнейшем изучении.

Ключевые слова: ишемическое кондиционирование миокарда, сократительная функция, ишемическое/реперфузионное повреждение.

T.A. Yagudin, A.T. Shabanova, V.Sh. Ishmetov, Hong-Yu. Liu
**THE EFFECT OF ISCHEMIC CONDITIONING
 ON THE CONTRACTILE FUNCTION OF THE MYOCARDIUM
 IN ISCHEMIC AND REPERFUSION MYOCARDIAL INJURY**

The article presents a literature review on ischemic conditioning and its influence on myocardial contractile function in ischemia/reperfusion. Ischemic conditioning causes cardioprotection; the final size of the infarction zone after myocardial ischemia is much smaller. However, whether ischemic conditioning has a beneficial effect on myocardial contractility after ischemia/reperfusion remains unknown. To date, ex vivo studies have shown that ischemic conditioning improves contractile recovery of isolated ventricular papillary muscle or atrial trabecula after simulated ischemia. Nevertheless, as it was found, the results of animal studies do not match the results of studies on patients undergoing elective heart surgery, and ultimately are contradictory. Ischemic conditioning at the subcellular level improves energy metabolism, preserves mitochondrial respiration, adenosine triphosphate (ATP) production, and Ca^{2+} homeostasis in isolated myocardial mitochondria. Ischemic conditioning represents a post-translational modification of proteins of the contractile apparatus of the myocardium. However, the long-term results and positive effects of ischemic conditioning on myocardial contractile function are doubtful today and need further study.

Key words: ischemic conditioning of the myocardium, contractile function, ischemic/reperfusion injury.

После перенесенного инфаркта миокарда окончательный размер зоны поражения миокарда определяет изменения функций левого желудочка (ЛЖ), ремоделирование и дальнейшую тактику лечения больных [1]. Диагностика и лечение инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST улучшились за последние несколько десятилетий, однако риск развития сердечной недостаточности остается стабильно высоким [2]. Смерть кардиомиоцитов влечет за собой миокардиальную дисфункцию и в более долгосрочной перспективе ремоделирование ЛЖ. Все это является основными причинами сердечной недостаточности после инфаркта миокарда [3]. Миокард может переносить 20- – 40-минутные периоды тяжелой ишемии без потери кардиомиоцитов [4], а уцелевшие кардиомиоциты развивают постишемическую сократительную дисфункцию. Такая дисфункция может быть обратимой и включает гибернацию миокарда, которая развивается в течение кратковременной (от минут до часов) или повторяющейся (от нескольких дней до недели) ишемии, и полностью обратимой при реваскуляризации [3]. Гибернация миокарда определяет связь между снижением коронарного кровоснабжения и сократительной дисфункцией миокарда [5]. Такая адаптация к ишемии сохраняет целостность и жизнеспособность миокарда [6]. У больных возникает хроническая гибернация миокарда при нестабильной и стабильной стенокардии, остром инфаркте миокарда, дисфункции ЛЖ и застойной сердечной недостаточности [4]. Обратимая сократительная дисфункция миокарда может также развиваться при реперфузии, когда кровоток полностью или почти полностью восстанавливается, это называется «оглушением» миокарда [6]. Своевременная реперфузия является обяза-

тельной процедурой для спасения ишемизированного миокарда от инфаркта, но реперфузия несет в себе и обратный эффект – реперфузионное повреждение миокарда. Постишемическая сократительная дисфункция жизнеспособного миокарда требует несколько часов или дней для восстановления [7]. В свою очередь «оглушение» миокарда происходит после тотального И/Р-повреждения (например, при остановке сердца, во время кардиохирургической операции) или регионарного И/Р-повреждения (например, чрескожное коронарное вмешательство, тромболизис, нестабильная стенокардия или стенокардия, вызванные стрессом или физической нагрузкой). Взаимосвязь между регионарным кровотоком миокарда и функцией во время гибернации и «оглушения» миокарда подробно описал Г. Хеуш, 2013 [8].

При обратимой сократительной дисфункции миокарда происходит нарушение основной функции кардиомиоцитов, но, спустя определенный период времени, все восстанавливается [9]. Механизмы обратимой сократительной дисфункции миокарда заключаются в нарушении обмена кальция (Ca^{2+}) в кардиомиоцитах. Они которые включают в себя снижение реактивности к Ca^{2+} , перегрузки внутриклеточным Ca^{2+} и нарушение процессов возбуждения. Механизмы обратимой сократительной дисфункции миокарда приводят к дисфункции сокращения саркоплазматического ретикулула (СР) [6]. Различают структурные изменения миофиламента, биохимические модификации и деградацию белков миофиламента, таких как тропонин I, изменяющий Ca^{2+} – реактивность [10]. В моделировании гибернации миокарда на свиньях наблюдалось снижение саркомера с устойчивым и умеренным снижением регионарного

коронарного кровотока в течение 24 ч [11]. Экспертиза биопсии у пациентов с гибернацией миокарда показала снижение экспрессии и дезорганизации миофиламентных белков актина, миозина и титина [10]. В моделировании хронической гибернации на свиньях было обнаружено понижение регуляции митохондриальных белков, которые участвуют в цикле преобразования лимонной кислоты и цепи перехода электронов (комплексы I–V), поэтому происходит ограничение потребления митохондриями кислорода [12].

Если ишемия миокарда длится более 20–40 минут, то наступает некроз и сократительная функция нарушается, миокард становится необратимо поврежденным [5]. Проницаемость щелевых контактов во время ишемии между кардиомиоцитами ослабляется, а во время реперфузии щелевые контакты вызывают гиперсокращение кардиомиоцитов, что способствует сужению зоны некроза [13]. Более того, количество щелевых контактов в неишемизированных участках миокарда уменьшается, и их распределение нарушается [14].

И/Р-повреждение также вызывает воспалительный ответ, который приводит к дисфункции ЛЖ. Выраженная экспрессия медиаторов воспаления, включая цитокины и хемокины, и воспалительная инфильтрация клеток в области инфаркта способствуют образованию рубцов и ремоделированию ЛЖ [15]. Образование рубцов опосредовано пролиферацией, миграцией и дифференциацией в миофибробласты, которые синтезируют и секретируют внеклеточные матричные белки [15]. Фиброзная ткань распространяется в отдаленные зоны инфаркта и способствует изменению комплаенса желудочков и повышению их ригидности [16], что приводит к дисфункции ЛЖ как инфарктного, так и удаленного миокарда [16].

Ишемическое кондиционирование

Ишемическое кондиционирование представляет краткие повторные эпизоды И/Р, происходящие в области сердца, тканях или органах, удаленных от сердца (дистанционное ишемическое кондиционирование), вызывая кардиопротекцию и уменьшая И/Р-повреждение. Это было доказано не только на моделях экспериментальных животных, но также и на пациентах [17]. Ишемическое пре-кондиционирование представляет собой быстро повторяющиеся кратковременные эпизоды И/Р непосредственно перед и во время продолжительной ишемии, а эффект посткондиционирования относится к кондиционированию, проведенному сразу в момент нача-

ла реперфузии [18]. В то время как локальное ишемическое кондиционирование применяется только как ишемическое пре- и посткондиционирование. Дистанционное ишемическое кондиционирование включает ишемическое пре- или посткондиционирование [19]. Дистанционное ишемическое кондиционирование легко применимо в клинической практике, оно производится по мере повторяющегося надувания и раздувания манжеты для измерения кровяного давления, зафиксированного на конечности [20]. Несколько доказательных исследований показали, что дистанционное ишемическое кондиционирование уменьшает размер зоны повреждения миокарда [19]. Выяснилось, что ишемическое кондиционирование уменьшает И/Р-повреждение в большинстве случаев, но не во всех исследованиях у пациентов с острым инфарктом миокарда, которым была выполнена операция на сердце. Единичные исследования показывают улучшение клинических результатов, а именно, значительное уменьшение всех причин смертности пациентов после ишемического кондиционирования [20]. На сегодняшний день первое перспективное исследование по дистанционному ишемическому кондиционированию у больных с острым инфарктом миокарда показало заметное улучшение клинических результатов (сердечная смерть и госпитализация) в течение 12 месяцев минимального периода наблюдения [21].

Влияние ишемического кондиционирования на сократительную функцию миокарда

В исследованиях *ex vivo* модель изолированных папиллярных мышц желудочков на животных или трабекулы предсердий у пациентов, а также ишемическое пре- или посткондиционирование могут быть смоделированы краткими и повторяющимися изменениями свободного от глюкозы гипоксического буфера с уменьшением pH и использованием газов с 95% H_2 /5% CO_2 для реоксигенации до или после ишемии. Начавшиеся изометрические сокращения определяются как измерения сократительной функции в период смоделированной ишемии, а также до и после нее [22]. Сократительная функция изолированных папиллярных мышц, изучаемая на крысах, кроликах и морских свинках, была улучшена с помощью прекондиционирования *ex vivo* или дистанционного ишемического прекондиционирования, проводимого на задних конечностях *in vivo* до забора тканей [22]. Трабекулы правого предсердия, выделенные из ушка правого предсердия пациентов, пере-

несших плановое аортокоронарное шунтирование, а также полученные при исследовании ишемического кондиционирования, смоделированного *ex vivo*, пре- (4-минутная моделируемая ишемия с последующей 16-минутной реоксигенацией) или посткондиционированием (4 цикла 30 или 60 с имитированной ишемии/реоксигенации) привели к улучшению сократительной функции после устойчивой 90-минутной ишемии. Несмотря на общедоступность исследований на образцах желудочков у пациентов, трабекулы предсердий оказались независимым критерием сократительной функции желудочков. В действительности основная сократительная сила в трабекулах правого предсердия была меньше, чем в правом желудочке, и аналог простагличина увеличил сократительную силу трабекул правого предсердия и не оказал влияния на силу сокращения правого желудочка, выделенного у свиней [23]. Кроме того, было выявлено различное возбуждение-сокращение кардиомиоцитов между предсердиями и желудочками в экспериментах у свиней и грызунов [24].

В изолированных моделях перфузированного сердца сократительную функцию миокарда можно оценить с помощью конечного диастолического давления ЛЖ (КДДЛЖ) и давления в полости ЛЖ (ДПЛЖ). Были произведены исследования на изолированном сердце крыс с использованием локального ишемического прекодиционирования (1-, 2- или 3-мя циклами 3-х или 5-минутной тотальной И/Р до 30-45-минутной ишемии). Было выявлено улучшение постишемической диастолической функции ЛЖ по снижению КДДЛЖ и улучшению восстановления ДПЛЖ [25]. Отдаленные результаты (на 7-й день после *in vivo* И/Р) показывают, что ДПЛЖ восстанавливается лучше путем локального ишемического прекодиционирования, но не посткондиционирования [20]. Эти данные показывают разницу между ишемическим пре- и посткондиционированием, действующими на восстановительную функцию. В экспериментах на мышцах с дистанционным ишемическим прекодиционированием – 6 циклов по 5 минут И/Р на обеих задних конечностях за 24 ч до ишемии [21] и 4 цикла по 5 минут И/Р у крыс на одной конечности непосредственно перед 30-40 минутами тотальной ишемии на изолированном сердце, было показано улучшение диастолической функции ЛЖ путем снижения КДДЛЖ и улучшения восстановления ДПЛЖ. Предварительное лечение с использованием диализата плазмы от здоровых людей или кроликов заметно улучшило пока-

затели ДПЛЖ и КДДЛЖ в изолированных перфузионных сердцах мышей и кроликов [25] с тотальной И/Р. Происходят улучшение функции ЛЖ и уменьшение зоны инфаркта в изолированных перфузионных сердцах мышей, крыс и кроликов [26]. Однако изолированное сердце не является подходящей моделью для изучения последствий ишемического прекодиционирования на «оглушенном» миокарде. «Оглушенный» миокард был обнаружен в изолированном перфузируемом сердце крысы после 20-минутной ишемии [27]. В исследовании «оглушенного» миокарда на 60-й минуте реперфузии было обнаружено достижение максимума сердечного выброса в 85% случаев [28]. Но в изолированной модели сердца происходит ухудшение как сократительной и хронотропной функций, так и сердечного выброса, который снижается на 5-10% в час [28].

Модели *in vivo* показывают противоречивые результаты относительно эффекта ишемического кондиционирования на сократительную функцию миокарда. Данные исследования проводились на моделях, где происходило «оглушение» миокарда. Локальное ишемическое прекодиционирование левой нисходящей коронарной артерии в эксперименте на овцах (6 циклов по 5 минут И/Р до 12-минутной длительной ишемии) или кроликах (1 минута ишемии и 6 минут реперфузии перед 10 минутами длительной ишемии) показало снижение «оглушения» миокарда при реперфузии [29]. В исследованиях на овцах зона ишемии была меньше на 20% относительно массы ЛЖ как в контрольной, так и в ишемическо-прекодиционированной группе, и в них не был зарегистрирован инфаркт миокарда [30]. Что касается «оглушения» миокарда, то ишемический период в данной модели был слишком короткий (12 минут) и не вызывал инфаркт миокарда [31]. Следовательно, можно предположить, что снижение «оглушения» миокарда было независимо от уменьшения размера инфаркта в этой модели. Однако локальное ишемическое прекодиционирование левой нисходящей коронарной артерии у собак (2,5/5 мин ишемии и 5 мин реперфузии) и свиней (2 цикла 5 мин И/Р), произведенное до 15-минутной ишемии, не улучшило зону «оглушенного» миокарда во время реперфузии и не было доказательств инфаркта миокарда в этих моделях как в контрольной, так и ишемическо-прекодиционированной группе [31]. В различия между этими моделями входят видовые различия, устойчивый ишемический период, а также

количество и повторение циклов ишемического preconditionирования. Все это объясняет несоответствия в последствиях ишемического preconditionирования на «оглушенный» миокард [32]. Важно отметить, что у пациентов, перенесших плановое чрескожное коронарное вмешательство, локальное ишемическое preconditionирование вызывало кардиопротекцию вопреки постишемической диастолической дисфункции ЛЖ [33]. Несмотря на это, удаленное ишемическое preconditionирование не улучшило ишемическую дисфункцию ЛЖ при реперфузии пациентов, перенесших плановое чрескожное коронарное вмешательство [34]. Но в обоих исследованиях не было четких доказательств того, что ишемическое preconditionирование было кардиопротекторным [33]. В одном исследовании 60% пациентам проводили дистанционное ишемическое preconditionирование, которое увеличивало тропонин I, в то время как другое исследование не выявило наличия биомаркеров миокардиального повреждения (также были использованы и другие методы регистрации размера инфаркта с такими же результатами) [32].

В исследованиях *in vivo* (в изолированных сосочковых мышцах и трабекулах предсердий) невозможно точно определить, является ли улучшение сократительной функции миокарда прямым следствием ишемического кондиционирования или следствием улучшения жизнеспособности миокарда, связанного с уменьшением И/Р-повреждения. Например, отрицательная корреляция между размером инфаркта и постишемическим ДПЛЖ в моделях тотальной ишемии изолированных перфузированных сердец кроликов показала, что улучшение ДПЛЖ было обусловлено только уменьшением размера инфаркта при ишемическом preconditionировании и не обусловлено прямым влиянием на сократительную функцию миокарда [35].

Эффекты ишемического кондиционирования на субклеточном уровне

Существуют доказательства, свидетельствующие о прямом эффекте сократительной функции миокарда независимо от размера инфаркта. Основные сигнальные пути механизма взаимодействия на сегодняшний день остаются не совсем понятными. Различные экспериментальные модели показывают, что миокардиальный сигнальный путь локального и дистанционного ишемического кондиционирования аналогичны, но, по-видимому, видоспецифичны [20]. Независимо от включения миокардиальных сигнальных путей мито-

хондрии выступают заключительным эффектом в кардиопротекторной стратегии во всех экспериментах. Ишемическое кондиционирование сохраняет митохондриальное дыхание и, соответственно, продукцию АТФ, тем самым улучшается Ca^{2+} гомеостаз. Изменения митохондриальной функции улучшают не только сократительную функцию миокарда, но и жизнеспособность кардиомиоцитов [36]. В дополнение к митохондриальной функции ишемическое кондиционирование через миокардиальный сигнальный путь вызывает посттрансляционные модификации и изменения экспрессии белков сократительного аппарата и, соответственно, также происходят изменения в сократительной функции миокарда. Посттрансляционные модификации белков вызывают острые изменения в механизмах белковой функции, тогда как изменения экспрессии белка, скорее всего, связаны с отдаленными результатами. Поэтому мы рассматриваем эффекты ишемического кондиционирования на энергетический метаболизм кардиомиоцитов, изменения в Ca^{2+} гомеостазе и продукции активных форм кислорода (АФК) как неотъемлемые части в механизме сократительной функции миокарда.

Энергетический обмен, Ca^{2+} гомеостаз и окислительный стресс

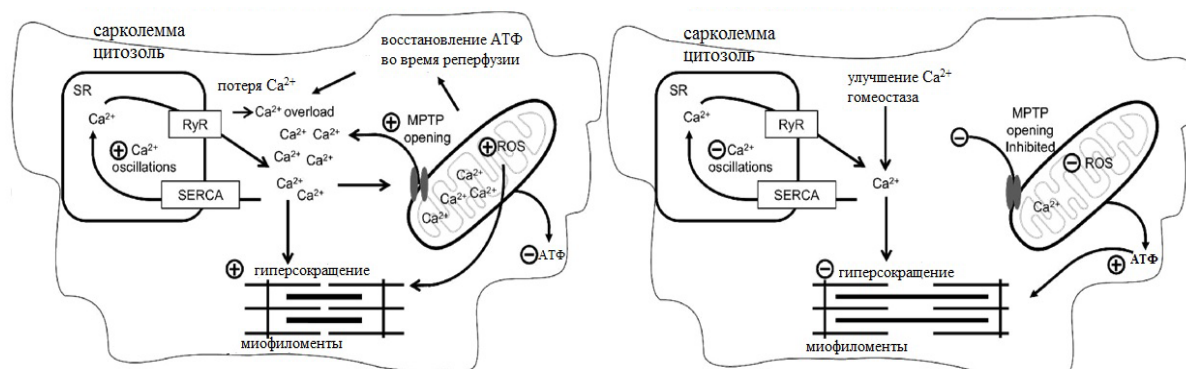
Во время И/Р АТФ является важным звеном для поддержания сократительной функции миокарда и более 95% АТФ генерируется с помощью митохондриального окислительного фосфорилирования в нормоксических условиях [37]. Сократительный аппарат миокарда включает в себя тонкие белковые нити, актин, тропомиозин и тропонины, а также толстые белковые нити, такие как тонкие цепи миозина 1 и 2 (регулирующая «легкая» цепь). Во время миокардиального сокращения происходит распад АТФ [38]. Ca^{2+} распространяется через цитозольный приток и выходит через риадин-чувствительный канал (рианодинотворный рецептор, RyR) сократительного аппарата, чтобы вызвать сокращение путем активации актин-миозинового взаимодействия [38]. Во время расслабления миокарда Ca^{2+} быстро выходит из цитозоля посредством АТФ-зависимого механизма.

И/Р приводит к повреждению митохондрий, что способствует нарушению энергетического обмена кардиомиоцитов и сократительной дисфункции [39]. Недостаточность коронарного кровоснабжения во время ишемии приводит к низкому уровню кислорода и питательных веществ (глюкозы и жирных кислот), поставляемых к кардиомиоцитам и

субклеточным митохондриям. Снижение кислорода нарушает окислительное фосфорилирование в митохондриальной дыхательной цепи, что приводит к восстановлению высокоэнергетических фосфатов, а именно, АТФ и фосфокреатина [40]. Уровень АТФ в клетках истощается, и он синтезируется в основном за счет анаэробного гликолиза, который также приводит к снижению накопления никотинамидадениндинуклеотида (НАДН)[56]. Цитозольный Ca^{2+} и Na^+ и митохондриальный Ca^{2+} приводят к перегрузке, и использование имеющегося Ca^{2+} для сократительной функции миокарда становится недостаточным [41]. Реперфузия восстанавливает доставку кислорода, а также дыхательную активность митохондрий. Синтез АТФ частично восстанавливается [42]. Фосфокреатин восстанавливается быстрее в сравнении с АТФ [41]. Однако в исследованиях на крысах восстановление во время реперфузии синтеза АТФ способствовало гиперсокращению изолированных кардиомиоцитов [40]. Доступные АТФ вызывают Ca^{2+} -окисляцию. Ca^{2+} поглощается саркоплазматическим ретикулом через саркоплазматические Ca^{2+} -АТФазы (SERCA) и происходит высвобождение Ca^{2+} через ри-

дин-чувствительный канал, что приводит к накоплению Ca^{2+} в митохондриях, изолированных кардиомиоцитов крыс [40], к гиперсокращению и открытию митохондриальных пор (MPTP) изолированных кардиомиоцитов крыс [41]. В качестве альтернативы, другие исследования показали, что вторичное открытие MPTP приводит к выпуску Ca^{2+} из митохондрий в цитозоль, где может быть вызвана гиперконтрактура кардиомиоцитов крыс (рис. 1а). И/Р-повреждение было также связано с уменьшением количества Ca^{2+} в экспериментах на изолированных сердцах морских свинок [39].

Реперфузия связана с повышенным образованием активных форм кислорода (АФК) в клетках. В одном из исследований, проводимых на крысах, было выявлено, что АФК продуцируются митохондриями в изолированных кардиомиоцитах после И/Р [41]. АФК напрямую вызывают гиперсокращения в кардиомиоцитах взрослых кроликов и крыс. Лечение антиоксидантами предотвращает образование АФК, гиперсокращение и открытие MPTP при реперфузии (рис. 1а). Доказано, что клеточные АФК, гиперсокращения и открытие MPTP способствуют реперфузионной гибели кардиомиоцитов [38].



а б

Рис. 1. Ключевые сигнальные шаги на субклеточном уровне, влияющие на кратковременную сократительную функцию миокарда при ишемии и реперфузии без (а) и с (б) ишемическим кондиционированием. (+) обозначает увеличение; (–) обозначает уменьшение; АТФ – аденозин трифосфат; Ca^{2+} – кальций; И/Р-ишемия/реперфузия, MPTP – митохондриальная переходная пора проницаемости; АФК(ROS)-активные формы кислорода; RyR – риадиноновый рецептор; SERCA – саркоплазматический/эндоплазматический ретикулум Ca^{2+} – АТФазы; CP – саркоплазматический ретикулум [61]

Ишемия/реперфузия и ишемическое кондиционирование

Независимо от способа воздействия (локальное или удаленное ишемическое кондиционирование) активизируется внутриклеточный сигнальный каскад, и трансдукция ишемического кондиционирования приходится на митохондрии [20]. Локальное и удаленное ишемическое пре- и посткондиционирование сохраняет митохондриальное дыхание, продукцию АТФ и мембранный потенциал митохондрий непосредственно после прове-

дения кондиционирования, что было доказано в экспериментах на ушке правого предсердия у пациентов и при реперфузии сердца крыс и свиней [42]. Уменьшение размера инфаркта сопровождается сохранением митохондриального дыхания и продукции АТФ в изолированных перфузированных сердцах крыс, подвергнутых тотальной И/Р и леченных с помощью диализата, выделенного из свиней, получавших дистантное ишемическое пре-кондиционирование [21]. Уменьшение размера инфаркта сопровождается также сохране-

нием мембранного потенциала митохондрий в изолированных перфузируемых сердцах крыс, которым проводили дистанционное ишемическое preconditionирование [43]. У пациентов, перенесших кардиохирургические операции, дистанционное ишемическое preconditionирование сохраняло митохондриальное дыхание *in situ*, выявленное при биопсии ЛЖ и придатков правого предсердия [42]. Фосфокреатин участвует в транспортировке АТФ из митохондрий в АТФазы, то есть в места утилизации в цитозоле [39]. АТФ, вырабатываемый митохондриями, генерирует аденозиндифосфат (АДФ) и фосфокреатин с помощью реакции, катализируемой креатинкиназой. Затем они поступают в цитозоль для генерации АТФ и креатина [43]. Ишемическое preconditionирование в экспериментах на сердцах крыс показывает более высокий уровень фосфокреатина при реперфузии [38]. Экзогенный фосфокреатин, обнаруживаемый у крыс, оказывал положительный эффект во время ишемии восстановлением уровня АТФ [43]. Ишемическое preconditionирование в изолированных перфузированных сердцах крыс улучшило жизнеспособность кардиомиоцитов, которые впоследствии были выделены из тканей [39]. Локальное и удаленное ишемическое preconditionирование улучшает Ca^{2+} -гомеостаз, вызывает открытие МРТР и уменьшает гиперсокращение в митохондриях или кардиомиоцитах в экспериментах на изолированных сердцах крыс или кроликов [39] (рис.16). Локальное и удаленное ишемическое кондиционирование ассоциировалось со снижением продукции АФК в митохондриях. Вызванные АФК гиперсокращения и открытие МРТР могут также и ослабевать благодаря ишемическому кондиционированию (рис.16). Митохондриальная функция направлена на правильное сокращение кардиомиоцита, что было доказано в экспериментах на ушке правого предсердия у пациентов [43].

Влияние ишемического кондиционирования на сократительные белки кардиомиоцитов

Миокардиальное И/Р-повреждение вызывает многочисленные адаптационные изменения в выживших кардиомиоцитах, и таким образом запускается каскад ремоделирования, который приводит к сердечной недостаточности. Ранние процессы ремоделирования включают посттрансляционную модификацию и ускоренную деградацию белков, участвующих в сократительной функции миокарда [44]. Эти процессы вызваны окислительным стрессом, который показывает изменения ак-

тивности многочисленных чувствительных окислительно-восстановительных киназ и фосфатаз [45]. Потенциально окисленные белки в тканях миокарда включают актин, тропомиозин и миозин [45]. Окислительный стресс способствует возникновению инфаркта в удаленных участках миокарда с И/Р повреждением [46]. Существуют различные посттрансляционные модификации и изменения в скорости транскрипции сократительных белков в ответ на ишемическое кондиционирование [44]. Протеинкиназы и фосфатазы катализируют самые частые модификации протеина: обратимое, а также короткого действия фосфорилирование специфических аминокислот, в частности Ser (серин), Thr (треонин) и Tyr (тирозин). Регуляция процесса фосфорилирования белка является главным механизмом в изменении его биологической активности [46].

Сердечный миозин, связывающий белок С (сMyBPc), относится к толстым нитям белка (рис.2), который может регулировать образование поперечных мостов посредством динамического фосфорилирования, протеинкиназой А, протеинкиназой С и Ca^{2+} -кальмодулинактивированной киназой. Все это указывает на то, что фосфорилирование сMyBPc является главным модулятором в сократительной функции миокарда. После И/Р-повреждения тотальное фосфорилирование гена сMyBPc уменьшается и приводит к расщеплению его сMyBPc, которое связано с разрушением толстых нитей, уменьшением в поперечных мостиках актомиозина и сократительной дисфункцией [47]. Трансгенные мыши с миокардиально-специфической экспрессией и мутацией гена сMyBPc, который имитирует конструктивное фосфорилирование, оказались устойчивыми к И/Р-повреждению [47]. В сердцах трансгенных мышей с нефосфорилируемым геном сMyBPc развиваются сократительная дисфункция и сердечная недостаточность [48]. «Оглушение» миокарда, изучаемое *in vivo* на крысе, было связано с повышением фосфорилирования гена сMyBPc, который был устранен с помощью ишемического preconditionирования [46]. Было предположено, что понижение фосфорилирования гена сMyBPc путем ишемического preconditionирования может играть главную роль в кардиопротекции [46]. Однако, эти результаты представляют базовый уровень фосфорилирования гена сMyBPc, который считается необходимым для поддержания направления толстых филаментов, динамической регуляции и сократительного механизма. Фосфорилирование гена сMyBPc связано с умень-

шением зоны инфаркта и релаксации миокарда у мышей [49]. В изолированных перфузированных сердцах крыс ишемическое preconditioning способствовало повышению регуляции экспрессии гена cMyBPc по сравнению с И/Р [10]. Влияние повышения регуляции экспрессии генов cMyBPc на сократительную функцию миокарда при ишемиче-

ском preconditioning не ясно и вероятно связано с отдаленными результатами. Есть доказательства того, что ишемическое preconditioning вызывает дефосфорилирование гена cMyBPc и увеличивает его экспрессию. Однако точная роль ишемического preconditioning нуждается в дальнейшем изучении.

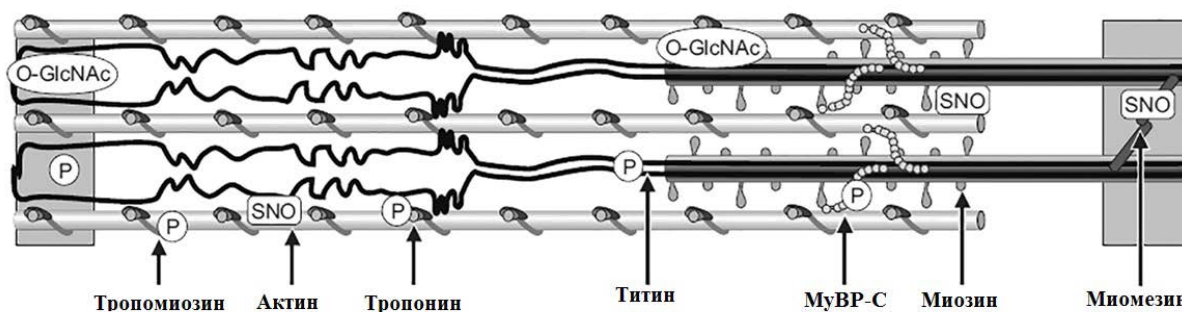


Рис. 2. Посттрансляционные изменения ишемического preconditioning белков в саркомере кардиомиоцитов. Z-диск определяет боковые границы саркомера. Комплекс тропонина состоит из 3-х белковых субъединиц: Ca^{2+} -связывающего тропонина C, актомиозина АТФ ингибиторного тропонина I и тропомиозинсвязывающего тропонина T. Дистанционное ишемическое preconditioning связано с фосфорилированием тропонина I, тропомиозина и некоторых протеинов Z-диска. Уменьшение фосфорилирования сердечного миозинсвязывающего белка протеина C (cMyBPc) происходит в ответ на ишемическое preconditioning. cMyBPc-сердечный миозинсвязывающий белок C; P – фосфорилирование; SNO – S-нитросилирование; TnC – тропонин C; TnI – тропонин I; TnT – тропонин T; O-GlcNAc – O-связанные бета-N-ацетилглюкозамин гликозилированные белки [61]

Z-диск саркомера (рис. 2) играет важную роль в механическом восприятии и трансдукции. Он обеспечивает молекулярное соединение t-трубчатой системы и саркоплазматического ретикула [50]. Сигнальные молекулы, такие как протеинкиназа A и протеинкиназа C эпсилон, преимущественно локализованы на Z-дисках [51], что может увеличить вероятность передачи вызванных ишемических изменений сократительного аппарата. Фосфопротеомный анализ доказывает, что удаленное ишемическое preconditioning связано с повышенным фосфорилированием белков Z-диска, в том числе миозина 2, обскурина и миопалладина [42]. Однако функциональные последствия этих модификаций сократительной функции миокарда и возможная роль Z-диска в кардиопротекции в настоящее время неизвестны.

Тропонин I (TnI) (рис. 2) является ключевым регулятором сокращения и релаксации, и увеличение фосфорилирования TnI ускоряет релаксацию миокарда [52]. После поступления миозина происходит блокирование взаимодействия миофиламента во время релаксации. Тропомиозин также играет центральную роль как в сокращении, так и в релаксации. Фосфорилирование тропомиозина усиливает активацию актина и миозина S-1 АТФазы. В то время как депрессия фосфорилирования тропомиозина связана с нарушениями функции

миофиламента и снижением фракции выброса миокарда [31]. Было доказано, что фосфорилирование тропомиозина является компенсаторным механизмом усиления сократительной функции миокарда в период окислительного стресса при нарушении функции миозина [53]. Удаленное ишемическое preconditioning, проводимое на сердцах мышины, было связано с повышенным фосфорилированием TnI и тропомиозина – 2 (рис. 2).

В экспериментах на свиньях использовалось удаленное ишемическое preconditioning, которое повышало фосфорилирование белков, участвующих в сократительной функции миокарда [54].

При длительной ишемии и реперфузии снижается активность оксида азота (NO) [55], возможно, за счет изменения в метаболизме аргинина [54]. Синтез NO увеличивает воздействие ишемического preconditioning, а также предполагается, что NO является важным медиатором в кардиопротекции [55]. Повышение концентрации NO приводит к S-нитросилированию, и происходит NO-опосредованная нитросилирование тиольной группы [56]. Локальное ишемическое пре- [41] и посткондиционирование [42] в изолированном перфузируемом сердце мыши увеличивает уровень S-нитросилирования в миомезине, кардиальных α -тяжелых цепях миозина [41], легкой цепи миозина 1 и α -кардиальном актине

[42] (рис. 2) и улучшает постишемическое ДПЛЖ миокарда [41]. Функциональное значение S-нитросилиции в кардиопротекции также подтверждается данными, показывающими, что воздействие изолированных перфузионных сердец крыс с нитросилиционным агентом S-нитросилина перед ишемией повышает уровень внутриклеточного S-нитросилиола и улучшает показатели давления при реперфузии [56]. Последствия S-нитросилиции могут изменить функцию сократительного аппарата. В экспериментах, проводимых на мышцах, были выделены кардиомиоциты и эндокардиальные волокна сосочковой мышцы. Были обнаружены сократительные белки, такие как тяжелая цепь миозина, легкая цепь 3 миозина, актин, тропомиозин, TnI и TnC, сMyBPs и титин. Все эти белки были подвергнуты S-нитросилиции с помощью агентов S-нитросилията, S-нитроцистеина и S-глутатионового нитрозотиола [56]. Низкий уровень S-нитросилиции десенсибилизирует Ca^{2+} в миофиламентах и уменьшается максимальная сила сокращений, в то время как повышение уровня S-нитросилиции нарушает скорость релаксации [56]. Низкий уровень S-нитросилиции, например во время окислительного стресса, понижает регуляцию сократительной функции миокарда (рис. 2) [56].

Ишемическое preconditionирование было связано также с увеличением O-связанных бета-N-ацетилглюкозамин (O-GlcNAc) гликозилированных белков миокарда. После поступления O-GlcNAc происходит изменение серина или треонина в ядре, и в цитоплазматических белках гидроксильная группа изменяется посредством глюкозы, происходит гликозилирование белка [57]. В экспериментах на изолированных предсердных трабекулах у пациентов, перенесших плановую операцию на сердце и получавших диализат от здоровых людей, которым проводилось удаленное ишемическое preconditionирование, было показано улучшение сократительной функции миокарда после гипоксии, и это улучшение функции связано с увеличением экспрессии O-GlcNAc [57]. Другие эксперименты на крысах показывают, что сократительные протеины актина, тяжелая цепь миозина, легкая цепь миозина 1 и 2 и TnI были изменены за счет o-GlcNAc гликозилирования. Таким образом, o-GlcNAc-гликозилирование снижает чувствительность Ca^{2+} -миофиламента в миокарде [58] и поэтому гликозилирование O-GlcNAc может внести большой вклад в механизмы ишемического preconditionирования.

Ишемическое preconditionирование в изолированных перфузированных сердцах крыс связано со снижением экспрессии гена, кодирующего легкую цепь миозина киназы (MLCK) после И/Р по сравнению с сердцами, подвергнутыми только И/Р [31]. MLCK является Ca^{2+} /кальмодулинзависимой протеинкиназой, которая фосфорилирует легкие цепи миозина желудочков и предсердий [58]. Путем фосфорилирования легких цепей миозина желудочка MLCK регулирует саркомер за счет повторного построения, что сказывается на функции ЛЖ [58]. Функциональная значимость измененной MLCK-экспрессии при ишемическом preconditionировании в большинстве случаев не ясна и, скорее всего, связана с долгосрочными результатами сократительной функции миокарда.

Тем не менее в долгосрочной перспективе изменения в экспрессии белка могут быть важным звеном в механизме кардиопротекции. И/Р-повреждение приводит к существенной потере желудочковых миоцитов, которые, особенно до завершения образования рубца, показывают значительное увеличение механического стресса для оставшихся жизнеспособных тканей. Это увеличение механического стресса удаленных участков миокарда предполагает повышение обмена белков сократительного аппарата, в том числе эластичных нитей белка титина [59]. В изолированных сердцах ишемическое preconditionирование вызывает защитную функцию убиквитинпротеасомной системы (УПС) путем уменьшения окислительного повреждения до 19С регуляторных субъединиц, позволяя этим комплексам способствовать деградации проапоптотических белков [60]. Сохранение или даже улучшение функции протеасомной системы после И/Р-повреждения могут быть важной целью для разработки новой стратегии лечения.

Вывод

Ишемическое preconditionирование уменьшает зону инфаркта на животных моделях и у пациентов. Одновременно ишемическое preconditionирование улучшает постишемическую сократительную функцию миокарда. Ишемическое preconditionирование оказывает непосредственное влияние на постишемическую сократительную функцию миокарда путем изменений в энергетическом метаболизме кардиомиоцитов и посттрансляционных модификациях сократительной способности белка. Будущие исследования должны быть выполнены в этой области для того, чтобы раскрыть у пациентов эти дополнительные влияния ише-

мического кондиционирования. Проведенный конструктивный анализ показал оценку сократительной функции миокарда после плановой операции на сердце в том случае, когда размер

инфаркта остается постоянным. Улучшение постишемической сократительной дисфункции может способствовать улучшению отдаленных клинических результатов.

Сведения об авторах статьи:

Ягудин Тимур Альбертович – аспирант кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, обучается на базе Харбинского медицинского университета (Китай), 23 Youzheng St., Harbin, Heilongjiang, China, 150001. E-mail: Timk7@list.ru.

Шабанова Азалия Талгатовна – аспирант ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)272-41-73.

Ишметов Владимир Шамильевич – д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)272-41-73.

Hong-Yu Liu – MD, Ph.D. Department of Cardiovascular Surgery The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University 23 Youzheng St., Harbin, Heilongjiang, China, 150001 Tel & Fax: 86 (0451) 8555 5817 E-mail: hylu1963@163.com

ЛИТЕРАТУРА

1. Мандель, И.А. Защита миокарда от ишемических и реперфузионных повреждений (экспериментальное исследование)/ И.А. Мандель [и др.] //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – Т. 164, № 7. – С. 29-33.
2. Гореликов, А.В. Ишемическое посткондиционирование в предотвращении реперфузионного повреждения миокарда у пациентов с ОИМ и подъемом сегмента ST/А.В. Гореликов// Кардиология в Беларуси. – 2017. – № 1. – С. 60-78.
3. Бульон, В.В. Кардиопротекция при ишемическом повреждении миокарда/В.В. Бульон, И.Б. Крылова, Е.Н. Селина //Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2018. – Т. 16, № 2. – С. 13-17.
4. Шемарова, И.В. Участие Ca^{2+} в развитии ишемических нарушений сократительной функции миокарда/И.В. Шемарова [и др.] // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2017. – Т. 53, № 5. – С. 328-337.
5. Нарыжная, Н.В. Пути клеточной гибели кардиомиоцитов во время ишемии и реперфузии сердца/Н.В. Нарыжная, Л.Н. Маслов // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2017. – Т. 103, № 4. – С. 371-380.
6. Gerber, Y. S. A. Weston, M. Enriquez-Sarano, C. Berardi, A. M. Chamberlain, S. M. Manemann, R. Jiang, S. M. Dunlay, V. L. Roger, Mortality associated with heart failure after myocardial infarction: Acontemporary community perspective, Circ Heart Fail. 9 (2016) e002460.
7. Velagaleti M., J. Pencina J., Murabito J. M., Wang, N. I. [et al.] Long-term trends in the incidence of heart failure after myocardial infarction, Circulation. 118 (2008) 2057-2062.
8. Heusch, G. The regional myocardial flow - function relationship: a framework for an understanding of acute ischemia, hibernation, stunning and coronary microembolization, Circ Res. 112 (2013) 1535-1537.
9. Chen C., Chen L., Fallon J. T. Waters, Functional and structural alterations with 24-hour myocardial hibernation and recovery after reperfusion/ C.Chen [et all.] A pig model of myocardial hibernation, Circulation. 94 (1996) 507-516.
10. Skyschally A., P. Kleinbongard, H. R. Lieder, N. Gedik, L. Stoian, G. Amanakis, E. Elbers, G. Heusch, Humoral transfer and intramyocardial signal transduction of protection by remote ischemic preconditioning in pigs, rats, and mice, Am J Physiol Heart Circ Physiol. 315 (2018) H159-H172.
11. Gaspar, A. P. Lourenco, M. A. Pereira, P. Azevedo, R. Roncon-Albuquerque, Jr., J. Marques, A. F. Leite-Moreira, Randomized controlled trial of remote ischaemic preconditioning in ST-elevation myocardial infarction as adjuvant to primary angioplasty (RIC-STEMI), Basic Res Cardiol. 113 (2018) 14.
12. Heusch G., Rassaf G., Time to give up on cardioprotection? A critical appraisal of clinical studies on ischemic pre-, post-, and remote conditioning, Circ Res. 119 (2016) 676-695.
13. Walker D. M., Marber M. S. [et all.] Preconditioning in isolated superfused rabbit papillary muscles, Am J Physiol. 266 (1994) H1534-H1540.
14. V. Sivaraman, N. R. Mudaligiri, S. C. Di, S. Kolvekar, M. Hayward, J. Yap, B. Keogh, D. J. Hausenloy, D. M. Yellon, Postconditioning protects human atrial muscle through the activation of the RISK pathway, Basic Res Cardiol. 102 (2007) 453-459.
15. S. M. Davidson, P. Selvaraj, D. He, C. Boi-Doku, R. L. Yellon, J. M. Vicencio, D. M. Yellon, Remote ischaemic preconditioning involves signalling through the SDF-1alpha/CXCR4 signalling axis, Basic Res Cardiol. 108 (2013) 377.
16. H. Tanaka, T. Kawanishi, K. Shigenobu, Optical bioimaging: from living tissue to a single molecule: atrio-ventricular difference in myocardial excitation-contraction coupling - sequential versus simultaneous activation of SR Ca^{2+} release units, J Pharmacol Sci. 93 (2003) 248-52.
17. R. Schreckenberg, P. Bencsik, M. Weber, Y. Abdallah, C. Csonka, K. Gomori, K. Kiss, J. Palocz, J. Pipis, M. Sarkozy, P. Ferdinandy, R. Schulz, K. D. Schluter, Adverse effects on beta-adrenergic receptor coupling: Ischemic postconditioning failed to preserve long-term cardiac function, Journal of the American Heart Association. 6 (2017) e006809.
18. H.A. Hildebrandt, V. Kreienkamp, S. Gent, P. Kahlert, G. Heusch, P. Kleinbongard, Kinetics and signal activation properties of circulating factor(s) from healthy volunteers undergoing remote ischemic pre-conditioning, JACC. Basic to translational science. 1 (2016) 3-13.
19. H.F. del Valle, E. C. Lascano, J. A. Negroni, A. J. Crottogini, Absence of ischemic preconditioning protection in diabetic sheep hearts: role of sarcolemmal KATP channel dysfunction, Mol Cell Biochem. 249 (2003) 21-30.
20. M. Miyamae, H. Fujiwara, M. Kida, R. Yokota, M. Tanaka, M. Katsuragawa, K. Hasegawa, M. Ohura, K. Koga, Y. Yabuuchi, S. Sasayama, Preconditioning improves energy metabolism during reperfusion but does not attenuate myocardial stunning in porcine hearts, Circulation. 88 (1993) 223-234.
21. E.J. Lesnfsky, S. Moghaddas, B. Tandler, J. Kerner, C. L. Hoppel, Mitochondrial dysfunction in cardiac disease: ischemia--reperfusion, aging, and heart failure, J Mol Cell Cardiol. 33 (2001) 1065-1089.
22. S.G. Varadarajan, J. An, E. Novalija, S. C. Smart, D. F. Stowe, Changes in $[\text{Na}^{+}]_{\text{i}}$, compartmental $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{i}}$, and NADH with dysfunction after global ischemia in intact hearts, Am J Physiol Heart Circ Physiol. 280 (2001) H280-93.
23. S.S. Rhodes, A. K. Camara, K. M. Ropella, S. H. Audi, M. L. Riess, P. S. Pagel, D. F. Stowe, Ischemia reperfusion dysfunction changes model-estimated kinetics of myofilament interaction due to inotropic drugs in isolated hearts, Biomedical engineering online. 5 (2006) 16.
24. Y. Abdallah, S. A. Kasseckert, W. Iraqi, M. Said, T. Shahzad, A. Erdogan, C. Neuhoof, D. Gunduz, K. D. Schluter, H. Tillmanns, H. M. Piper, H. P. Reusch, Y. Ladilov, Interplay between Ca^{2+} cycling and mitochondrial permeability transition pores promotes reperfusion-induced injury of cardiac myocytes, J Cell Mol Med. 15 (2011) 2478-2485.
25. D. J. Hausenloy, J. A. Barrabes, H. E. Bøtker, S. M. Davidson, F. Di Lisa, J. Downey, T. Engstrom, P. Ferdinandy, H. A. Carbrera-Fuentes, G. Heusch, B. Ibanez, E. K. Ilodromitis, J. Inserte, R. Jennings, N. Kalia, R. Kharbanda, S. Lecour, M. Marber, T. Miura, M. Ovize, M. A. Perez-Pinzon, H. M. Piper, K. Przyklenk, M. R. Schmidt, A. Redington, M. Ruiz-Meana, G. Vilahur, J. Vinten-Johansen, D. M. Yellon, D. Garcia-Dorado, Ischaemic conditioning and targeting reperfusion injury: a 30 year voyage of discovery, Basic Res Cardiol. 111 (2016) 70

26. S.S. Rhodes, K.M. Ropella, A.K. Camara, Q. Chen, M.L. Riess, P.S. Pagel, D.F. Stowe, Ischemia-reperfusion injury changes the dynamics of Ca^{2+} -contraction coupling due to inotropic drugs in isolated hearts, *Journal of applied physiology*. 100 (2006) 940-50.
27. J.-S. Kim, Y. Jin, J. J. Lemasters, Reactive oxygen species, but not Ca^{2+} overloading, trigger pH- and mitochondrial permeability transition-dependent death of adult rat after ischemia-reperfusion, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 290 (2006) H2024-H2034.
28. G. Heusch, J. Musiolik, N. Gedik, A. Skyschally, Mitochondrial STAT3 activation and cardioprotection by ischemic postconditioning in pigs with regional myocardial ischemia/reperfusion, *Circ Res*. 109 (2011) 1302-1308.
29. D. W. Green, H. N. Murray, P. G. Sleph, F. L. Wang, A. J. Bair, W. L. Rogers, G. J. Grover, Preconditioning in rat hearts is independent of mitochondrial F1F0 ATPase inhibition, *Am J Physiol*. 274 (1998) H90-H97.
30. M. Kobara, T. Tatsumi, S. Matoba, Y. Yamahara, C. Nakagawa, B. Ohta, T. Matsumoto, D. Inoue, J. Asayama, M. Nakagawa, Effect of ischemic preconditioning on mitochondrial oxidative phosphorylation and high energy phosphates in rat hearts, *J Mol Cell Cardiol*. 28 (1996) 417-428.
31. F. Joubert, J. L. Mazet, P. Mateo, J. A. Hoerter, ^{31}P NMR detection of subcellular creatine kinase fluxes in the perfused rat heart: contractility modifies energy transfer pathways, *J Biol Chem*. 277 (2002) 18469-76.
32. T. Tatsumi, S. Matoba, M. Kobara, N. Keira, A. Kawahara, K. Tsuruyama, T. Tanaka, M. Katamura, C. Nakagawa, B. Ohta, Y. Yamahara, J. Asayama, M. Nakagawa, Energy metabolism after ischemic preconditioning in streptozotocin-induced diabetic rat hearts, *J Am Coll Cardiol*. 31 (1998) 707-15.
33. Javadov S. A., Clarke S., M. Das, E. J. Griffiths, K. H. Lim, A. P. Halestrap, Ischaemic preconditioning inhibits opening of mitochondrial permeability transition pores in the reperfused rat heart, *J Physiol*. 549 (2003) 513-524.
34. T. Andrienko, P. Pasdois, A. Rossbach, A. P. Halestrap, Real-time fluorescence measurements of ROS and $[\text{Ca}^{2+}]$ in ischemic / reperfused rat hearts: Detectable increases occur only after mitochondrial pore opening and are attenuated by ischemic preconditioning, *PLoS One*. 11 (2016) e0167300.
35. R.S. Decker, S. Nakamura, M. L. Decker, M. Sausamuta, S. Sinno, K. Harris, F. J. Klocke, I. Kulikovskaya, S. Winegrad, The dynamic role of cardiac myosin binding protein-C during ischemia, *J Mol Cell Cardiol*. 52 (2012) 1145-54.
36. T. Andrienko, P. Pasdois, A. Rossbach, A. P. Halestrap, Real-time fluorescence measurements of ROS and $[\text{Ca}^{2+}]$ in ischemic / reperfused rat hearts: Detectable increases occur only after mitochondrial pore opening and are attenuated by ischemic preconditioning, *PLoS One*. 11 (2016) e0167300.
37. S.A. Javadov, S. Clarke, M. Das, E. J. Griffiths, K. H. Lim, A. P. Halestrap, Ischaemic preconditioning inhibits opening of mitochondrial permeability transition pores in the reperfused rat heart, *J Physiol*. 549 (2003) 513-524.
38. Koçyiğit A., Gülmen Ş., Kurtoğlu T., Doğuç D.K., Meteöğlu I., Okutan H., et al. The effect of ozone treatment on remote organ myocardial injury in an aortic ischemia-reperfusion model. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 26 (2). 2018: pp. 207-213. DOI: 10.5606/tgkdc.dergisi.2018.15484
39. Al-Salam S., Hashmi S. Myocardial Ischemia Reperfusion Injury: Apoptotic, Inflammatory and Oxidative Stress Role of Galectin-3. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2018: pp. 1123-1139.. DOI: 10.1159/000494539
40. Binek A., Fernández-Jiménez R., Jorge I., Camafeita E., López J.A., Bagwan N., et al. Proteomic footprint of myocardial ischemia/reperfusion injury: Longitudinal study of the at-risk and remote regions in the pig model. *Scientific Reports*, 7 (1). 2017: № 12343. DOI: 10.1038/s41598-017-11985-5
41. Vincent A., Covinhas A., Barrère C., Gallot L., Thumala S., Piot C., et al. Acute and long-term cardioprotective effects of the Traditional Chinese Medicine MLC901 against myocardial ischemia-reperfusion injury in mice. *Scientific Reports*, 7 (1). 2017: № 14701.. DOI: 10.1038/s41598-017-14822-x
42. Zhu J.-X., Kong L.-H., Zhang C.-F., Sun N., Chang J.-R., Xu Y. Capsaicin alleviate myocardial ischemia reperfusion injury through attenuating mitochondrial oxidative stress. *Journal of Sichuan University (Medical Science Edition)*, 48 (5). 2017: pp. 716-720
43. Lee Y.J., Lee D., Shin S.M., Lee J.S., Chun H.S., Quan F.-S., et al. Potential protective effects of fermented garlic extract on myocardial ischemia-reperfusion injury utilizing in vitro and ex vivo models. *Journal of Functional Foods*, 33. 2017: pp. 278-285. DOI: 10.1016/j.jff.2017.03.058
44. Zheng X.-H., Liu C.-P., Hao Z.-G., Wang Y.-F., Li X.-L. Protective effect and mechanistic evaluation of linalool against acute myocardial ischemia and reperfusion injury in rats. *RSC Advances*, 7 (55). 2017: pp. 34473-34481. DOI: 10.1039/c7ra00743d
45. Zhao X., Zhang F., Wang Y. Proteomic analysis reveals Xuesaitong injection attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by elevating pyruvate dehydrogenase-mediated aerobic metabolism. *Molecular BioSystems*, 13 (8). 2017: pp. 1504-1511. DOI: 10.1039/c7mb00140a
46. L. Gao, Y. J. Zheng, S. S. Gu, J. L. Tan, C. Paul, Y. G. Wang, H. T. Yang, Degradation of cardiac myosin light chain kinase by matrix metalloproteinase-2 contributes to myocardial contractile dysfunction during ischemia/reperfusion, *J Mol Cell Cardiol*. 77 (2014) 102-12.
47. J. L. McDonough, K. Arrell, J. E. van Eyk, Troponin I degradation and covalent complex formation accompanies myocardial ischemia/reperfusion injury, *Circ Res*. 84 (1999) 9-20.
48. P. H. Sugden, A. Clerk, Oxidative stress and growth-regulating intracellular signaling pathways in cardiac myocytes, *Antioxid Redox Signal*. 8 (2006) 2111-24.
49. S. Abdul-Ghani, K. J. Heesom, G. D. Angelini, M. S. Suleiman, Cardiac phosphoproteomics during remote ischemic preconditioning: A role for the sarcomeric Z-disk proteins, *BioMed research international*. 2014 (2014) 767812.
50. M. Canton, I. Neverova, R. Menabó, J. Van Eyk, F. Di Lisa, Evidence of myofibrillar protein oxidation induced by postischemic reperfusion in isolated rat hearts, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 286 (2004) H870-H877.
51. J. Sun, M. Morgan, R. F. Shen, C. Steenbergen, E. Murphy, Preconditioning results in S-nitrosylation of proteins involved in regulation of mitochondrial energetics and calcium transport, *Circ Res*. 101 (2007) 1155-1163.
52. Yuan, Y. Guo, R. Ravi, K. Przyklenk, N. Shilkofski, R. Diez, R. N. Cole, A. M. Murphy, Myosin binding protein C is differentially phosphorylated upon myocardial stunning in canine and rat hearts-- evidence for novel phosphorylation sites, *Proteomics*. 6 (2006) 4176-86
53. S. Sadayappan, H. Osinska, R. Klevitsky, J. N. Lorenz, M. Sargent, J. D. Molkentin, C. E. Seidman, J. G. Seidman, J. Robbins, Cardiac myosin binding protein c phosphorylation is cardioprotective, *Proc Natl Acad Sci USA*. 103 (2006) 16918-16923.
54. W. Tong, J. E. Stelzer, M. L. Greaser, P. A. Powers, R. L. Moss, Acceleration of crossbridge kinetics by protein kinase A phosphorylation of cardiac myosin binding protein C modulates cardiac function, *Circ Res*. 103 (2008) 974-82.
55. W. G. Pyle, J. R. Solaro, At the crossroads of myocardial signaling. The role z-discs in intracellular signaling and cardiac function, *Circ Res*. 94 (2004) 296-305.
56. S. Vahebi, A. Ota, M. Li, C. M. Warren, P. P. de Tombe, Y. Wang, R. J. Solaro, p38-MAPK induced dephosphorylation of alpha-tropomyosin is associated with depression of myocardial sarcomeric tension and ATPase activity, *Circ Res*. 100 (2007) 408-415.
57. R. Schulz, M. Kelm, G. Heusch, Nitric oxide in myocardial ischemia/reperfusion injury, *Cardiovasc Res*. 61 (2004) 402-413.
58. Figueiredo-Freitas, R. A. Dulce, M. W. Foster, J. Liang, A. M. Yamashita, F. L. Lima-Rosa, J. W. Thompson, M. A. Moseley, J. M. Hare, L. Nogueira, M. M. Sorenson, J. R. Pinto, S-nitrosylation of sarcomeric proteins depresses myofilament Ca^{2+} sensitivity in intact cardiomyocytes, *Antioxid Redox Signal*. 23 (2015) 1017-34.
59. G.A. Ramirez-Correa, W. Jin, Z. Wang, X. Zhong, W. D. Gao, W. B. Dias, C. Vecoli, G. W. Hart, A. M. Murphy, O-linked GlcNAc modification of cardiac myofilament proteins: A novel regulator of myocardial contractile function, *Circ Res*. 103 (2008) 1354-1358.

60. O. Seguchi, S. Takashima, S. Yamazaki, M. Asakura, Y. Asano, Y. Shintani, M. Wakeno, T. Minamino, H. Kondo, H. Furukawa, K. Nakamaru, A. Naito, T. Takahashi, T. Ohtsuka, K. Kawakami, T. Isomura, S. Kitamura, H. Tomoike, N. Mochizuki, M. Kitakaze, A cardiac myosin light chain kinase regulates sarcomere assembly in the vertebrate heart, *J Clin Invest.* 117 (2007) 2812-2824.
61. Stoian, L., Krüger, M., Schmitt, J., & Kleinbongard, P. Is there an effect of ischemic conditioning on myocardial contractile function following acute myocardial ischemia/reperfusion injury? *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 2019; 1865(4), 822–830. DOI: 10.1016/j.bbdis.2018.12.020

REFERENCES

1. Mandel', I.A. Zashchita miokarda ot ishemicheskikh i reperfuzionnykh povrezhdenij (ehkspierimental'noe issledovanie) / I.A. Mandel' [i dr.] // *Byulleten' ehkspierimental'noj biologii i mediciny.* -2017.- T. 164.- № 7. -S. 29-33.[In Russ].
2. Gorelikov, A.V. Ishemicheskoe postkondicionirovanie v predotvrashchenii reperfuzionnogopovrezhdeniya miokarda u pacientov s OIM i pod'emom segmenta ST/A.V. Gorelikov// *Kardiologiya v Belarusi.* - 2017.- № 1.- S. 60-78. [In Russ].
3. Bul'on, V.V. Kardioprotekciya pri ishemicheskom povrezhdenii miokarda/V.V. Bul'on, I.B. Krylova, E.N. Selina // *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii.* - 2018.- T. 16. -№ 2.- S. 13-17. [In Russ].
4. Shemarova, I.V. Uchastie Ca^{2+} v razviti ishemicheskikh narushenij sokratitel'noj funkcii miokarda/I.V. Shemarova [i dr.] // *Zhurnal ehvolyucionnoj biokhimii i fiziologii.* -2017.- T. 53. -№ 5.- S. 328-337. [In Russ].
5. Naryzhnaya, N.V. Puti kletochnoj gibeli kardiomiocitov vo vremya ishemii i reperfuzii serdca/N.V. Naryzhnaya, L.N. Maslov // *Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova.* - 2017.- T. 103.- № 4. -S. 371-380. [In Russ].
6. Y. Gerber, S. A. Weston, M. Enriquez-Sarano, C. Berardi, A. M. Chamberlain, S. M. Manemann, R. Jiang, S. M. Dunlay, V. L. Roger, Mortality associated with heart failure after myocardial infarction: Acontemporary community perspective, *Circ Heart Fail.* 9 (2016) e002460.
7. R.S. Velagaleti, M.J. Pencina, J.M. Murabito, T.J. Wang, N.I. Parikh, R.B. D'Agostino, D. Levy, W.B. Kannel, R.S. Vasan, Long-term trends in the incidence of heart failure after myocardial infarction, *Circulation.* 118 (2008) 2057-2062.
8. G. Heusch, The regional myocardial flow - function relationship: a framework for an understanding of acute ischemia, hibernation, stunning and coronary microembolization, *Circ Res.* 112 (2013) 1535-1537.
9. C. Chen, L. Chen, J.T. Fallon, L. Ma, L. Li, L. Bow, D. Knibbs, R. McKay, L. D. Gillam, D.D. Waters, Functional and structural alterations with 24-hour myocardial hibernation and recovery after reperfusion. A pig model of myocardial hibernation, *Circulation.* 94 (1996) 507-516.
10. A. Skyschally, P. Kleinbongard, H. R. Lieder, N. Gedik, L. Stoian, G. Amanakis, E. Elbers, G. Heusch, Humoral transfer and intra-myocardial signal transduction of protection by remote ischemic preconditioning in pigs, rats, and mice, *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 315 (2018) H159-H172.
11. Gaspar, A. P. Lourenco, M. A. Pereira, P. Azevedo, R. Roncon-Albuquerque, Jr., J. Marques, A. F. Leite-Moreira, Randomized controlled trial of remote ischaemic conditioning in ST-elevation myocardial infarction as adjuvant to primary angioplasty (RIC-STEMI), *Basic Res Cardiol.* 113 (2018) 14.
12. G. Heusch, T. Rassaf, Time to give up on cardioprotection? A critical appraisal of clinical studies on ischemic pre-, post-, and remote conditioning, *Circ Res.* 119 (2016) 676-695.
13. D. M. Walker, M. S. Marber, J. M. Walker, D. M. Yellon, Preconditioning in isolated superfused rabbit papillary muscles, *Am J Physiol.* 266 (1994) H1534-H1540.
14. V. Sivaraman, N. R. Mudaligiri, S. C. Di, S. Kolvekar, M. Hayward, J. Yap, B. Keogh, D. J. Hausenloy, D. M. Yellon, Postconditioning protects human atrial muscle through the activation of the RISK pathway, *Basic Res Cardiol.* 102 (2007) 453-459.
15. S. M. Davidson, P. Selvaraj, D. He, C. Boi-Doku, R. L. Yellon, J. M. Vicencio, D. M. Yellon, Remote ischaemic preconditioning involves signalling through the SDF-1alpha/CXCR4 signalling axis, *Basic Res Cardiol.* 108 (2013) 377.
16. H. Tanaka, T. Kawanishi, K. Shigenobu, Optical bioimaging: from living tissue to a single molecule: atrio-ventricular difference in myocardial excitation-contraction coupling - sequential versus simultaneous activation of SR Ca^{2+} release units, *J Pharmacol Sci.* 93 (2003) 248-52.
17. R. Schreckenberg, P. Bencsik, M. Weber, Y. Abdallah, C. Csonka, K. Gomori, K. Kiss, J. Palocz, J. Pipis, M. Sarkozy, P. Ferdinandy, R. Schulz, K. D. Schluter, Adverse effects on beta-adrenergic receptor coupling: Ischemic postconditioning failed to preserve long-term cardiac function, *Journal of the American Heart Association.* 6 (2017) e006809.
18. H.A. Hildebrandt, V. Kreienkamp, S. Gent, P. Kahlert, G. Heusch, P. Kleinbongard, Kinetics and signal activation properties of circulating factor(s) from healthy volunteers undergoing remote ischemic pre-conditioning, *JACC. Basic to translational science.* 1 (2016) 3-13.
19. H.F. del Valle, E. C. Lascano, J. A. Negroni, A. J. Crottogini, Absence of ischemic preconditioning protection in diabetic sheep hearts: role of sarcolemmal KATP channel dysfunction, *Mol Cell Biochem.* 249 (2003) 21-30.
20. M. Miyamae, H. Fujiwara, M. Kida, R. Yokota, M. Tanaka, M. Katsuragawa, K. Hasegawa, M. Ohura, K. Koga, Y. Yabuuchi, S. Sasayama, Preconditioning improves energy metabolism during reperfusion but does not attenuate myocardial stunning in porcine hearts, *Circulation.* 88 (1993) 223-234.
21. E.J. Lesnfsky, S. Moghaddas, B. Tandler, J. Kerner, C. L. Hoppel, Mitochondrial dysfunction in cardiac disease: ischemia--reperfusion, aging, and heart failure, *J Mol Cell Cardiol.* 33 (2001) 1065-1089.
22. S.G. Varadarajan, J. An, E. Novalija, S. C. Smart, D. F. Stowe, Changes in $[Na^{+}]_i$, compartmental $[Ca^{2+}]_i$, and NADH with dysfunction after global ischemia in intact hearts, *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 280 (2001) H280-93.
23. S.S. Rhodes, A. K. Camara, K. M. Ropella, S. H. Audi, M. L. Riess, P. S. Pagel, D. F. Stowe, Ischemia reperfusion dysfunction changes model-estimated kinetics of myofilament interaction due to inotropic drugs in isolated hearts, *Biomedical engineering online.* 5 (2006) 16.
24. Y. Abdallah, S. A. Kassekert, W. Iraqi, M. Said, T. Shahzad, A. Erdogan, C. Neuhof, K. D. Schluter, H. Tillmanns, H. M. Piper, H. P. Reusch, Y. Ladilov, Interplay between Ca^{2+} cycling and mitochondrial permeability transition pores promotes reperfusion-induced injury of cardiac myocytes, *J Cell Mol Med.* 15 (2011) 2478-2485.
25. D.J. Hausenloy, J. A. Barrabes, H. E. Bøtker, S. M. Davidson, F. Di Lisa, J. Downey, T. Engstrom, P. Ferdinandy, H. A. Carbrera-Fuentes, G. Heusch, B. Ibanez, E. K. Iliodromitis, J. Insete, R. Jennings, N. Kalia, R. Kharbanda, S. Lecour, M. Marber, T. Miura, M. Ovize, M. A. Perez-Pinzon, H. M. Piper, K. Przyklenk, M. R. Schmidt, A. Redington, M. Ruiz-Meana, G. Vilahur, J. Vinten-Johansen, D. M. Yellon, D. Garcia-Dorado, Ischaemic conditioning and targeting reperfusion injury: a 30 year voyage of discovery, *Basic Res Cardiol.* 111 (2016) 70
26. S.S. Rhodes, K. M. Ropella, A. K. Camara, Q. Chen, M. L. Riess, P. S. Pagel, D. F. Stowe, Ischemia-reperfusion injury changes the dynamics of Ca^{2+} -contraction coupling due to inotropic drugs in isolated hearts, *Journal of applied physiology.* 100 (2006) 940-50.
27. J.-S. Kim, Y. Jin, J. J. Lemasters, Reactive oxygen species, but not Ca^{2+} overloading, trigger pH- and mitochondrial permeability transition-dependent death of adult rat after ischemia-reperfusion, *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 290 (2006) H2024-H2034.
28. G. Heusch, J. Musiolik, N. Gedik, A. Skyschally, Mitochondrial STAT3 activation and cardioprotection by ischemic postconditioning in pigs with regional myocardial ischemia/reperfusion, *Circ Res.* 109 (2011) 1302-1308.
29. D.W. Green, H. N. Muurray, P. G. Sleph, F. L. Wang, A. J. Bair, W. L. Rogers, G. J. Grover, Preconditioning in rat hearts is independent of mitochondrial F1F0 ATPase inhibition, *Am J Physiol.* 274 (1998) H90-H97.
30. M. Kobara, T. Tatsumi, S. Matoba, Y. Yamahara, C. Nakagawa, B. Ohta, T. Matsumoto, D. Inoue, J. Asayama, M. Nakagawa, Effect of ischemic preconditioning on mitochondrial oxidative phosphorylation and high energy phosphates in rat hearts, *J Mol Cell Cardiol.* 28 (1996) 417-428.

31. F. Joubert, J. L. Mazet, P. Mateo, J. A. Hoerter, ³¹P NMR detection of subcellular creatine kinase fluxes in the perfused rat heart: contractility modifies energy transfer pathways, *J Biol Chem.* 277 (2002) 18469-76.
32. T. Tatsumi, S. Matoba, M. Kobara, N. Keira, A. Kawahara, K. Tsuruyama, T. Tanaka, M. Katamura, C. Nakagawa, B. Ohta, Y. Yamahara, J. Asayama, M. Nakagawa, Energy metabolism after ischemic preconditioning in streptozotocin-induced diabetic rat hearts, *J Am Coll Cardiol.* 31 (1998) 707-15.
33. S.A. Javadov, S. Clarke, M. Das, E. J. Griffiths, K. H. Lim, A. P. Halestrap, Ischaemic preconditioning inhibits opening of mitochondrial permeability transition pores in the reperfused rat heart, *J Physiol.* 549 (2003) 513-524.
34. T. Andrienko, P. Pasdois, A. Rossbach, A. P. Halestrap, Real-time fluorescence measurements of ROS and [Ca²⁺] in ischemic / reperfused rat hearts: Detectable increases occur only after mitochondrial pore opening and are attenuated by ischemic preconditioning, *PLoS One.* 11 (2016) e0167300.
35. R.S. Decker, S. Nakamura, M. L. Decker, M. Sausamuta, S. Sinno, K. Harris, F. J. Klocke, I. Kulikovskaya, S. Winegrad, The dynamic role of cardiac myosin binding protein-C during ischemia, *J Mol Cell Cardiol.* 52 (2012) 1145-54.
36. T. Andrienko, P. Pasdois, A. Rossbach, A. P. Halestrap, Real-time fluorescence measurements of ROS and [Ca²⁺] in ischemic / reperfused rat hearts: Detectable increases occur only after mitochondrial pore opening and are attenuated by ischemic preconditioning, *PLoS One.* 11 (2016) e0167300.
37. S.A. Javadov, S. Clarke, M. Das, E. J. Griffiths, K. H. Lim, A. P. Halestrap, Ischaemic preconditioning inhibits opening of mitochondrial permeability transition pores in the reperfused rat heart, *J Physiol.* 549 (2003) 513-524.
38. Koçyiğit A., Gülmen Ş., Kurtoğlu T., Doğuç D.K., Meteoglu I., Okutan H., et al. The effect of ozone treatment on remote organ myocardial injury in an aortic ischemia-reperfusion model. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 26 (2). 2018: pp. 207-213. DOI: 10.5606/tgkdc.dergisi.2018.15484
39. Al-Salam S., Hashmi S. Myocardial Ischemia Reperfusion Injury: Apoptotic, Inflammatory and Oxidative Stress Role of Galectin-3. *Cellular Physiology and Biochemistry.* 2018: pp. 1123-1139. DOI: 10.1159/000494539
40. Binek A., Fernández-Jiménez R., Jorge I., Camafeita E., López J.A., Bagwan N., et al. Proteomic footprint of myocardial ischemia/reperfusion injury: Longitudinal study of the at-risk and remote regions in the pig model. *Scientific Reports*, 7 (1). 2017: № 12343. DOI: 10.1038/s41598-017-11985-5
41. Vincent A., Covinhes A., Barrère C., Gallot L., Thumala S., Piot C., et al. Acute and long-term cardioprotective effects of the Traditional Chinese Medicine MLC901 against myocardial ischemia-reperfusion injury in mice. *Scientific Reports*, 7 (1). 2017: № 14701. DOI: 10.1038/s41598-017-14822-x
42. Zhu J.-X., Kong L.-H., Zhang C.-F., Sun N., Chang J.-R., Xu Y. Capsaicin alleviate myocardial ischemia reperfusion injury through attenuating mitochondrial oxidative stress. *Journal of Sichuan University (Medical Science Edition)*, 48 (5). 2017: pp. 716-720
43. Lee Y.J., Lee D., Shin S.M., Lee J.S., Chun H.S., Quan F.-S., et al. Potential protective effects of fermented garlic extract on myocardial ischemia-reperfusion injury utilizing in vitro and ex vivo models. *Journal of Functional Foods*, 33. 2017: pp. 278-285. DOI: 10.1016/j.jff.2017.03.058
44. Zheng X.-H., Liu C.-P., Hao Z.-G., Wang Y.-F., Li X.-L. Protective effect and mechanistic evaluation of linalool against acute myocardial ischemia and reperfusion injury in rats. *RSC Advances*, 7 (55). 2017: pp. 34473-34481. DOI: 10.1039/c7ra00743d
45. Zhao X., Zhang F., Wang Y. Proteomic analysis reveals Xuesaitong injection attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by elevating pyruvate dehydrogenase-mediated aerobic metabolism. *Molecular BioSystems*, 13 (8). 2017: pp. 1504-1511. DOI: 10.1039/c7mb00140a
46. L. Gao, Y. J. Zheng, S. S. Gu, J. L. Tan, C. Paul, Y. G. Wang, H. T. Yang, Degradation of cardiac myosin light chain kinase by matrix metalloproteinase-2 contributes to myocardial contractile dysfunction during ischemia/reperfusion, *J Mol Cell Cardiol.* 77 (2014) 102-12.
47. J. L. McDonough, K. Arrell, J. E. van Eyk, Troponin I degradation and covalent complex formation accompanies myocardial ischemia/reperfusion injury, *Circ Res.* 84 (1999) 9-20.
48. P. H. Sugden, A. Clerk, Oxidative stress and growth-regulating intracellular signaling pathways in cardiac myocytes, *Antioxid Redox Signal.* 8 (2006) 2111-24.
49. S. Abdul-Ghani, K. J. Heesom, G. D. Angelini, M. S. Suleiman, Cardiac phosphoproteomics during remote ischemic preconditioning: A role for the sarcomeric Z-disk proteins, *BioMed research international.* 2014 (2014) 767812.
50. M. Canton, I. Neverova, R. Menabó, J. Van Eyk, F. Di Lisa, Evidence of myofibrillar protein oxidation induced by postischemic reperfusion in isolated rat hearts, *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 286 (2004) H870-H877.
51. J. Sun, M. Morgan, R. F. Shen, C. Steenbergen, E. Murphy, Preconditioning results in S-nitrosylation of proteins involved in regulation of mitochondrial energetics and calcium transport, *Circ Res.* 101 (2007) 1155-1163.
52. Yuan, Y. Guo, R. Ravi, K. Przyklenk, N. Shilkofski, R. Diez, R. N. Cole, A. M. Murphy, Myosin binding protein C is differentially phosphorylated upon myocardial stunning in canine and rat hearts-- evidence for novel phosphorylation sites, *Proteomics.* 6 (2006) 4176-86
53. S. Sadayappan, H. Osinska, R. Klevitsky, J. N. Lorenz, M. Sargent, J. D. Molkentin, C. E. Seidman, J. G. Seidman, J. Robbins, Cardiac myosin binding protein c phosphorylation is cardioprotective, *Proc Natl Acad Sci USA.* 103 (2006) 16918-16923.
54. W. Tong, J. E. Stelzer, M. L. Greaser, P. A. Powers, R. L. Moss, Acceleration of crossbridge kinetics by protein kinase A phosphorylation of cardiac myosin binding protein C modulates cardiac function, *Circ Res.* 103 (2008) 974-82.
55. W.G. Pyle, J. R. Solaro, At the crossroads of myocardial signaling. The role z-discs in intracellular signaling and cardiac function, *Circ Res.* 94 (2004) 296-305.
56. S. Vahebi, A. Ota, M. Li, C. M. Warren, P. P. de Tombe, Y. Wang, R. J. Solaro, p38-MAPK induced dephosphorylation of alpha-tropomyosin is associated with depression of myocardial sarcomeric tension and ATPase activity, *Circ Res.* 100 (2007) 408-415.
57. R. Schulz, M. Kelm, G. Heusch, Nitric oxide in myocardial ischemia/reperfusion injury, *Cardiovasc Res.* 61 (2004) 402-413.
58. Figueiredo-Freitas, R. A. Dulce, M. W. Foster, J. Liang, A. M. Yamashita, F. L. Lima-Rosa, J. W. Thompson, M. A. Moseley, J. M. Hare, L. Nogueira, M. M. Sorenson, J. R. Pinto, S-nitrosylation of sarcomeric proteins depresses myofilament Ca²⁺ sensitivity in intact cardiomyocytes, *Antioxid Redox Signal.* 23 (2015) 1017-34.
59. G.A. Ramirez-Correa, W. Jin, Z. Wang, X. Zhong, W. D. Gao, W.B. Dias, C. Vecoli, G.W. Hart, A.M. Murphy, O-linked GlcNAc modification of cardiac myofilament proteins: A novel regulator of myocardial contractile function, *Circ Res.* 103 (2008) 1354-1358.
60. O. Seguchi, S. Takashima, S. Yamazaki, M. Asakura, Y. Asano, Y. Shintani, M. Wakeno, T. Minamino, H. Kondo, H. Furukawa, K. Nakamaru, A. Naito, T. Takahashi, T. Ohtsuka, K. Kawakami, T. Isomura, S. Kitamura, H. Tomoike, N. Mochizuki, M. Kitakaze, A cardiac myosin light chain kinase regulates sarcomere assembly in the vertebrate heart, *J Clin Invest.* 117 (2007) 2812-2824.
61. Stoian, L., Krüger, M., Schmitt, J., & Kleinbongard, P. Is there an effect of ischemic conditioning on myocardial contractile function following acute myocardial ischemia/reperfusion injury? *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 2019; 1865(4), 822-830. DOI: 10.1016/j.bbadis.2018.12.020

ЮБИЛЕИ

МАРАТ ТАЛГАТОВИЧ АЗНАБАЕВ (К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)



Врач и педагог Марат Талгатович Азнабаев, один из ведущих ученых офтальмологов Российской Федерации, Почетный заведующий кафедрой офтальмологии Башкирского государственного медицинского университета, академик Академии наук РБ, родился в 1939 году.

По окончании клинической ординатуры БГМИ в 1964 году М.Т. Азнабаев поступил в аспирантуру на кафедру глазных болезней БГМИ. В 1969 году под руководством профессора Г.Х. Кудоярова он защитил кандидатскую диссертацию на тему «Материалы к клинике и хирургии блефароптоза». С 1971 по 1980 гг. М.Т. Азнабаев – доцент кафедры офтальмологии БГМИ.

В течение 26 лет, с 1980 по 2006 гг. М.Т. Азнабаев руководил Уфимским научно-исследовательским институтом глазных болезней АН РБ. За эти годы УфНИИ глазных болезней стал одним из ведущих научно-исследовательских учреждений России и был назван академиком С.Н. Федоровым в 2000 году на VII съезде офтальмологов России флагманом Российской офтальмологии. В 1987 году Марат Талгатович защитил докторскую диссертацию на тему «Новые методы и эффективность микрохирургии катаракт новорожденных и детей» в МНТК «Микрохирургия глаза», возглавляемом академиком С.Н. Федоровым. В этом же году М.Т. Азнабаев был избран заведующим кафедрой глазных болезней. В 1989 году ему присвоено ученое звание профессора.

Профессор М.Т. Азнабаев успешно сочетал большую организаторскую работу с проведением научных исследований, а также с общественной деятельностью. По инициативе М.Т. Азнабаева как главного офтальмолога Министерства здравоохранения РБ и при помощи руководителей органов местных администраций впервые в России были открыты межрайонные офтальмологические микрохирургические центры в городах Янауле, Сибее, Кумертау, Учалах, Туймазах и Малоязе, что дало возможность приблизить высокотехнологичную квалифицированную специализированную помощь населению отдаленных районов Республики Башкортостан к месту проживания.

Научная деятельность М.Т. Азнабаева отличается фундаментальным подходом, новизной и практической значимостью. Выполненные им и его сотрудниками работы проводились в тесном сотрудничестве с представителями различных клинических и теоретических дисциплин – педиатрами, генетиками, иммунологами, фармакологами, микробиологами, вирусологами и др.

Одним из основных направлений научной деятельности профессора М.Т. Азнабаева является разработка системы комплексного лечения врожденной патологии глаз у детей. Им впервые в стране доказана эффективность микрохирургического вмешательства при врожденных катарактах у детей с первых недель жизни и возможность одномоментных операций на обоих глазах.

В 1972 году он одним из первых в Советском Союзе внедрил операции под микроскопом, им предложен ряд оригинальных способов операций и создана серия инструментов и устройств для детской офтальмохирургии. Являясь одним из пионеров микрохирургического направления в офтальмологии, он разработал способы хирургического лечения врожденной офтальмопатологии, базирующиеся на принципиально новом подходе – через микроразрезы с применением оригинальных инструментов и устройств. Это позволило существенно снизить травматичность вмешательств и расширить показания к хирургическому лечению с периода новорожденности.

По инициативе и под руководством М.Т. Азнабаева в УфНИИ глазных болезней созданы и усовершенствованы реанимационно-анестезиологическая служба и система ранней контактной коррекции афакии и последующей зрительной реабилитации оперированных детей.

М.Т. Азнабаев организовал лаборатории по производству искусственных хрусталиков «Уфаленс», контактных линз, вязкоэластиков и трансплантатов. Под его руководством разработаны новые аппараты, устройства, лечебные препараты и микрохирургические инструменты, в частности для операций при блефароптозе, врожденных катарактах, отслойке сетчатки.

Профессор М.Т. Азнабаев представлял собственные разработки и делился опытом отечественной офтальмологии, выступая с научными докладами на международных конгрессах офтальмологов в Японии (1991), Бельгии (1991), Турции (1993, 1996, 2007, 2010, 2011, 2012, 2016), Канаде (1994), Италии (1995, 2012), Австрии, (2011), Иране (1995), Франция (2010), Венгрии (1997), Испании (1998), Нидерландах (1998), Казахстане (2006), Узбекистане (2007).

Марат Талгатович был избран членом-корреспондентом Академии наук Республики Башкортостан в 1991 году и в 1995 году – академиком АН Республики Башкортостан, является членом президиума АН РБ, Почетным членом научного общества имплантологов Канады (1994 г.), членом международного совета по хирургии катаракты и рефракционной хирургии глаза и Ученого совета института Барракера (Испания, 2003).

Профессор М.Т. Азнабаев является автором 17 монографий, более 600 научных работ, опубликованных в России и за рубежом. Под его редакцией изданы 9 сборников научных трудов УфНИИ глазных болезней, 145 методических рекомендаций по новым способам профилактики и лечения слепоты и слабовидения. Имеет 129 авторских свидетельств и патентов на изобретения. М.Т. Азнабаев внес существенный вклад в развитие медицинской терминологии, составив и издав впервые «Русско-латинско-башкирский толковый словарь офтальмологических терминов» (2004 г., 110 стр.) и «Русско-латинско-башкирский словарь медицинских терминов» (2007 г., 840 стр.).

Профессором М.Т. Азнабаевым была создана *Уфимская научная школа офтальмологов*. Под его руководством защищено 7 докторских и 47 кандидатских диссертаций. Большая группа его учеников и последователей, высококвалифицированных офтальмохирургов и руководителей возглавляют научные и лечебные учреждения республики.

Большое внимание М.Т. Азнабаев уделял общественной работе, являясь Президентом ассоциации офтальмологов РБ, членом президиума и правления общества офтальмологов России. Он был главным редактором Всероссийского журнала «Проблемы офтальмологии» в 2004-2006 гг., членом редакционного совета журналов «Вестник офтальмологии», «Рефракционная хирургия» и «Казахский офтальмологический журнал».

По инициативе М.Т. Азнабаева в 1991–1992 гг. совместно с Детским фондом СССР были проведены Всероссийская акция «Слепые дети», с оказанием консультативной и хирургической помощи слабовидящим детям, а также благотворительная акция по бесплатному обследованию и хирургическому лечению населения Оренбургской, Курганской, Пермской, Свердловской областей, Северного Кавказа и Республики Татарстан.

Указами Президиума Верховного Совета БАССР за заслуги в здравоохранении и науке М.Т. Азнабаеву присвоено звание «Заслуженный врач БАССР» в 1977 году, в 1991 году – «Заслуженный деятель науки Республики Башкортостан». Указом Президиума Верховного Совета РСФСР в 1986 году ему присвоено почетное звание «Заслуженный врач РСФСР», а в 2004 году Указом Президента Российской Федерации присвоено звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации». Профессор М.Т. Азнабаев награжден орденами «Почета России» (1999 г.), «Салавата Юлаева» (2004 г.), «Чести и Славы» Республики Абхазия (2004 г.), «За заслуги перед Республикой Башкортостан» (2014 г.). Профессор М.Т. Азнабаев в 2007 году удостоен премии АН РБ имени Г.Х. Кудоярова за издание монографии «Лазерная дакриоцисториностомия». Марат Талгатович стал лауреатом Государственной премии РБ в области науки и техники за создание «Атласа глазной патологии» (2011 г.).

Почетный заведующий кафедрой, профессор М.Т. Азнабаев, приближаясь к 80-летнему рубежу, продолжает активно трудиться на кафедре офтальмологии с курсом ИДПО Башкирского государственного медицинского университета, передавая уникальные знания и свой богатый опыт молодому поколению.

От всей души поздравляем дорогого Марата Талгатовича с юбилеем, желаем ему крепкого здоровья и дальнейших творческих успехов.

*Коллектив кафедры офтальмологии с курсом ИДПО
Башкирского государственного медицинского университета,
Общество офтальмологов Республики Башкортостан*

ДАМИР АХМЕТОВИЧ ЕНИКЕЕВ (К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)



1 января 2019 г. исполнилось 80 лет со дня рождения и 56 лет научно-педагогической деятельности видного российского ученого патофизиолога-реаниматолога, академика Международной академии наук высшей школы, Европейской и Российской академий естественных наук, Международной академии авторов научных открытий и изобретений, заслуженного деятеля науки Республики Башкортостан, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой патофизиологии Башкирского государственного медицинского университета (БГМУ) Дамира Ахметовича Еникеева.

Д.А. Еникеев родился в Уфе Башкирской АССР. После окончания с отличием лечебного факультета БГМИ был зачислен в аспирантуру на кафедру патофизиологии, возглавляемую проф. В.А. Самцовым, где изучал патофизиологию экстремальных и терминальных состояний, вызванных травмой, шоком, кровопотерей, стрессом, комой, отравлениями, асфиксией и др., что нашло отражение в кандидатской и докторской диссертациях, монографиях и других научных трудах. В 1968 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Влияние клинической смерти от острой кровопотери на сенсibilизацию и проявление анафилактического шока у оживленных животных». В 1978 г. ему присвоено ученое звание доцента.

Дамир Ахметович прошел плодотворный научный и творческий путь от аспиранта до профессора. В 1987 г. защитил докторскую диссертацию на тему «Особенности умирания, оживления, клиники постреанимационного периода и иммунологической реактивности у животных, иммунизированных различными антигенами» (1987). Ученое звание профессора присвоено в 1989 г.

Д.А. Еникеев является высококвалифицированным педагогом и одним из ведущих ученых Республики Башкортостан и РФ, обладает большими организаторскими способностями. В течение 56 лет работает на кафедре патофизиологии БГМУ, а с 1987 г. по настоящее время ведет ее.

Большое внимание он уделяет совершенствованию учебного процесса на кафедре. Руководимая им кафедра является коллективом с высоким уровнем преподавания. При анонимном опросе студентов университета Д.А. Еникеева постоянно признавали лучшим преподавателем. Достижением последних лет является создание под его руководством на кафедре галереи лауреатов Нобелевской премии (350 портретов с формулировкой конкретных заслуг) по физиологии, биологии, медицине и более 450 учебных стендов по патофизиологии экстремальных и терминальных состояний, 11 учебно-тематических модулей (патология нервной системы, патология дыхания, патология реанимации, патология кислотно-щелочного и водно-солевого обмена, иммунопатология, патология сердечного ритма, патология красной и белой крови, патофизиология травмы, шока, сепсиса на русском и английском языках), получивших высокую оценку со стороны Госинспекции вузов РФ и иностранных ученых.

Под руководством профессора Д.А. Еникеева созданы новые рабочие программы, ситуационные задачи, тестовые задания, компьютерные учебные программы и компьютерный класс, видеотека учебных фильмов и видеозал для студентов.

Д.А. Еникеев активно занимается общественной деятельностью. В течение 7 лет (1988-1995) он был деканом лечебного факультета БГМУ.

Д.А. Еникеев опубликовал более 1040 печатных научных работ, среди которых 38 монографий, 450 журнальных статей, 47 авторских свидетельств и патентов на изобретения СССР, Украины и РФ, 22 рационализаторских предложения, 200 работ опубликовано в международной печати. Он является автором и соавтором 4 учебников и 2 программ по патофизиологии для лечебных, стоматологических, фармацевтических и других факультетов медвузов, 66 учебных руководств и пособий, 22 учебных пособия опубликованы синхронно на английском и русском языках.

Под руководством профессора Д.А. Еникеева создана научная школа патофизиологов, известная в Башкортостане и Российской Федерации. Он подготовил 14 докторов и 28 кандидатов наук. Готовятся 3 доктора и 4 кандидата наук. Научная школа Д.А. Еникеева является башкирской ветвью известной во всем мире научной школы основателя современной реаниматоло-

гии, академика РАМН, профессора Владимира Александровича Неговского. Научная деятельность Д.А. Еникеева посвящена патофизиологии экстремальных и терминальных состояний, аллергической и иммунологической реактивности постреанимационного периода, исследованию патофизиологических закономерностей взаимовлияния иммунитета, аллергии и реанимации в сравнительно-эволюционном аспекте, органа зрения и ЦНС при травме, гипоксии, белковой сенсибилизации, смертельной кровопотере; патологии опорно-двигательного аппарата при внутрисуставных переломах при травме разной этиологии; патогенезу нарушений при алкогольной коме, отравлениях фосфорорганическими веществами и действии экотоксикантов.

Под руководством Д.А. Еникеева активно работает студенческий научный кружок.

Д.А. Еникеев имеет почетные звания: «Изобретатель СССР» – 1985 г., «За активную работу в ОСВОДЕ РСФСР» – 1976, 1977 гг., «Отличник СВОДа РСФСР» – 1980 г., «Почетным знаком ОСВОДа РСФСР» – 1988 г., присвоено звание «Заслуженный деятель науки Башкирской АССР» (1993 г.); награжден почетным знаком РАЕН «За заслуги в развитии науки и экономики» (1999 г., 2004 г.), имеет почетное звание и знак «Рыцарь науки и искусств» (2000 года). Включен в Международный справочник «Who is Who?». Награжден именной серебряной медалью Международного биографического общества (Англия, г. Кембридж) – «Outstanding scientist of the 21st century (2004) Dr. Damir Enikeev», дипломом и знаком ЕАЕН (2014 г.) «Почетный Ученый Европы» «За существенный вклад в области науки», Грамотой «Благодарность» Президента Российской Федерации В.В. Путина за достигнутые трудовые успехи, значительный вклад в социально-экономическое развитие Российской Федерации, заслуги в гуманитарной сфере, многолетнюю добросовестную работу и активную общественную деятельность. (Москва. Кремль, диплом №136-рп от 30 апреля 2014 г.), дипломом и медалью ЕАЕН «Почетный изобретатель Европы» (Ehrenefinder Europas) – «Honored Inventor of Europe» (Diplom № 033 Hannover, den 21.10.2014 г. Ганновер) за выдающиеся заслуги в области научного и технологического процесса.

Д.А. Еникеев является членом Международного общества патофизиологов, членом правления Российского общества патофизиологов, председателем Башкирского регионального общества патофизиологов, членом редакционного совета журналов «Патофизиология и экспериментальная терапия», «Клиническая медицина и патофизиология», «Медицинский вестник Башкортостана», членом многих проблемных комиссий. Он избран действительным членом общественных академий, награжден научными орденами и медалями имени выдающихся ученых. Избран вице-президентом ЕАЕН по Уральскому региону, членом Германского и Римского научно-медицинских обществ.

За вклад в развитие медицины и здравоохранения Д.А. Еникеев награжден высшими наградами РАМН по патофизиологии – серебряной медалью им. акад. А.Д. Сперанского «За большой вклад в развитие отечественной патофизиологии» (2007), золотой медалью им. А.Д. Сперанского «За выдающийся вклад в Российскую медицинскую науку и образование» (2014), почетной и юбилейной золотыми медалями ЕАЕН им. акад. В.А. Неговского «За особые заслуги в медицине критических состояний» (2006, 2009).

Д.А. Еникеев прекрасный спортсмен, кандидат в мастера спорта по настольному теннису, имеет первые разряды по волейболу, баскетболу, легкой атлетике, шахматам.

Д.А. Еникеев пользуется большим и заслуженным авторитетом среди коллег патофизиологов-реаниматологов, врачей и студентов.

*Российское научное общество патофизиологов,
Редакция журнала «Патологическая физиология и экспериментальная терапия»,
Медицинская общественность Республики Башкортостан,
Ректорат, профком Башкирского государственного медицинского университета,
Редакция журнала «Медицинский вестник Башкортостана»*

НЕКРОЛОГИ

ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА САХАУТДИНОВА ВЕНЕРА ГАЗИЗОВИЧА



6 января 2019 г. на 81-м году жизни после тяжелой и продолжительной болезни ушел из жизни выдающийся врач-хирург, организатор здравоохранения, заслуженный деятель науки России и Башкортостана, член-корреспондент АН РБ, руководивший Башкирским государственным медицинским институтом с 1982 по 1987 гг., профессор Венера Газизович Сахатудинов.

Сахатудинов Венера Газизович родился 1 января 1939 года в деревне Кинзябаево Кугарчинского района Башкирской АССР. Родители Венера Газизовича были школьными учителями. Они сформировали у своего сына желание познавать новое и неизведанное, не бояться трудностей и быть лидером своего коллектива. Именно воля и трудолюбие позволили ему после окончания Юмагузинской средней школы в 1956 г. поступить в Башкирский медицинский институт. Уехав по распределению в 1962 г. в г. Сибай Венера Газизович работал патологоанатомом, заведующим отделением переливания крови, заведующим хирургическим отделением, был избран депутатом Горсовета. В 1966 г. он поступил в клиническую ординатуру 1-го Московского медицинского института, а уже через год – в аспирантуру Академии наук СССР (группа академика Виктора Ивановича Стручкова). Обучаться у него было очень престижно и ответственно. В состав группы входили: Эммануил Викентьевич Луцевич – член-корреспондент РАМН, заведующий кафедрой хирургии, проректор Московского медико-стоматологического института, Виктор Кузьмич Гостищев – член-корреспондент РАМН, заведующий кафедрой общей хирургии 1-го МГМУ им. Сеченова, Сергей Викторович Лохвицкий – академик, заведующий кафедрой хирургии, проректор Карагандинского медицинского института; профессор Цыбырнэ из Кишенева и др.

В 1969 г. Венера Газизович досрочно защитил кандидатскую диссертацию на тему "Вопросы диагностики и лечения хронических неспецифических пневмоний в хирургической практике". Вернувшись в г. Уфу, в alma mater он работал ассистентом, доцентом, профессором кафедры хирургии. В 1970-1973 гг. был деканом лечебного факультета БГМИ. В 1975 г. Сахатудинов Венера Газизович защитил докторскую диссертацию "Диагностика и лечение остеомиелита редкой локализации". С 1979 г. возглавил кафедру общей хирургии, а с 1982 г. стал заведующим кафедрой факультетской хирургии.

С 1982 по 1987 гг. Сахатудинов В.Г. являлся ректором Башкирского государственного медицинского университета.

Сахатудинов Венера Газизович – создатель научной медицинской школы, имеющей разносторонние направления научной деятельности: вопросы гастрохирургии, проктологии, микрохирургии. Им опубликовано более 400 научных трудов, 8 монографий, под его руководством защищено 10 докторских, 40 кандидатских диссертаций. Результаты научных достижений профессора В.Г. Сахатудинова и его учеников доложены на многих международных форумах в гг. Уфе, Москве, во всех столицах союзных республик, в Италии, Польше, Германии, Австрии, Голландии, Англии, Финляндии, США. Сахатудинов В.Г. в 1994 г. был избран членом-корреспондентом АН РБ. Учитывая большую значимость и значительный вклад в развитие медицинской науки В.Г. Сахатудинова и его научной школы, в 1985 г. ему присвоено звание "Заслуженный деятель науки Башкирской АССР", а в 1991 г. – звание "Заслуженный деятель науки РСФСР", в 1994 г. – звание "Заслуженный врач Республики Башкортостан".

Важным этапом в его жизни стало открытие Городской клинической больницы № 21 в г. Уфе, в которой им была проведена колоссальная работа по становлению клиники, развертыванию уникальных для республики отделений микрохирургии и колопроктологии, велась активная научно-экспериментальная работа. Длительное время Венера Газизович возглавлял хирургическую клинику ГКБ № 21 г. Уфы.

В.Г. Сахатудинов являлся признанным общественным деятелем. Был дважды лауреатом газеты «Совет Башкортостана». Среди его учеников были: ректор БГМУ, член-корреспондент РАН В.М. Тимербулатов, директор клиники Республиканского онкологического диспансера

профессор Ш.Х. Ганцев, политический советник Государственной Думы РФ профессор Э.Н. Праздников, директор НПО "Иммунопрепарат" М.М. Алсынбаев. Многие из его учеников в настоящее время трудятся за рубежом – в Израиле, США, Канаде и других странах.

Сахаутдинов Венер Газизович похоронен 7 января 2019 г. в Мелеузовском районе. Проводить талантливого хирурга в последний путь приехало более тысячи человек со всей России.

Ректорат и сотрудники Башкирского государственного медицинского университета всегда будут помнить выдающегося педагога и хирурга, ученого и общественного деятеля Сахаутдинова Венера Газизовича.

*Ректорат Башкирского государственного университета,
коллектив кафедры хирургии с курсом эндоскопии
ИДПО Башкирского государственного
медицинского университета,
коллектив кафедры хирургических болезней,
редакция научно-практического журнала
«Медицинский вестник Башкортостана»,
ученики и коллеги*

ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА НАСИБУЛЛИНА РУСЛАНА САГИТОВИЧА



14 января в г. Уфе на 82-м году жизни скончался профессор, доктор физико-математических наук Насибуллин Руслан Сагитович, возглавлявший кафедру медицинской физики с курсом информатики БГМУ с 1982 по 2018 гг.

Руслан Сагитович родился 4 декабря 1937 г. в селе Азнакаево ТАССР. В 1961 г. окончил физический факультет Казанского государственного университета по специальности «радиофизика».

Трудовая деятельность Руслана Сагитовича началась в 1961 г. в Башкирском филиале Академии наук в отделе физики и математики, где он работал научным сотрудником и одновременно ученым секретарем.

В 1982 г. Руслан Сагитович возглавил кафедру медицинской физики с курсом информатики БГМИ.

В это время основным научным направлением кафедры было исследование молекулярного механизма действия биологически активных молекул на клеточные мембраны. Научные интересы Руслана Сагитовича были направлены на исследования молекулярных механизмов биологической активности и развитие досимптомной медицины. Он создал лабораторию радиоспектроскопии ядерного магнитного резонанса. Ему удалось создать математическую модель взаимодействия некоторых биологически активных молекул с атомами азота в кольце и флавоноидов с фосфолипидами клеточных мембран. В рамках этого направления сотрудниками кафедры были выполнены кандидатские диссертации. Руслан Сагитович был членом редколлегии нескольких научных журналов, членом научного методического совета, членом диссертационного совета Д 11.00.04. Он подготовил 6 кандидатов наук и был консультантом докторской диссертации.

Совместно с сотрудниками кафедры он впервые показал образование комплексов между некоторыми гетероциклическими молекулами, формирующие изменения конформационных свойств, электронной структуры и проницаемость клеточных мембран. Насибуллиным Р.С. получен полный тензор квадрупольной связи ядер азота ряда биологически активных молекул. Совместно с сотрудниками кафедры был представлен новый механизм разрушения клеточных мембран диоксинами. Кафедра неоднократно выполняла научные исследования по грантам Российского фонда фундаментальных исследований. Им было опубликовано более 200 научных работ, в том числе 2 монографии и 3 патента РФ на изобретения.

Коллектив Башкирского государственного медицинского университета глубоко скорбит по поводу невосполнимой утраты – кончины Руслана Сагитовича и выражает самые искренние соболезнования родным и близким.

*Ректорат Башкирского государственного медицинского университета,
коллектив кафедры медицинской физики
с курсом информатики БГМУ,
редакция научно-практического журнала
«Медицинский вестник Башкортостана»,
ученики и коллеги*

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. Рекомендуются использовать не более 15 литературных источников за последние 10 лет. Ссылка на лите-**

ратурный источник в тексте приводят в виде номера в квадратных скобках (например [3]). Обязательным является оформление списка References, последовательность в котором должна совпадать с русскоязычным списком.

3. Оформление резюме осуществляется на русском и английском языках, каждое – на отдельной странице (объем от 130 до 150 слов). Текст резюме на английском языке должен быть аутентичен русскому тексту. В начале страницы следует поместить название статьи, инициалы и фамилии авторов. Резюме должно быть достаточно информативным, чтобы по нему можно было судить о содержании статьи. Резюме должно отражать цели и задачи исследования, материал и методы, основные результаты (в том числе с цифровыми показателями) и выводы. Все аббревиатуры в резюме нужно раскрывать (несмотря на то, что они были раскрыты в основном тексте статьи). Под резюме после обозначения «ключевые слова» помещают от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний.

4. Сведения об авторах.

На отдельной странице нужно указать фамилию, полное имя, отчество, место работы, должность, звание, полный адрес организации (кафедры), телефоны для оперативной связи и E-mail (при наличии) каждого автора. Для удобства на этой же странице указывается название статьи.

5. Требования к иллюстрациям.

- Таблицы, диаграммы, рисунки и фотографии помещаются в текст статьи с соответствующими названиями (подрисовочными подписями), нумерацией и обозначениями. Данные, представленные в таблицах, не должны дублировать данные рисунков и текста, и наоборот.

- Иллюстрации публикуются в черно-белом варианте. Однако возможно их цветное исполнение по согласованию с редакцией. Рисунки должны быть четкими, фотографии – контрастными.

- Дополнительно фотографии, отпечатанные на фотобумаге размером 10×15 см, представляются в 2-х экземплярах. На обороте каждой иллюстрации простым карандашом без нажима указывается ФИО первого автора, название статьи, номер рисунка, верх и низ обозначаются словами «верх» и «низ» в соответствующих местах.

- Кроме того, на CD-R(W) записывается электронный вариант фотографий (с обязательной подписью и указанием номера рисунка) отдельными файлами в формате TIFF (расширение для PC - *.tif) или JPEG с минимальной компрессией (расширение *.jpg) в натуральную величину с расширением 300 dpi.

6. На CD-R(W) записывается электронная версия статьи (идентичная печатной) в формате rtf (название файла – фамилия первого автора), а также фотографии отдельными файлами.

- ✓ Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование присланных статей.

- ✓ Статьи, оформленные не в соответствии с настоящими требованиями, рассматриваться не будут, присланные рукописи не возвращаются.

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

- ✓ В одном номере публикуется не более двух статей одного автора.

- ✓ Стоимость публикации составляет 500 рублей за каждую полную (неполную) страницу текста формата А4. Оплата за статью производится после положительного решения редакционной коллегии и уведомления авторов со стороны редакции.

- ✓ На страницах журнала предполагается размещение информации о медицинских и оздоровительных организациях, сведений о лекарственных препаратах, изделиях медицинской техники.

- ✓ Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

✓ С примерами оформления статей и списка литературы (References) можно ознакомиться на сайте <http://www.mvb-bsmu.ru>

Лицензия № 0177 от 10.06.96 г.

Дата выхода 27.02.2019 г.

Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе с оригинал-макета.
Формат 60×84 ¹/₈. Усл.-печ. л. 12,56. Тираж 500 экз. Заказ № 17.

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